



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**JOSÉ ROMÉRIO RABELO MELO**

**FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL: DESCRIÇÃO E FATORES  
ASSOCIADOS À SUBNOTIFICAÇÃO E AOS DESFECHOS GRAVES DOS  
EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS**

**FORTALEZA**

**2022**

**José Romério Rabelo Melo**

**FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL: DESCRIÇÃO E FATORES  
ASSOCIADOS À SUBNOTIFICAÇÃO E AOS DESFECHOS GRAVES DOS  
EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de Concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais

Coorientadora: Profa. Dra. Elisabeth Carmen Duarte

**FORTALEZA**

**2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo autor

---

M485f Melo, José Romério Rabelo.  
Farmacovigilância no Brasil: descrição e fatores associados à subnotificação e aos desfechos graves dos Eventos Adversos a Medicamentos / José Romério Rabelo Melo. – 2022. 458 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais.  
Coorientação: Profa. Dra. Elisabeth Carmen Duarte.

1. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamento. 2. Covid-19.  
3. Automedicação. 4. Segurança do paciente. 5. Classificação Internacional de Doenças. I. Título.

CDD 615

---

**JOSÉ ROMÉRIO RABELO MELO**

**FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL: DESCRIÇÃO E FATORES  
ASSOCIADOS À SUBNOTIFICAÇÃO E AOS DESFECHOS GRAVES DOS  
EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais - Orientador  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Helaine Carneiro Capucho  
Universidade de Brasília (UnB)

---

Profa. Dra. Guacira Corrêa de Matos  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

---

Profa. Dra. Vera Lúcia Edais Pepe  
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca  
Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz/RJ)

---

Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dra. Eudiana Vale Francelino  
Farmacêutica membro do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido  
de Medicamentos (GPUIM/UFC)

Aos meus pais, Gerardo Nogueira Melo (*in memoriam*) e Maria Consuelo Rabêlo Melo, pelo apoio incondicional e incentivo em todos os momentos da minha vida. Por acreditarem em mim, e não medirem esforços para a concretização dos meus sonhos. Sem vocês, nada seria possível. Amo vocês com amor eterno!

*“Pedi e recebereis. Buscai e achareis. Batei e vos será aberto. Porque todo aquele que pede, recebe. Quem busca, acha. A quem bate, se abrir*

(Mateus 7, 7-8).

## AGRADECIMENTOS

"Como *poderei retribuir ao Senhor por tudo o que Ele me tem dado?*" (Salmo 11)

Uma ocasião especial e com muitos sentimentos entrelaçados são os agradecimentos. E, nesse momento, me fez lembrar uma das grandes obras de São Tomás de Aquino, o “Tratado da Gratidão”. Nele, o grande filósofo e doutor da Igreja Católica, diz que a gratidão tem três níveis. São eles: a) superficial: é um nível racional, de reconhecimento ao outro por sua atitude (*ut recognoscat*); b) intermediário: aquele nível em que o sujeito dá graças e louva a quem lhe prestou algum benefício ou favor (*ut gratias agat*); e, c) profundo: quando o sujeito se compromete com a pessoa que lhe fez o favor ou a boa atitude. É o nível de vínculo entre as pessoas (*ut retribuatur*).

Achei que escrever essa parte seria a mais fácil de todas e, agora, vejo como é complexo expressar as emoções nesse ato. Como dizia São Tomás, “a gratidão é uma realidade humana complexa”. E, nesse momento, com uma tempestade de emoções, como a paz pelo dever cumprido, as incertezas sobre a capacidade de se expressar e se fazer entender, mesmo que fragmentariamente, das saudades que virão logo ao fechar a última página e, principalmente, da preocupação de não esquecer pessoas tão queridas que se fizeram presentes neste caminho, tentarei expressar meus sentimentos a todos que conviveram comigo nessa jornada e também aqueles que me ajudaram na minha formação humana, acadêmica e profissional.

Segundo o professor Luiz Jean Lauand, “o homem é, essencialmente, um ser que esquece”. Portanto, perdoe-me se você não se encontrar nesses agradecimentos, não foi por falta de reconhecimento, mas por puro esquecimento, mas digo-lhe agora: muito obrigado.

A formulação portuguesa de agradecer é a única que reflete o mais profundo nível de gratidão (terceiro que, naturalmente, engloba os dois anteriores): o do vínculo (*ob-ligatus*), da obrigação, do dever de retribuir: “eu me obrigo com você por ter me feito isso...”, o que gera o comprometimento mútuo, gera vínculos<sup>1</sup>. Sendo assim, quero dizer meu muito obrigado:

- Primeiramente a Deus, por ter permitido chegar até aqui e que, por amor, tem realizado grandes coisas em minha vida.

---

<sup>1</sup> Jean Lauand é Prof. Titular Sênior do Programa de Pós-Graduação em Educação da Feusp.

- À Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e gestores, que viabilizaram minha participação no curso de Doutorado em Ciências Farmacêuticas da UFC.
- Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, por me guiar nesse tema cheio de nuances e de múltiplos olhares e interpretações. Obrigado por entender meus caminhos, meus tempos, minhas escolhas. Divido todos os acertos com você e a minha coorientadora. Não tenho dúvidas que os equívocos são por minha pura teimosia.
- A minha Coorientadora e amiga, Profa. Dra. Elisabeth Carmen Duarte, uma fada que Deus colocou na minha vida. Agradeço pelos inúmeros ensinamentos, conselhos, pelas broncas e paciência nas longas, quase, intermináveis sessões de terapias. Não esquecerei o teu desejo de que meus estudos fossem concentrados, árduos, intrincados e custosos, para que eu sentisse o entusiasmo do fruto final, esta Tese.
- Aos professores do Curso de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFC-PGCF/UFC que foram essenciais para meu amadurecimento no doutorado.
- À Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles, pelo acolhimento, presteza, amizade e apoio durante a trajetória do doutorado.
- À Profa. Dra. Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal, que mesmo sem me conhecer, aceitou o desafio de me orientar no início do doutorado. Lembro com muita gratidão todos os nossos encontros de orientação e a sua persistência em me estimular para escrita científica logo no 1º semestre do curso.
- Às professoras da banca examinadora desta Tese que, gentilmente, se dispuseram a colaborar, cedendo seu precioso tempo para fazer a leitura deste texto.
- Às minhas amigas, em especial, a Ana Cláudia Brito, Eudiana Vale, Milene Jácome, Reijane Pinheiro, que abriram seus baús de memórias e se propuseram a refletir comigo e me apoiaram no caminho que tinha escolhido no Doutorado.
- Aos trabalhadores da faculdade de Farmácia, em especial à Juliana Isaias e Maxwilliam da PGCF/UFC, pelo cuidado e carinho com os pós-graduandos.
- À Dra. Eugenie Desirèe Rabelo Neri Viana, amiga e conterrânea, pela incansável disponibilidade em ajudar a quem a procura. Tenho admiração na sua competência e determinação. Não há tempo ruim para ela!

- Aos meus amigos do Ceará que me ajudaram no caminhar da saúde pública, em especial à Cícera Borges, Isabel Cavalcanti, Lindélia Coriolano, Marilac Barbosa, e ao Pedro Castro da SESA/CE, aos colegas da SESA de Morada Nova, onde iniciei meus primeiros passos na saúde pública, e aos amigos (as) da regional de saúde de Russas e de Maracanaú, em especial, ao Israel Peixoto, Ivonete Cavalcante e Zita Rocha, por tanta paciência e ensinamentos.
- Aos companheiros (as) que me ajudaram a entender o contexto do trabalho da Vigilância Sanitária, principalmente, na pós comercialização, mesmo com todos os embates. Difícil citar todos, mas agradeço à Beatriz Mac Dowell, Bruno Rios, Daniel Coradi, Gloria Vicente, Márcio Pessoa, Rosa Aires, Suzie Marie, Stela Melchior e Tiago Lanus, cúmplices em tantos trabalhos em prol da construção e do fortalecimento da VIGIPÓS na Anvisa.
- Aos coautores que aceitaram o desafio de construir juntos partes desta Tese. Sem a colaboração intelectual deles, tudo ficaria mais difícil. Obrigado Argentina Sá, Eduardo Pinheiro, Eudiana Francelino, Eugenie Desirée, Rosane Monteiro, Karla Ferreira, Karen Fleck, Marcelo Vogler, Yannie Silveira e Silvia Freitas.
- Aos amigos e aos amores, de perto e de longe, agradeço cada palavra, cada abraço, cada olhar e mesmo os silêncios e as ausências. As diversas formas de demonstrar respeito e amor são reveladas nos pequenos gestos que dão significado à nossa vida.
- Neste caminho de formação, somos a soma de todos os acontecimentos de nossa vida. Obrigado aos que me acompanham desde sempre, minha família: meus pais, Gerardo Nogueira Melo (*in memoriam*) e Maria Consuelo Rabelo Melo; meus irmãos, Raimundo, Noraelena, Noraneide, Rogério, Roger, Paulo; e ao nosso irmão Augusto César, que a vida nos presenteou. Obrigado pelo amor e presença.
- Aos meus (minhas) sobrinhos (as) queridos (as), em especial ao Lívio Pires, que tantas vezes me ajudou nas traduções para a língua inglesa.
- Dizem que os amigos da faculdade são aqueles que vamos levar para a vida toda e, disso, eu tenho total certeza. Muito obrigado aos meus amigos da graduação, que diariamente conversamos, rimos, discutimos e nos encontramos. Hoje, olhando para trás, vejo que muito do que aprendi foi fora da sala de aula, ao lado de vocês.

É tempo!

O tempo passa, o minuto passa,  
a cada instante se renova a vida...  
Não pare, não pense...  
faça, abraça e beija.  
Canta a esperança...vibra teu peito...  
Esta hora... este minuto...  
Já passou... não beijou?  
Não sorriu...? não vibrou?  
Pena, o tempo passou...  
e você não viveu.  
Corra, há tempo para falar,  
para sentir a emoção do desejo,  
É tempo ainda, não perca o ensejo!

*Barbara Esperança Mazão, 1996.*

## RESUMO

Os Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) são um problema de saúde pública, com altas taxas de morbimortalidade e impactos nos custos dos sistemas de saúde. A notificação voluntária em sistemas de vigilância passiva é a estratégia mais utilizadas para a identificar EAM. Todavia, a subnotificação, representa um desafio na prevenção desses eventos. Essa tese descreve o perfil da notificação e dos participantes do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF), e analisa os fatores associados à subnotificação, à gravidade e aos óbitos em pacientes com EAM. Para atingir os objetivos propostos, foram utilizados dados dos sistemas Notivisa, VigiMed, da internação hospitalar (SIH) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) - e os dados do inquérito de conhecimentos, práticas e atitudes (CAP) em Farmacovigilância com os profissionais de saúde brasileiros. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de artigos com códigos CID-10 rastreadores de EAM, identificados os mais usados e elaborada uma lista com os mais concordantes entre os artigos revisados. Os CID dessa lista, foram identificados nos dados do SIH e do SIM. As análises estatísticas incluíram: i) uso de frequências relativas e estimação de IC95%; testes qui-quadrado, exato de Fisher, o teste t e de Mann-Whitney; iii) métodos multivariáveis com uso de regressão logística multivariável não condicional, estimando as razões de chances (OR) brutas e ajustadas. As análises foram feitas com o *software* Stata, versão 10 e o *software* livre R. Os resultados desta tese são apresentados em seis artigos. Em síntese, os resultados indicaram: os profissionais de saúde em geral têm um baixo nível de CAP (56,6%). A proporção de profissionais subnotificantes de EAM foi de 67,5%. A taxa de notificação de EAM no Notivisa foi de 40,8/1 milhão de habitantes. No SIH e SIM, os fármacos que mais causaram EAM, proporcionalmente, foram os que agem no sistema nervoso, os antineoplásicos e imunomoduladores. A proporção de pacientes com EAM nas internações foi de 0,53% e o risco de morte entre eles, durante a internação, foi de 1,8%. Entre os pacientes com Covid-19, a Cloroquina (OR=5,4) e a Hidroxicloroquina (OR=2,1) foram os únicos medicamentos associados a evento grave. Os resultados colaboram com o debate para superar as principais limitações do SINAF, tais como a subnotificação e o baixo CAP dos profissionais de saúde; e auxilia na busca de estratégias para o seu enfrentamento, como a utilização de métodos ativos de rastreamentos de EAM, o foco na educação permanente dos profissionais de saúde e promovendo a cultura da notificação de EAM no Brasil.

**Palavras-chave:** Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamento, Automedicação, Covid-19, Segurança do paciente, Classificação Internacional de Doenças.

## ABSTRACT

Adverse Drug Events (ADE) are a public health problem, with high rates of morbidity and mortality and impacts on health systems costs. Voluntary reporting in passive surveillance systems is the most used strategy to identify ADE. However, underreporting represents a challenge in preventing these events. This thesis describes the profile of notification and participants in the National Pharmacovigilance System (SINAF) and analyzes the factors associated with underreporting, severity and deaths in patients with ADE. To achieve the proposed objectives, data from the Notivisa, VigiMed, hospital admission System (SIH) and Mortality Information System (SIM) systems were used - and data from the Knowledge, Attitudes, and Practices survey (KAP) in Pharmacovigilance with the Brazilian health professionals. A systematic review of the literature of articles with ICD-10 ADE triggering codes was carried out, in which the most used were identified and a list of the most concordant among the articles reviewed was created. The ICDs on this list were identified in the SIH and SIM data. Statistical analyzes included: i) use of relative frequencies and estimation of 95%CI; chi-square, Fisher's exact, t and Mann-Whitney tests; iii) multivariable methods using non-conditional multivariable logistic regression, estimating the raw and adjusted odd ratios (OR). Analyzes were performed using software Stata version 10, and the open-source software R. The results of this thesis are presented in six articles. In summary, the results indicated that health professionals in general have a low level of KAP (56.6%), while the proportion of professionals who underreported ADE was 67.5%. The ADE notification rate in Notivisa was 40.8 per million inhabitants. Based on the SIH and SIM records, the drugs that most caused ADE, proportionally, were those that act on the nervous system, antineoplastic, and immunomodulators. The proportion of patients with ADE during hospitalization was 0.53%, and the risk of death among them during hospitalization is 1.8%. With respect to ADE reports among patients with Covid-19, chloroquine (OR = 5.4) and hydroxychloroquine (OR = 2.1) were the only drugs associated with severe ADR. The results contribute to the debate to overcome the main limitations of SINAF, such as underreporting and low rates of KAP from health professionals; and assists in the search for coping strategies with, such as using active methods of ADE, focus on continuing education in pharmacovigilance for health professionals and promoting the culture of ADE notification in Brazil.

**Keywords:** Drug-related side effects and adverse reactions, Self-Medication, Coronavirus Infections, Patient Safety, International Classification of Diseases.

## LISTA DE FIGURAS

Figura A- Página inicial do artigo 1 “Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil”...	179
Figura B- Página inicial do artigo 2 “Under-reporting of Adverse Drug Reactions Among Healthcare Professionals in Brazil: An Estimate based on National Pharmacovigilance Survey” .....	206
Figura C- Página inicial do artigo 3 “Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos: uma revisão sistemática” .....	230
Figura 1- Fluxo da pesquisa e seleção dos artigos da revisão sistemática.....	240
Figura 2- Análise da concordância no conjunto total dos códigos CID-10.....	248
Figura D- Página inicial do artigo 6 “Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do SINAF.	261
Figura E- Página inicial da Carta às Editoras "Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19” publicado em abril de 2021, em resposta à Machado & Marcon, no periódico Cadernos de Saúde Pública.....	289
Figura F - Página inicial da carta ás Editoras “Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de Farmacovigilância brasileiro” publicado em novembro de 2021.....	297

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1-Número de investigação de eventos adversos e/ou queixas técnicas de produtos sob vigilância sanitária, registrado no SIA.....	86
---	----

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1- Módulos e categorias das Boas Práticas de Farmacovigilância da União Europeia.....	105
Quadro 2- Procedimentos metodológicos do desenvolvimento da tese.....	172
Quadros do artigo 3	
Quadro 1- Descrição da Estratégia PICO.....	235
Quadro 2- Estratégias de pesquisas utilizadas na busca bibliográfica.....	236
Quadro 3- Características dos artigos incluídos na revisão sistemática dos códigos CID-10 como rastreadores de EAM.....	243
Quadro 4- Avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos na revisão sistemática.....	247
Quadro 5- Códigos da CID-10 identificado nos estudos e classificados segundo o grau de concordância entre os autores.....	249

## LISTA DE TABELAS (Continua)

### Tabelas do Artigo 1

Tabela 1- Características dos participantes da pesquisa, segundo as variáveis socio-demográficas. Brasil, 2019.....	187
Tabela 2- Distribuição das variáveis da dimensão Conhecimentos (C), segundo Categoria profissional. Brasil, 2019.....	188
Tabela 3- Distribuição das variáveis da dimensão Atitudes (A), segundo categoria Profissional. Brasil, 2019.....	191
Tabela 4- Distribuição das variáveis da dimensão Práticas (P), segundo categoria profissional. Brasil, 2019.....	192
Tabela 5- Distribuição percentual dos elementos do CAP classificados por área de formação dos participantes da pesquisa nacional sobre Farmacovigilância e notificação em EAM. Brasil, 2019.....	196

### Tabelas do Artigo 2

Tabela 1- Características dos profissionais de saúde da amostra estudada. Brasil, 2019	213
Tabela 2- Motivos referidos pelos profissionais de saúde, para não envio de uma notificação ao órgão responsável pelo monitoramento de EAM. Brasil, 2019..	214
Tabela 3- Fatores referidos pelos profissionais de saúde, que podem contribuir para a redução da subnotificação de EAM. Brasil, 2019.....	215
Tabela 4- Critérios referidos pelos profissionais de saúde, para a notificação de EAM. Brasil, 2019.....	216
Tabela 5- Proporção (%) e fatores associados à prática de não notificação de EAM derivados de análise de regressão logística bruta e ajustada.....	218

## LISTA DE TABELAS Conclusão

### Tabelas do Artigo 6

Tabela 1- Características das notificações de RAM segundo profissional notificador, UF, sexo e faixa etária, presença de doença preexistente dos pacientes e polifarmácia.....	271
Tabela 2- Características das notificações, segundo grupos farmacológicos, Fármacos suspeitos e ações da equipe médica.....	272
Tabela 3- Distribuição dos pares “medicamento-reação” relatada nas notificações segundo a classificação MedDRA.....	273
Tabela 4- Distribuição dos pares “medicamento-reação” segundo sexo, gravidade, causalidade e desfecho da reação nos pacientes com COVID-19.....	275
Tabela 5- Fatores associados à presença de RAM grave em pacientes com Covid-19, derivados de análise de regressão logística bruta e ajustada.....	276
Tabela 6- Média de dose cumulativa (em mg) e prolongamento do intervalo QT dos pacientes com COVID-19 que fizeram uso dos medicamentos Hidroxicloroquina, Cloroquina, Azitromicina e que apresentaram RAM....	277

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

continua

ABRASCO	Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
BDA	Bases de dados administrativas
BDFARM	Banco de dados em Farmacovigilância
CAP	Conhecimento, Atitude e Prática
CATEME	Câmara Técnica de Medicamentos
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CCSI	<i>Company Core Safety Information</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHADx	<i>The Classification of Hospital Acquired Diagnoses</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CIHA	Comunicação de Internação Hospitalar e Ambulatorial
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamento
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COF	<i>Condition Onset Flag</i>
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CRF	Conselho Regional de Farmácia
CTF	Câmara Técnica de Farmacovigilância
CVS	Centro de Vigilância Sanitária
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DATAVISA	Sistema de Produtos e Serviços sob a Vigilância Sanitária
DRM	Detentores de Registro de Medicamentos para o uso humano
EAM	Evento Adverso a Medicamento
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	União Europeia
EUDRAVIGILANCE	Sistema de Notificação de Eventos Adversos da União Europeia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GFARM	Gerência de Farmacovigilância

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

continuação

GPUIM	Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos da UFC
GTVISA	Grupo temático de Vigilância Sanitária
GVP	<i>Good Pharmacovigilance Practices</i>
ICDRA	<i>International Conference of Drug Regulatory Authorities</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IFPMA	Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas
IM	IM-Intoxicação medicamentosa
ISoP	<i>International Society of Pharmacovigilance</i>
KAP	<i>Knowledge, Attitude, and Practice</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NOTIVISA	Sistema Nacional para Notificação em Vigilância Sanitária
NUVIG	Núcleo de Vigilância em Eventos Adversos e Queixas Técnicas
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAHRF	Grupo de Farmacovigilância da Rede Pan-americana para a Harmonização Farmacêutica
PBRER	<i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i>
PERIWEB	Sistema de Notificações de Eventos adversos e queixas técnicas de São Paulo
PGR	Plano de Gerenciamento de Risco
PNI	Programa Nacional de Imunização
PNM	Política Nacional de Medicamentos
POP	Procedimento Operacional Padrão
PPGCF	Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFC
PRAC	Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância
PRM	Problemas Relacionados a Medicamentos
PSUR	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
QT	Queixa Técnica
RAM	Reação Adversas a Medicamentos

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

conclusão

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa
RFV	Responsável pela Farmacovigilância
RPBR	Periódico de Avaliação Benefício-Risco
RPF	Relatório Periódico de Farmacovigilância
SAMMED	Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos
SCOPE	<i>Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe</i>
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIH	Sistema de Informações Hospitalar
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SIMBRAVISA	Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária
SINAVISA	Sistema Nacional de Informação em Vigilância Sanitária
SINEPS	Sistema de Informação e Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas relacionados a Produtos de Saúde
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
SNVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SOBRAVIME	Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
SUS	Sistema Único de Saúde
UFC	Universidade Federal do Ceará
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VIGIBASE	Base de dados global da OMS de potenciais eventos adversos relatados de medicamentos
VIGIFLOW	<i>Management System for Recording, Processing and Sharing Reports of Adverse Effects</i>
VIGIPOS	Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
VISALEGIS	Banco de dados de Legislação em Vigilância Sanitária
WHO-ART	<i>The WHO Adverse Drug Reaction Terminology</i>
WHODRUG	Dicionário de Medicamentos da OMS

---

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>28</b>
2.1 O consumo de medicamentos no mundo e no Brasil .....	28
2.2 O monitoramento dos Eventos Adversos a Medicamentos no mundo.....	33
2.3 A descentralização das ações de Vigilância Sanitária e da Farmacovigilância no Brasil .....	78
2.4 A Farmacovigilância na regulação de medicamentos: as Boas Práticas em Farmacovigilância .....	97
2.5 A Farmacovigilância nos Programas de Saúde Pública.....	111
2.6 Métodos de Vigilância e os Sistemas de Informação em Vigilância Sanitária e Farmacovigilância .....	118
2.7 O Ensino e Pesquisa da Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância. ....	137
2.8 Desafios para a segurança de medicamentos na Pandemia da Covid-19 .....	150
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>169</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>171</b>
<b>5 MÉTODOS.....</b>	<b>172</b>
<b>6 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA .....</b>	<b>178</b>
<b>7 RESULTADOS .....</b>	<b>179</b>
7.1 Avaliação dos Conhecimentos, Atitudes e Práticas em Farmacovigilância dos profissionais de saúde no Brasil .....	179
7.2 Subnotificação de eventos adversos a medicamento entre profissionais de saúde no Brasil: estimativa baseada na pesquisa nacional de Farmacovigilância.....	206
7.3 Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos: uma revisão sistemática.....	230
7.4 Abordagem computacional com os códigos da CID-10 para o rastreamento de eventos adversos de medicamentos em big-data da saúde no Brasil ( <b>Artigo não Publicado</b> ) .....	259
<b>7.5 Fatores associados a morte hospitalar em pacientes com eventos adversos a medicamentos no Brasil, de 2011 a 2020 (Artigo não Publicado).</b> .....	<b>260</b>
7.6 Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de Farmacovigilância brasileiro. ....	261
7.6.1 Carta às editoras-Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19 .....	289
7.6.2 Carta às editoras-Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de Farmacovigilância brasileiro .....	297
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>303</b>
<b>9 RECOMENDAÇÕES.....</b>	<b>320</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>324</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>431</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>438</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Muito antes da Era Cristã, o homem já utilizava algumas plantas para fins medicinais, principalmente aquelas com atividades psicoativas, como a papoula (*Papaver somniferum*), a maconha (*Cannabis sativa*), o cogumelo (*Psilocibe mexicana heim*) e o chá com mistura de plantas alucinógenas, denominado *Ayahuasca*. Essas substâncias eram empregadas em porções, na procura da cura de doenças, e algumas vezes utilizadas como veneno (BARROS, 2002; SCHNEIDER; ANTUNES, 2010) (BARROS, 2002; SCHNEIDER; ANTUNES, 2010). Hipócrates (406 a.C) já nos alertava que tratamentos médicos poderiam apresentar iatrogenias e a outros riscos ao paciente. É dele a máxima: *primum non nocere*; em primeiro, não causar dano (GRISARD, 2006; SCLIAR, 2007).

Após a II Grande Guerra Mundial, com a redescoberta das substâncias antibacterianas, foi iniciada a era dos medicamentos industrializados. Isso impactou de forma drástica na redução da mortalidade geral da população (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006). A possibilidade de cura para doenças, até então consideradas fatais, era viável pela busca incessante aos serviços de saúde, e conseqüentemente o crescimento das vendas dos medicamentos, o que resultou no aumento do consumo de fármacos. Por efeito, também aumentaram os problemas, como a automedicação não orientada, a resistência bacteriana e diversos tipos de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM), tais como as reações adversas, intoxicações, erros e abuso de medicação, além do desperdício de dinheiro por parte do indivíduo e da instituição com terapias inúteis e desnecessárias (CASTRO, 2000).

São vários os registros de EAM no mundo e por isso, a necessidade de sistematizar os temas de segurança em relação ao uso de medicamentos pelo mundo, já que esse tema é pertinentes a todos os que têm sua saúde afetada, de uma forma ou de outra, pelo uso de alguma terapia medicamentosa (FORNASIER et al., 2018; MORO; INVERNIZZI, 2017; ROUTLEDGE, 1998).

Os EAM representam um desafio para os gestores da saúde. Sendo, portanto, uma das principais preocupações em relação à segurança do paciente, com altas taxas de morbidade e mortalidade, além de elevar os custos dos tratamentos médicos (PIRMOHAMED et al., 2004; ROTTENKOLBER; HASFORD; STAUSBERG, 2012).

Segundo o *Institute for Healthcare Informatics*, os EAM custam cerca de 42 bilhões de dólares em todo mundo e alguns países chegam a comprometer de 15 a 20% do

orçamento de seus hospitais para lidar com possíveis complicações (ATIKEN M, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2016).

A ciência que desenvolve atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos EAM ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos é chamada de Farmacovigilância. Essa ciência surgiu da necessidade de promover e divulgar informações relativas a eventos indesejados (ICH, 2016; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Até o final da década de 1960, as atividades relacionadas à Farmacovigilância estavam restritas a poucos países desenvolvidos. Em 1968, a OMS instituiu o projeto-piloto para monitoramento internacional de medicamentos, com a participação inicial de 10 países-membros. No relatório anual de 2020-2021 do *Uppsala Monitoring Centre-UMC* (julho 2020- junho 2020), o programa já contava com 147 países membros e 24 associados que abrangia cerca de 99% da população mundial. Vinte e um novos países se juntaram ao programa, dentre eles Honduras, Albânia, Líbano, Algeria, Kuwait, Líbia, Gambia e o Congo. O UMC é uma fundação independente e sem fins lucrativos, parceira da Organização Mundial da Saúde, que fornece avanços científicos e suporte operacional ao Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos, com o objetivo de promover a segurança de medicamentos junto com a comunidade global de farmacovigilância (UPPSALA MONITORING CENTER- UMC, 2021).

No Brasil, a primeira semente sobre a segurança de medicamentos foi descrita no Decreto nº 16.300, de 31 de dezembro de 1923, quando incluiu nas atribuições dos inspetores a realização de análises e investigações quando na presença de suspeitas de falsificações, produtos sem registros ou para verificar a eficácia das substâncias medicamentosas. Na década de 1970, sob forte influência das discussões sobre a segurança dos medicamentos em todo o mundo, a Central de Medicamentos (CEME) plantou a semente do serviço de Farmacovigilância no Brasil. Diversas outras legislações sobre a segurança de medicamentos foram estabelecidas nesse período, que é considerado como formador das bases legais da Farmacovigilância brasileira (COSTA; FERNANDES; PIMENTA, 2008; ROZENFELD, 1988).

Nos anos de 1980, embalado pelos movimentos de redemocratização no país, fortaleceu-se o movimento pela reforma sanitária, o que possibilitou o avanço e organização

de suas propostas para a VIII Conferência Nacional de Saúde de 1986, quando conferiu as bases para a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) (MANFREDINI, 2018).

Com a criação da Anvisa em 1999 e a instituição do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) em 2001, o Brasil tornou-se o 62º membro efetivo do programa da OMS e o quarto país da América do Sul. Nesse mesmo ano as atividades de Farmacovigilância foram incluídas nas ações de vigilância sanitária como forma de investigar os efeitos que comprometem a segurança, a eficácia ou a relação risco-benefício do medicamento (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; FONTELES et al., 2009; UMC | WHO PROGRAMME MEMBERS, [s.d.]).

Nas últimas décadas, a Farmacovigilância se desenvolveu em todo mundo. Todavia, a quantidade limitada de informações sobre EAM raras disponíveis no ato da autorização de um medicamento representa um grande desafio a ser superado para o monitoramento da segurança dos medicamentos. Sendo, assim, foi necessário reforçar a vigilância desses produtos durante sua disponibilização ao mercado para o consumo (BOTELHO; REIS, 2015; DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

Sabe-se que a pedra angular do sistema de monitoramento de medicamentos em todo o mundo é o método passivo de vigilância de EAM, baseado principalmente em notificações voluntárias de profissionais de saúde e consumidores de medicamentos. Apesar de ser um custo-efetivo no monitoramento da eficácia e segurança dos medicamentos, além de sua excelência para identificar eventos adversos graves e raros, o método apresenta uma grande desvantagem: a subnotificação. Em algumas situações, pode chegar em até 95% dos casos e inibe estimativas precisas das taxas de incidência e prevalências desses eventos, e dificulta medidas eficazes de intervenção por parte dos órgãos reguladores de medicamentos (HAZELL; SHAKIR, 2006; NOBLE; PRONOVOST, 2010; OSHIKOYA et al., 2009; STACEY et al., 2014).

Diversas medidas regulatórias podem ser afetadas direta ou indiretamente pela subnotificação de EAM. Na Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Anvisa, por exemplo, para subsidiar a análise do plano de Farmacovigilância ou do plano de minimização de risco (RMP) fornecidas pelos detentores de registro, os técnicos, por ocasião da renovação do registro de medicamentos, pesquisam outras informações que complementem e subsidiem a análise, como a busca de notificações nos bancos de dados oriundos do sistema de notificação de eventos adversos (GASPAROTTO; SHUQAIRA;

FREITAS, 2012; RESOLUÇÃO - RDC Nº 200, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017 - IMPRENSA NACIONAL, [s.d.]).

No Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), além das recomendações das equipes inspetoras, as avaliações sobre queixas técnicas ou eventos adversos existentes no NOTIVISA são utilizadas para preparar o escopo das inspeções em indústrias farmacêuticas. No processo de renovação de Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (CBPFM) também é avaliado as informações dos dados nesse sistema, principalmente as notificações que sinalizam situações nas quais exista alta probabilidade de que o uso ou exposição a um medicamento possa causar risco à saúde e acarretar morte, ameaça à vida ou danos permanentes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. GERÊNCIA DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA., 2020; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL E VIGILÂNCIA SANITÁRIA., 2019).

No entanto, apesar do uso das informações contidas no Sistema de Farmacovigilância Brasileiro (SINAF) pelos técnicos de vigilância sanitária, eles ainda o fazem com dúvidas e ou com insegurança da qualidade da informação encontrada, em decorrência das subnotificações e outras limitações que o sistema apresenta. Mas é importante frisar que a subnotificação não está restrita somente ao sistema de informação brasileiro, pois esse problema ainda permanece como desafio relevante para gestores e reguladores de medicamentos em muitos outros países (HAZELL; SHAKIR, 2006; OSHIKOYA et al., 2009).

Alguns estudos que avaliaram as notificações de EAM enviadas ao Notivisa, identificaram que a taxa de notificações por 1 milhão de habitantes é muito inferior àquela descrita por países de média e alta renda, sinalizando que o sistema apresenta uma grande subnotificação, conseqüentemente uma menor capacidade para gerar informações para subsidiar a tomada de decisão regulatória, visando à proteção da saúde e à minimização do risco derivado do uso de medicamentos (MOTA; VIGO; DE SOUZA KUCHENBECKER, 2019; PEPE; NOVAES, 2020). A OMS considera um país com boa notificação aquele que registre, anualmente, 200 ou mais notificações para cada 1 milhão de habitantes (GLAMOČLIJA et al., 2018; Y.K. et al., 2018).

Outros problemas da qualidade da informação do Notivisa também já foram divulgados. Estudo realizado por Torres & Mota (2010) identificou ausências de importantes

informações em diversas variáveis do sistema, o que caracteriza uma má qualidade do sistema quanto a completitude. Mota *et al* (2020), no seu estudo sobre a avaliação de sistemas, utilizou os dados do SINAF e verificou que atributos importantes em um sistema de informação, como simplicidade, representatividade, completitude, consistência e oportunidade foram considerados insuficientes nesse sistema, e confirmou o que Torres & Mota (2010) já haviam indicado.

Para superar o problema da subnotificação no SINAF, é necessário recorrer a outras estratégias que possam oferecer uma elevação na quantidade de notificações espontâneas com qualidade. Para isso, diferentes métodos de vigilância ativa têm sido utilizados, como a revisão de prontuários, entrevista com pacientes, revisão de gráficos estruturados, mineração de dados para detecção de “sinais” e busca ativa com uso de códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID). No entanto, todos esses modelos de vigilância ativa exigem tempo, técnicos capacitados e maiores custos (PATEL *et al.*, 2007; TANDON *et al.*, 2015).

O SUS possui grandes bases de dados nacionais, comparáveis as que existem em diversos países desenvolvidos. O Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) permitem estudos de baixos custos com boa cobertura geográfica e informações sobre morbimortalidade da população brasileira e têm se tornado uma rica fonte de pesquisas em farmacoepidemiologia, pois possuem diversificadas informações sobre a situação de saúde de muitos pacientes, com a disponibilização de dados gratuitos e rápidos de diferentes períodos do ano (MARTINS, 2015; MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018; ROZENFELD, 2007a).

Vários estudos já demonstraram a viabilidade dos dados de mortalidade e de morbidade hospitalar como fonte de informações em Farmacovigilância para identificação de novos EAM. Essa estratégia colabora para a redução da subnotificação desses eventos (HOHL *et al.*, 2014; MARTINS *et al.*, 2018; ROZENFELD, 2007b; SANTOS; BOING, 2018).

Outras táticas, bastante utilizadas para entender o fenômeno da subnotificação dos EAM e medir os conhecimentos dos profissionais de saúde, em relação ao tema de segurança de medicamentos, são os inquéritos do tipo Conhecimentos, Atitudes e Práticas (CAP). Diversos desses estudos já demonstraram que, o desconhecimento de como fazer e enviar a notificação, a falta de interesse e de tempo devido à alta carga de trabalho,

influenciam na subnotificação dos EAM. (ABU FARHA et al., 2018; HAZELL; SHAKIR, 2006; THOMAS; ZACHARIAH, 2017).

No Brasil, a produção científica referente às ações de vigilância sanitária ainda é pouco expressiva<sup>2</sup>, em especial, as pesquisas do tipo CAP na área de Farmacovigilância ainda não foram extensivamente utilizados. No entanto, alguns estudos locais apontam deficiências nos processos do monitoramento da segurança dos medicamentos, tais como, a insuficiência no conhecimento sobre EAM e dos seus formulários de notificação, e a falta de tempo, devido a grandes jornadas de trabalho. Essas barreiras podem ser superadas por meio de compartilhamento de conhecimento e da construção da confiança. (ALVES; CARVALHO; ALBUQUERQUE, 2019; SALVIANO; LUIZA; PONCIANO, 2011).

Diversos estudos internacionais sobre Farmacovigilância apontaram que a saída para a melhoria do conhecimento, atitudes e práticas da segurança dos medicamentos é a ampliação dos programas de capacitações e ensino para profissionais da saúde durante o período de graduação. Isso demonstra que uma intervenção educativa pode aumentar a conscientização desses profissionais para a notificação de EAM e, assim, fortalecer o sistema de monitoramento de medicamentos na comunidade (ABU FARHA et al., 2018; SMITH; WEBLEY, 2013; TEW MM, TEOH BC, 2016).

Apesar de vários estudos sobre os EAM já terem sido publicados no Brasil, as questões sobre os participantes e suas características de notificações desses eventos no Sistema de Farmacovigilância brasileiro, os fatores associados à subnotificação, à gravidade e os óbitos hospitalares em pacientes que apresentam EAM e as estratégias que podem reduzir ou eliminar os entraves na farmacogovernança brasileira, parecem não estar suficientemente esclarecidos.

Essas pesquisas, que abordam diversos meandros do Sistema de Farmacovigilância, vêm em tempo propício para discutir as questões sobre a notificação dos EAM, principalmente devido à incerteza que a pandemia da Covid-19 trouxe, uma vez que ocasionou, simultaneamente, uma crise sanitária e econômica com custos crescentes para os cuidados de saúde. Esse atual cenário é extremamente oportuno para o desenvolvimento dos temas abrangidos pela Farmacovigilância, principalmente sobre os eventos adversos, a discussão sobre o uso de medicamentos *off-label* e os desafios para a promoção do uso

---

<sup>2</sup> <http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/?q=node/6577>

racional desses medicamentos (JUURLINK, 2020; PEREIRA, 2020; TANNI et al., 2021; WAMAE, 2020).

O esforço, em conjunto, principalmente dos países membros do Programa Internacional de Farmacovigilância, é essencial para minimizar os atrasos nas notificações de EAM, e aumentar o compartilhamento de informações sobre suspeitas de EAM, que envolvam medicamentos usados para tratar a COVID-19, bem como, compreender a relação da COVID-19 e seu tratamento, com os medicamentos tomados para tratar doenças pré-existentes, principalmente as crônicas, para que os profissionais de saúde possam se beneficiar da experiência, oriunda de vários países, com mais agilidade, a fim de melhorar a qualidade do tratamento em questão (ELBEDDINI; YEATS; LEE, 2020).

Considerando a complexidade dos objetivos dessa tese, que tem como pano de fundo alguns desafios do sistema de Farmacovigilância brasileiro, foi necessário desenvolver os temas com abordagens metodológicas qualitativas e quantitativas, e, algumas vezes mistas, no intuito de responder as quatro principais perguntas de pesquisa envolvidas na tese, que foram:

- quem são os participantes do SINAF e quais os seus conhecimentos, atitudes e práticas em Farmacovigilância?
- Qual o nível de subnotificação existente no SINAF e quais os fatores influenciadores?
- Quais estratégias podem ser utilizadas para impulsionar a identificação e captação dos eventos adversos para o SINAF?

E por fim,

- quais os fatores associados aos eventos adversos graves e raros com relação ao uso de medicamentos no tratamento da COVID-19 e nas internações gerais no SUS?

Portanto, para atingir os objetivos da tese e responder as questões de pesquisa, desenvolvemos 6 artigos com estudos farmacoepidemiológicos observacionais, utilizando as duas clássicas abordagens de desenhos de estudos: descritivos e os analíticos.

Na abordagem descritiva, traçamos alguns aspectos do diagnóstico e dos desafios da Farmacovigilância no Brasil. Para isso utilizamos as notificações no Notivisa no período de 2009-2018, para traçar o perfil da notificação e do notificador de EAM no Brasil, os dados do primeiro inquérito do tipo CAP para identificar o nível de conhecimentos,

práticas e atitudes dos profissionais de saúde em relação à Farmacovigilância e à notificação de EAM. Realizamos uma revisão sistemática sobre os códigos do CID-10 mais utilizados como rastreadores de EAM e exploramos potencial de identificação de EAM desses códigos nos bancos de dados do SIH e SIM.

Já na abordagem analítica, avaliamos o potencial do novo sistema informatizado de Farmacovigilância utilizado no Brasil (VigiMed) para identificar os fatores de riscos associados aos EAM durante a pandemia da COVID-19, exploramos os dados para identificação dos fatores associados à subnotificação de EAM e o potencial dos dados do SIH para os identificar os fatores de riscos associados à morte em pacientes com EAM no ambiente hospitalar.

Nessa tese, não temos a pretensão de demonstrar com exaustão o completo diagnóstico situacional e os desafios que o SINAF apresenta. Mas, a partir dos resultados de cada artigo, é possível realizar uma análise sobre o que representa esses achados para a Farmacovigilância brasileira, e, que contribuições podemos extrair para o aperfeiçoamento do monitoramento da segurança de medicamentos em nosso país, bem como gerar novos questionamentos para futuras pesquisas científicas.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

“Os vícios entram tanto na composição das virtudes como os venenos na dos remédios.”

François de La Rochefoucauld

### 2.1 O consumo de medicamentos no mundo e no Brasil

Na Grécia Antiga surge a palavra *phármakon*, raiz etimológica da atual palavra medicamento. Nesse período, Asclépio era considerado o deus da medicina e casado com Epíone, deusa calmante da dor. Duas de suas filhas são até os dias de hoje lembradas e citadas no julgamento de Hipócrates: Panaceia, deusa que representava a ideia que tudo poderia ser curado (uma crença mágico-religiosa) e Hígia (ou Higeia), deusa da preservação da saúde, como sugere o nome, representa uma valorização das práticas higiênicas, como sugere o nome (SCLIAR, 2007).

À medida que os conhecimentos sobre os efeitos das drogas intensificavam, a importância da intervenção divina começou a ser efetivamente da competência do sacerdote, não mais dos deuses. Esse movimento se iniciou no século IV a.C, na cidade de Mileto, onde os filósofos Tales, Anaximandro e Anaxímenes iniciaram um novo e diferente processo de reflexão sobre a natureza, deixando de lado a intervenção do universo por deuses ou figuras mitológicas, dando lugar a um mundo cuja fonte e substância estariam nos elementos naturais, como a água, a terra, o ar e o fogo (MIRANDA, 2017).

A ideia de que as doenças eram provocadas pelos desequilíbrios e falta de harmonia do corpo, foi desenvolvida por Pitágoras e é a base da teoria humoral de Hipócrates de Cós (460 – 377 a.C.), considerado o pai da medicina. Para Hipócrates o homem era uma unidade organizada e quando ocorria desequilíbrio, apareciam as doenças. A ele é atribuída a frase *primum non nocere* (em primeiro lugar, não causar dano), assim como o cargo de pioneiro do princípio de natureza prática e alcance moral da medicina: a ética médica (GRISARD, 2006; SCLIAR, 2007).

Para Galeno (122-199 d.C.), a causa da doença estava dentro do próprio homem (endógena), em sua constituição física ou em hábitos de vida que levassem ao desequilíbrio (SCLIAR, 2007). Ele foi o primeiro médico a alertar sobre o poder venenoso que os medicamentos podiam apresentar. No século XII, os hospitais muçulmanos da Espanha, faziam referências aos cuidados quanto à adequação de doses e a administração conjunta de vários fármacos, no intuito de prevenir reações colaterais (COSTA, 2005).

A transição da escola galênica e o modelo biomédico se inicia com a escola de Paracelso (1493-1541). Segundo ele, as doenças eram provocadas por agentes externos ao organismo e influenciadas pela alquimia, em que se acreditava haver uma composição mineral na matéria, chamando a atenção para as semelhanças existentes entre os processos químicos e os processos vitais. Ressalta-se, a partir dessa escola, que os melhores remédios para expulsar a doença seriam também químicos, passando a ser administrado por eles pequenas doses de minerais e metais, em especial o mercúrio para o tratamento da sífilis e algumas substâncias tóxicas e venenosas (BARROS, 2002; SCLIAR, 2007).

Com o renascimento científico, a medicina avança na Europa e busca novas ações efetivas para prevenir e tratar as epidemias. Nasce, então, o modelo biomédico ou mecanicista (GRISARD, 2006; MIRANDA, 2017). Esse modelo estava centrado no reducionismo, individualismo e na tecnologização da saúde (BARROS, 2002; CLARK, 2014; SCLIAR, 2007). Com a expansão do uso de medicamentos “químicos” e o fortalecimento das práticas de medicina focadas no modelo biomédico, após 1940, inicia-se uma reviravolta histórica no campo da terapêutica. Isso ocasionou o aumento das medidas preventivas de saúde e a terapêutica médica com o auxílio do uso dos antibióticos no tratamento de doenças infecciosas e, em contrapartida, reduziu de forma drástica a mortalidade geral da população (BARROS, 2002; MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

Com essa crescente necessidade por saúde e as modificações na relação médico-paciente, surgiu o fenômeno da medicalização da saúde e foi fortalecido com o crescimento do chamado “complexo médico-industrial”. Assim, o mercado impõe ao sistema de saúde, ainda que de forma natural, a transformação de pacientes em consumidores e os seus direitos, em direitos do consumidor. Isso resulta na medicalização da saúde, entendido como o processo através do qual problemas não médicos são definidos e tratados como problemas médicos, superestimando o papel dos cuidados de saúde (BLANK; BRAUNER, 2009; CLARK, 2014; GOLDSTEIN; BOWERS, 2015).

A existência de um setor econômico na sociedade que busca extrair lucros da produção de bens e serviços cria necessidades novas de saúde para problemas antigos, além de renovar métodos diagnósticos, terapêuticos e estimular o desenvolvimento de novos (velhos) medicamentos pelas indústrias farmacêuticas. A manipulação através da publicidade de novas terapias, ainda sem comprovação científica, sugere diversas facetas da

medicalização da saúde que são alvos de críticas por inúmeros pesquisadores do ramo de saúde (BLANK; BRAUNER, 2009; DE CAMARGO, 2018).

A medicalização da saúde é considerada amplamente prejudicial e de alto custo, uma vez que é apoiada pela indústria de produtos médico-farmacêuticos e outros defensores de tecnologias médicas. Isso faz com que cada vez mais os cuidados de saúde requeiram altos recursos financeiros, eliminando o elemento mais crucial na efetividade da prestação de cuidados médicos, que é a compaixão, como já falava Paracelso no século XV (CLARK, 2014; GOLDSTEIN; BOWERS, 2015).

Um dos campos que mais chama a atenção dos estudiosos da medicalização é a chamada “Farmacologização” da saúde, isto é o processo de transformação de problemas anteriormente não considerados "médicos" ou "de saúde" em problemas médicos, usualmente sob a forma de transtornos ou doenças (CAMARGO JR., 2013). Esse conceito tem suas origens em análises científicas sociais empíricas da produção, circulação e uso de drogas (CLOATRE; PICKERSGILL, 2014). A “Farmacologização” foi introduzida na antropologia, em 2008, por Mark Nichter e na sociologia por Williams, Gabe & Davis, e desenvolvida a partir de 2011, durante o simpósio *Pharmaceuticals in Society* na Universidade de Warwick, no Reino Unido (BELL; FIGERT, 2012).

A medicalização gera desigualdades entre as pessoas, uma vez que aquelas que vivem em países desenvolvidos são super medicalizadas e com mais acesso as tecnologias médicas, enquanto as que vivem em países em desenvolvimentos são submedicalizadas. Esse padrão de desigualdades é também alcançado pela farmacologização, principalmente porque as empresas farmacêuticas, focadas em seus lucros, concentram suas pesquisas em produtos que possam tratar os problemas de saúde enfrentados pelos países mais ricos, fortalecendo a desigualdade no acesso aos medicamentos (BELL; FIGERT, 2012; CALLAGHAN, 2019; OLIVEIRA, E.A.;LABRA, M.E.;BERMUDEZ, 2006).

No entanto, apesar da existência de desigualdades na farmacologização, as vendas mundiais de medicamentos para tratar doenças, melhorar a saúde e praticar recreação teve um aumento significativo e tornou-se um dos aspectos mais marcantes das práticas de saúde no século XXI. Uma classe de medicamentos que podem expressar muito bem este fenômeno são os medicamentos destinados ao tratamento das doenças e transtornos psiquiátricos, em que o uso dos psicofármacos está sendo operacionalizados como forma de "aprimoramento" em vez de "terapia" (CLOATRE; PICKERSGILL, 2014).

O mercado brasileiro de medicamentos torna-se um ambiente potencial para as pesquisas de utilização deles, em especial neste momento pandêmico, tendo em vista a prática do uso de medicamentos *off-label* que passa a ser utilizada em todo país. Isto porque, ao considerar a farmacologização e as características do mercado farmacêutico mundial, nota-se uma grande concentração do faturamento nas mãos de um pequeno número de empresas. Acrescenta-se, ainda, as práticas de descontos expressivos em medicações com a finalidade de atrair, proporcionalmente, o consumo destas e seus consumidores (CASTRO, 2000).

Por isso, a necessidade de estudos que retratem as preocupações sanitárias e gerem informações e transformações de forma positiva a realidade observada (CASTRO, 2000). A exemplo, podem ser utilizados a farmacoeconomia e farmacoepidemiologia como ferramentas no combate ao uso inadequado de medicamentos, aos potenciais eventos adversos devido ao seu uso e aos gastos desnecessários, corroborando assim para racionalização de recursos e otimização do potencial terapêutico do medicamento (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

No Brasil, os dados de vendas das empresas farmacêuticas são um *proxy* dos dados de consumo de medicamentos no país. As informações sobre essas vendas são lançadas obrigatoriamente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), através do Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos (Sammed), que é a base de dados oficial do mercado farmacêutico brasileiro, provida técnica e operacionalmente pela Anvisa e mantida sob a gestão da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Na última edição do anuário estatístico do mercado farmacêutico nacional, lançado em julho de 2021, foi revelado que as vendas de medicamentos no Brasil geraram um faturamento de R\$ 85,9 bilhões em 2019, mostrando um crescimento de 7,9% em relação ao ano de 2018 (DIVULGADOS DADOS DO ANUÁRIO SOBRE A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

O relatório revelou também que, em 2019, foram identificados 5.897 produtos cadastrados e em comercialização no Brasil. Destes, 40,4% eram medicamentos similares e 39,6% genéricos. Por conseguinte, similares e genéricos corresponderam a 80% dos produtos cadastrados e em comercialização. Outros tipos de produtos representaram 33,8%. O número de empresas que comercializaram medicamentos no Brasil passou de 221, em 2018, para 224, em 2019. Juntas, essas empresas venderam 13.888 apresentações de medicamentos, 4,3% a mais do que em 2018 (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE

## VIGILÂNCIA SANITÁRIA/SECRETARIA EXECUTIVA DA CÂMARA DE REGULACÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS|SCMED, 2021).

No Brasil, ainda são poucos os estudos sobre consumo de medicamentos e os que existem são na grande maioria obtidos por meio de inquéritos. Um grande estudo de base populacional brasileira, efetuado entre setembro de 2013 a fevereiro de 2014, revelou que o uso de medicamentos por faixa etária refletia o perfil de morbidades da população com percentual elevado de medicamentos de uso eventual na primeira infância. Isto seguido de uma redução e, posteriormente, de um aumento gradual à medida que aumenta a idade, além dos percentuais de uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas. No grupo de 80 anos ou mais, a prevalência de uso de medicamentos se aproxima de 90,0% (BERTOLDI et al., 2016; VOSGERAU et al., 2011).

No cenário mundial atual, onde há ampla necessidade de racionalização de recursos, principalmente nos países em desenvolvimento, esses estudos apresentam-se como alternativa para a identificação dos pontos de melhoria das intervenções das políticas públicas nos sistemas de saúde, que são: a distribuição e o acesso dos medicamentos nas várias esferas da assistência; verificação da demanda e a capacidade do sistema de saúde em atendê-la; redução dos custos sem a perda da qualidade nos tratamentos médicos; identificação do perfil farmacoepidemiológico da população, além de terem como função detectar possíveis abusos no uso dos medicamentos ou a ocorrência de eventos adversos graves e/ou raros na comunidade (CASTRO, 2000; MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

## 2.2 O monitoramento dos Eventos Adversos a Medicamentos no mundo

*O passado nos revela a construção do futuro (Teilhard de Chardin) e os que são incapazes de recordá-lo são condenados a repeti-lo (Santayana)*

Os Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode surgir durante o tratamento com um medicamento, mas que não tem, necessariamente, relação causal com esse tratamento. Também pode ser um sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporalmente associados ao uso do medicamento” (ICH, 2016; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005)

A preocupação com os EAM vem de muitos séculos atrás, quando Hipócrates (460-370 a.C.) e Galeno (131-201 d.C.) alertavam sobre os riscos que os medicamentos podiam apresentar à saúde. Apesar das explicações sobre os efeitos indesejados de medicamentos desde antes de Cristo, a história registra o primeiro relato de EAM em janeiro de 1849. Há exatos 172 anos atrás, uma jovem inglesa de 15 anos, chamada Hannah Greener, veio ao óbito após receber anestesia a base de clorofórmio durante uma cirurgia para a remoção de uma unha infectada (pododáctilo). Diante disso, a revista “The Lancet”, então, passou a estimular os médicos ingleses a relatarem esses eventos causados pela anestesia, sendo considerada a semente da notificação voluntária dos EAM (ROUTLEDGE, 1998).

Em consequência das observações desses eventos, o órgão regulador de medicamentos dos Estados Unidos da América (EUA), hoje denominado *US Food and Drug Administration* (FDA), aprovou em 1906 uma lei federal determinando que os medicamentos fossem puros e livres de qualquer contaminantes. No entanto, essa lei não foi suficiente para impedir, em 1922, os casos de icterícia em pessoas tratadas com Arsênio para a sífilis e, em 1937, centenas de óbitos de crianças após o uso de um xarope de sulfanilamida da empresa Massengill, que utilizou dietilenoglicol como solvente e ficou conhecido como o “massacre de Massengill” (AVORN, 2012; P.R.CANNON, 1937).

Após esses desastres envolvendo medicamentos, os americanos enfurecidos pressionaram o FDA para exigir que os fabricantes provassem que seus produtos não eram tóxicos. Em 1938 foi aprovada a lei que exigia comprovação da segurança dos medicamentos

antes do seu lançamento ao mercado, instituindo, então, as primeiras inspeções de fábrica pré-registro (FORNASIER et al., 2018).

Em 1952 foi publicada a primeira edição do *Myler's side effects of drugs*, considerado o primeiro livro sobre reações adversas a medicamentos. Nesse ano, a *American Medical Association* (AMA), por meio do *Council on Pharmacy and Chemistry*, estabeleceu o primeiro registro oficial de reações adversas a medicamentos, coletando casos de discrasias sanguíneas induzidas por fármacos (CASTRO, 2009).

Treze anos depois do acidente da empresa Massengill, novamente a indústria farmacêutica foi estremecida com mais um desastre com medicamentos. Dessa vez a Talidomida, que foi lançada como um fármaco mágico, especialmente, indicada para o combate dos enjoos provocados pela gravidez, transformou-se em uma verdadeira tragédia. Ela provocou, entre 1958-1962, o nascimento de milhares de crianças com focomelia e micromelia. Na época, um médico alemão estabeleceu a correlação entre a doença e o consumo do medicamento pelas mães durante a gestação. Essa associação também foi comprovada, em 1961, pelo pesquisador australiano McBride (MORO; INVERNIZZI, 2017).

O drama ocasionado pela Talidomida desencadeou grande debates éticos e, até nos dias de hoje, é discutido o comportamento da indústria farmacêutica, as condições de vida e os direitos das pessoas com deficiências causadas pelo medicamento (MORO; INVERNIZZI, 2017).

Em decorrência dos inúmeros EAM graves em todo o mundo, deu-se início aos esforços para sistematizar as questões de segurança do Medicamento. Os primeiros movimentos em favor dessa sistematização proposta em 1963, foram feitos no Reino Unido, quando os ingleses criaram um comitê para investigar o controle e introdução de novos medicamentos. Assim, nasceu o *Comitee on Safety of Medicine* e, em 1964, foi instituído o Cartão Amarelo (*Yellow Card*), administrado pela agência Reguladora MHRA (YELLOW CARD SCHEME - MHRA, [s.d.]). Depois, em 1965, a Europa desenvolveu uma legislação interna com a Diretiva CE 65/65, considerada o marco inicial do estatuto jurídico sobre medicamentos (SOUSA, MICAELA FIGUEIRA DE; PITA, JOÃO RUI; PEREIRA, 2016).

Embora nos EUA o fármaco não tivesse ainda sido comercializado, por não atender as exigências do FDA, esse desastre teve um grande impacto na regulação de medicamentos daquele país. Ele resultou na aprovação, em 1962, da emenda Kefauver-Harris, que exigia amplos estudos pré-clínicos, antes dos medicamentos serem testados e aprovados

para uso em humanos (CASTRO, 2009; MORO; INVERNIZZI, 2017). Em 1962, foi criado o primeiro Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM) do mundo, no Centro Médico da Universidade de Kentucky, nos Estados Unidos. A notória ajuda que o CIM trouxe para o desenvolvimento da farmacoterapêutica racional teve como consequência a rápida difusão dessa atividade pelo mundo, fazendo com que em 1963, na 16ª Assembleia Mundial da Saúde, fosse adotada a resolução WHA 16.36, que reafirmava a necessidade urgente de ações que disseminassem rapidamente as informações sobre EAM (CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS / O QUE É, [s.d.]; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005) .

Em 1966, teve início um estudo piloto do *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP) com entrevistas a pacientes internados em busca de informações sobre o uso de medicamentos, morbidades, eventos adversos e suas características descritivas. Esse método de monitoramento é considerado pioneiro no desenvolvimento e aplicação de métodos epidemiológicos para avaliar os potenciais efeitos adversos de medicamentos. Por meio dele, surge, então, a farmacoepidemiologia (FORNASIER et al., 2018).

Até o final da década de 1960, as atividades relacionadas à segurança de medicamentos estavam restritas a poucos países desenvolvidos. Em 1968, a OMS instituiu o projeto-piloto para Monitoramento Internacional de Medicamentos, com a participação inicial de 10 países-membros (Austrália, Reino Unido, EUA, Alemanha, Canadá, Irlanda, Suécia, Dinamarca, Nova Zelândia e Holanda), criando os primeiros Centros Nacionais de Farmacovigilância (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Esse é o contexto que nasce a Farmacovigilância, a ciência que agrupa, também, atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos. Essa ciência tem como seus principais objetivos a melhoria do cuidado com o paciente e contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos. Ao incentivar sua utilização de forma segura, racional e mais efetiva, promove a compreensão, educação e capacitação clínica em Farmacovigilância e sua comunicação eficaz ao público (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Foi por meio das ações de farmacovigilância que em 1976, após 4 anos do seu lançamento, o betabloqueador Practolol® foi retirado do mercado, devido a diversos eventos

adversos. Já em 1982, dois medicamentos ocasionaram diversas mortes no Reino Unido. O anti-inflamatório Benoxaprofeno provocou em 196 pacientes sintomas graves de fotossensibilidade, hepatotoxicidade e onicólise e o agente hipoglicemiante oral Cloridrato de Fenformina, casos fatais por acidose láctica. Depois desses dois episódios ingleses, o comitê de segurança de medicamentos do Reino Unido realizou uma série de recomendações para aumentar a vigilância de EAM (HALSEY; CARDOE, 1982; ROUTLEDGE, 1998).

Na pesquisa e no meio acadêmico e sua integração na prática clínica, o marco temporal da Farmacovigilância foi com a instituição da Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (ISPE) em 1984, e da Sociedade Europeia de Farmacovigilância (ESOP), mais tarde chamada de Sociedade Internacional de Farmacovigilância (ISoP) em 1992 (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Na América Latina, o Programa Regional de Medicamentos Essenciais da Opas (Prime) identificou sérios problemas nas atividades de promoção do uso racional de medicamentos naquela região, o que motivou a criação da cooperação técnica entre o Centro de Informação de Medicamentos (CEDIMED) da Universidade de Caracas, Venezuela e a Opas. Como parte desse programa, foi oferecida a assessoria técnica e o treinamento de pessoal dos países centro-americanos, da região subandina e de Cuba, marcando o início das atividades de informação sobre medicamentos na Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicarágua, Costa Rica, Panamá, Bolívia e Peru. Independentemente desse programa, o Chile e a Argentina implantaram seus CIM/SIM. (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, 2020)

Em 1989, durante a Conferência das Autoridades Reguladoras de Medicamentos da OMS (ICDRA), em Paris, iniciou-se a discussão para um conjunto de regulamentação da indústria sobre harmonização internacional, liderado pela Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas (IFPMA), sendo criada a Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH), atualmente denominado Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), que é o mais influente fórum internacional de convergência regulatória na área de medicamentos (LUCCHESI, 2001; THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION-ICH, [s.d.]).

Mais recentemente, dois importantes eventos relacionados à segurança dos medicamentos tiveram repercussões na primeira década dos anos 2000. O primeiro foi o caso do medicamento Vioxx® (Rofecoxibe-inibidor da ciclooxigenase-2) da farmacêutica Merck & Co., que iniciou o recolhimento voluntário do mercado em 2004, após constatação de milhares de casos de infartos do miocárdio. E o segundo evento, em 2010, com o Avandia® (Rosiglitazona) da empresa Glaxo Smith Kline, também associado com a ocorrência de diversos distúrbios cardíacos. Esses eventos abalaram a confiança do FDA no seu principal método de vigilância de EAM, que era baseado em relatos espontâneos por meio de uma metodologia aceita e utilizada mundialmente para o monitoramento de medicamentos. Após esses eventos, o congresso americano exigiu que a FDA desenvolvesse um sistema de vigilância quase em tempo real capaz de escanear os registros eletrônicos de mais de 100 milhões de americanos até 2012. (AVORN, 2012).

Uma história centenária de muitos eventos trágicos envolvendo medicamentos, desempenhou um papel fundamental para a promoção da conscientização dos governos e autoridades sobre o problema e contribuiu para dar início aos primeiros esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos. Isso acaba por definir, quantificar e prevenir os efeitos indesejáveis provocados por medicamentos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Os EAM, ainda nos dias de hoje, representam um problema global de saúde pública e sua incidência vem aumentando no mundo. Isto corrobora com uma das principais preocupações em relação à segurança do paciente, uma vez que os EAM são responsáveis por altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente nas crianças e idosos (BUDNITZ et al., 2012; CORRÊA DE MATOS; ROZENFELD; BORTOLETTO, 2002; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005; PIRMOHAMED et al., 2004).

Soma-se a isso, os gastos com as intervenções para o seu tratamento. Dados do *Institute for Healthcare Informatics* (IMS) indicam que os EAM custam cerca de 42 bilhões de dólares em todo mundo e alguns países chegam a comprometer de 15 a 20% do orçamento de seus hospitais para lidar com as complicações decorrentes do uso de medicamentos (ATIKEN M, 2012; DOMINIK ROTTENKOLBER, SVEN SCHMIEDL, MARIETTA

ROTTENKOLBER, KATRIN FARKER; SILKE MUELLER, MARION HIPPIUS; CENTERS, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2016).

A Farmacovigilância evoluiu bastante mundialmente, o que pode ser constatado pelo número crescente de publicações científicas sobre o assunto (TYAGI, 2021). No entanto, é possível encontrar muitos profissionais que trabalham na assistência à saúde, em especial médicos e dentistas (potenciais notificadores de EAM) que ainda têm pouca participação nos sistemas de Farmacovigilância. Faz-se, então, necessário a sensibilização e o encorajamento desses profissionais para a notificação espontânea de suspeitas de EAM (ALSHAKKA et al., 2017; HAZELL; SHAKIR, 2006; VARALLO; PLANETA; MASTROIANNI, 2017).

Em 2017 a agência europeia de medicamentos desenvolveu uma oficina de trabalho com o objetivo de explorar métodos para pesquisas de impacto e identificar os fatores que facilitam e as barreiras para medir o impacto da Farmacovigilância com foco nos resultados para a saúde pública. Segundo o documento originado dessa oficina de trabalho, os pilares-chave da avaliação de impacto são metodologias científicas robustas, uma estrutura sustentável para a geração de dados relevantes para a decisão integrada aos procedimentos regulatórios, entrega de resultados em tempo hábil e papéis e responsabilidades bem definidos. Medidas inovadoras de minimização de risco com clareza entre os benefícios e os riscos dos medicamentos são passos importantes para o empoderamento do paciente para alcançar os melhores resultados de saúde pública (EMA, 2017).

Ao final, esse relatório recomendou seis principais atividades: 1) revisão da estrutura para a avaliação de impacto; 2) coleta sistemática de dados de EAM 3) Metodologias robustas para medir os impactos na saúde das atividades de Farmacovigilância; 4) Estabelecer colaboração com provedores de tecnologia para facilitar as análises em *big-data* e plataformas de mídias sociais para explorar novas abordagens analíticas e de mineração de dados; 5) Engajamento ativo e capacitação com comunidades de pacientes e profissionais de saúde e órgãos de apoio à pesquisa de impacto e, por último, 6) Desenvolvimento de um processo para identificar a saúde pública pretendida (e não intencional) relevantes resultados das decisões regulatórias (EMA, 2017).

No final de 2021, o Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos da OMS constava com 149 países membros titulares e 23 associados, totalizando 172 países que compartilham a visão de um uso mais seguro e eficaz de medicamentos. Os membros do programa, além de trabalharem nacionalmente e colaborarem internacionalmente para

monitorar e identificar os eventos adversos causados por medicamentos, reduzir os riscos aos pacientes e estabelecer padrões e sistemas mundiais de Farmacovigilância (UMC | WHO PROGRAMME FOR INTERNATIONAL DRUG MONITORING, [s.d.]).

O programa internacional de Farmacovigilância é coordenado pela OMS. O centro Colaborador de Uppsala (*Uppsala Monitoring Centre (UMC)*), na Suécia, desde 1978 é o responsável pelos aspectos técnicos e operacionais desse programa. O UMC tem como principal função receber e monitorar os bancos de dados contendo as notificações de EAM. Dessa forma, quando notificados, esses países podem identificar os danos causados por medicamentos, estabelecer padrões e sistemas de Farmacovigilância em todo o mundo (UMC | WHO PROGRAMME FOR INTERNATIONAL DRUG MONITORING, [s.d.]).

As transformações ocorridas em consequências da medicalização da saúde, do consumismo e o uso crescente cada vez mais da Internet fizeram surgir novas questões relativas à segurança dos medicamentos, como, por exemplo: venda ilegal de medicamentos e drogas de abuso pela Internet; prática crescente de automedicação; práticas irracionais e potencialmente inseguras de doação de medicamentos; fabricação e venda de medicamentos falsificados e de baixa qualidade; uso crescente de medicamentos tradicionais fora do âmbito da cultura de uso tradicional e o incremento de uso de plantas medicinais como recurso terapêutico (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Acrescenta-se, ainda, a característica atual do comércio mundial dos medicamentos, com uma grande capilaridade entre os países, seja em relação ao conhecimento ou no modo de fabricação. Com isso, prevê-se novos desafios que se somam àqueles tradicionalmente enfrentados no âmbito dos sistemas regulatórios, como a grande influência dos laboratórios farmacêuticos nas agências reguladoras pressionando a uniformidade das regras regulatórias, associado a evolução biomédica e farmacológica em direção à “customização” dos medicamentos, tornando ainda mais variadas e particulares as drogas a serem reguladas (AITH; DALLARI, 2014). Todas essas questões aumentam a necessidade do fortalecimento da Farmacovigilância em tempos atuais.

### 2.3 A vigilância dos medicamentos no Brasil-colônia aos tempos atuais

*O Brasil é feito por nós. Está na hora de desatar esses nós.  
Barão de Itararé*

A história da Farmacovigilância no contexto da saúde pública no Brasil e a construção do seu arcabouço jurídico-sanitário já foram descritas em diversas publicações, seja em forma de artigos ou capítulos de livros (BARSI, MAYSA M. S.; BORJA, [s.d.]; RIGO, KÉSIA GEMIMA PALMA; NISHIYAMA, 2005). No entanto, essa é uma história que deve ser revisitada, porque em cada relato novos elementos são acrescentados sobre essa ciência. Recontar essa história é trazer à tona todos os percalços que as políticas públicas de saúde do Brasil já viveram, como também lembrar a luta dos inúmeros profissionais de saúde que tanto fizeram pela saúde pública e, em especial, a Vigilância Sanitária dos medicamentos no país.

Portanto, esse texto tem por objetivo resgatar o contexto histórico da saúde pública no Brasil, dando ênfase as atividades de vigilância sanitária e as principais normativas legais que apresentaram impactos na segurança dos medicamentos, desde o tempo colonial até os tempos atuais. Independentemente da exclusividade para a área técnica da Farmacovigilância, ou de outras áreas da Anvisa, mas que faz parte do arcabouço jurídico da farmacogovernança brasileira.

Sabemos que desde a época do Brasil Colônia já existia a preocupação com a qualidade e segurança dos medicamentos e essa sempre esteve vinculado à constituição dos serviços sanitários iniciado no começo do século XIX, com as aberturas dos portos para o fornecimento de produtos para o comércio europeu. Afinal, esses locais eram privilegiados para receber a atenção sanitária, devido a sua importância na economia agroexportadora (SOUTO, 2004).

Em 1744, a corte portuguesa elaborou um novo regimento sanitário a ser aplicado no Brasil, cabendo ao físico-mor e seus delegados, dentre outras funções, a competência de fiscalizar com o auxílio de boticários aprovados, as boticas, a qualidade e os preços dos medicamentos. O que dá início as primeiras inspeções em boticas e aplicações de multas aos boticários que comercializavam medicamentos de baixa qualidade e ou com preços abusivos (SOUTO, 2004).

Entusiasta com a reforma dos estudo médicos em Coimbra, o médico Ribeiro Sanches publicou, em 1763, a obra “Métodos para aprender a estudar a medicina”. Nela

continha, em alguns trechos, pesadas críticas sobre os cirurgiões barbeiros, boticários, oculistas e parteiras (muitos exerciam a função de físico-mor) alegando que muitos deles, mal sabiam os princípios básicos da medicina e recriminava a permissão da comercialização dos remédios vendidos como “segredos”. Ele recomendou aos médicos portugueses que viajassem pelas colônias portuguesas a fim de obter informações sobre a qualidade terapêutica de raízes, ervas, gomas e bálsamos, para que descobrissem novos medicamentos úteis para a sociedade portuguesa. Em um dos seus escritos, ele ressaltou a importância das ervas medicinais indígenas do Brasil, antes descritas pelo Padre Fernão Cardim para a farmacopeia universal (FÍSICO-MOR/FISICATURA-MOR DO REINO, ESTADO E DOMÍNIOS ULTRAMARINOS, [s.d.]; MIRANDA, 2017).

Mais tarde, em 1794, com o objetivo de regular a produção de medicamentos pelas boticas, por ordem de D. Maria I, foi lançado a Farmacopeia Geral de Portugal e seus domínios, No entanto, o regulamento da junta de Hygiene Pública, por meio do Decreto n.º 828, de 29/09/1851, não explicitava qual a farmacopeia que o Brasil deveria seguir e estabeleceu uma lista de livros que as farmácias teriam que possuir, dentre eles o códex francês, que foi a primeira farmacopeia do Brasil, constituída pelo Decreto n.º 8.387, de 19/01/1882. Nessa época, o Brasil estava vivendo o novo regimento da provedoria instaurado em 1810, que instalava um modelo de polícia médica que expressava uma nova relação entre a medicina e o Estado e fazia com que toda a sociedade fosse passível de regulação (BRASIL, 1929; COSTA, 2005; MACHADO et al., 1978).

Com a adoção da Farmacopeia Francesa para o Brasil, as classes farmacêutica e médica da época alegaram que o códex estrangeiro não atendia as necessidades do povo brasileiro. Por diversas vezes tentaram organizar uma farmacopeia nacional, legítima, porém, devido à falta de apoio político, não lograram êxito. A classe farmacêutica inconformada com a regência de um código estrangeiro no exercício da Farmácia no país, embora fosse um bom código para a França, não satisfazia as necessidades brasileiras e, por isso, a classe teve a árdua tarefa de redigir uma proposta de código, que fora apresentado ao Dr. Carlos Chagas, somente, em 1926 (BRASIL, 1929).

Após a independência do Brasil, em 1828, é realizada uma nova reorganização sanitária, promulgada por um decreto imperial. A Lei de Municipalização dos Serviços de Saúde estabeleceu, em 1837, a vacinação obrigatória das crianças contra a varíola. Com o fracasso da descentralização das medidas sanitárias adotadas na reforma da saúde, devido a

precariedade dos serviços municipais e a epidemia da Febre Amarela que assolava a capital federal, em 1849, novamente as ações sanitárias foram centralizadas na tentativa de melhorar sua eficiência (COSTA, 2005; DEPARTAMENTO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA, [s.d.]).

Com o acúmulo de múltiplas competências para um pequeno número de servidores, foi necessário que novas mudanças ocorressem na estrutura dos serviços sanitários da união em 1887, pelo Decreto nº 2.449, denominado Diretoria Geral de Saúde Pública (DGSP). Essa diretoria reuniu os serviços marítimos e terrestres e devido as indefinições das competências e as superposições de órgãos dos diferentes níveis de gestão, os problemas administrativos aumentaram e ficaram evidentes durante a má condução das ações de combate à epidemia da Peste em São Paulo e Rio de Janeiro (COSTA, 2005; DEPARTAMENTO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA, [s.d.]).

Após sucessivas mudanças na organização sanitária do país, com a instauração da república e o intenso crescimento econômico no final do século XIX e início do século XX, o governo em busca de dar respostas a pressões e interesses externos decorrentes da economia e política internacional, instaura um estado altamente centralizado e autoritário, explicitando a intervenção central nas questões sanitárias. Nesse período, outra epidemia, a varíola, tinha se estabelecido nas grandes cidades, aumentando a necessidade de intervir em espaços públicos, com o saneamento das cidades e na população, em especial, nos mais pobres, ações de vacinação (COSTA, 2005; SOUTO, 2004).

As primeiras modificações relevantes na DGSP ocorreram em 1903-1904. Durante a presidência, Rodrigues Alves (1902-1906), em um contexto de pressão diante das mortes causadas pelas epidemias, como as de febre amarela, peste bubônica e varíola, que ameaçavam constantemente a capital federal e os principais portos do país. Isso colaborou para com a desordem da economia nacional e manchou a imagem da cidade e do país. Para não atrapalhar as atividades exportadoras do agronegócio da época, foi necessária uma urgente reforma urbana, conduzida pelo prefeito e engenheiro Francisco Pereira Passos e, para coordenar a reforma sanitária, foi chamado o jovem médico Oswaldo Gonçalves Cruz (COSTA, 2005; DE OLIVEIRA, 2007).

Durante a gestão de Oswaldo Cruz (1903-1909), a legislação sanitária foi fortalecida e aumentou o poder das autoridades sanitárias. Em 1907, a febre amarela foi erradicada do Rio de Janeiro, o que garantiu a Oswaldo Cruz, em setembro desse ano, a

medalha de ouro pelo trabalho de saneamento da cidade concedido no IV Congresso Internacional de Higiene e Demografia de Berlim (COSTA, 2005; DE OLIVEIRA, 2007).

Nesse período fica evidente a capacidade coercitiva da autoridade sanitária. Aliado a outros fatores políticos e ideológicos, isso gera insatisfações e revoltas na população e aqui foi marcado pela dramática destruição do mais famoso cortiço do Rio de Janeiro, o “Cabeça de porco”. Este constituía-se como um verdadeiro bairro, com sobrados subdivididos em diversos quartos. Os higienistas apontaram as moradias coletivas como focos de irradiação de epidemia e, em 1893, por ordem do prefeito Barata Ribeiro foi eliminado. O segundo episódio, em meados de 1904, que também comoveu a sociedade da época, ficou conhecido como a Revolta da Vacina. Independente do aumento das internações nos hospitais devido a varíola, as camadas populares não confiavam na vacina, seja por ignorância e ou superstições religiosas, e foram difundidos boatos que associavam as vacinas a feições bovinas em humanos, isto porque a vacina era derivada de pústulas de vacas inoculada com o vírus da varíola (A REVOLTA DA VACINA, [s.d.]; CHALHOUB, 1996; COSTA, 2005).

Com as constantes crises econômica e política, na década de 20, o Brasil passa por outras alterações no campo da saúde com a Reforma Carlos Chagas, que com o Decreto-Lei nº 3.987 de 1920, estabeleceu o Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP). Coube ao DNSP, dentre outras atribuições, o fornecimento e a fiscalização do preparo de soros e vacinas, bem como o suprimento dos medicamentos oficiais. Três anos depois foi publicado o Decreto nº 16.300/1923, considerado o de maior importância do DNSP, e que por muito tempo foi válido como Regulamento Sanitário Federal (RSF) (COSTA, 2005; DEPARTAMENTO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA, [s.d.]).

Esse foi o primeiro documento oficial brasileiro que apresentou, mesmo que mínimos, itens sobre a segurança dos medicamentos. No decreto foi tratado sobre o risco de erro de medicação ao usar substâncias utilizadas para soluções antissépticas de uso externo ou que os produtos sólidos de uso externo não tivessem a forma de pastilhas ou bastonetes para não confundir com preparados medicamentosos para o uso interno. Também ficou determinado que os rótulos dos medicamentos deveriam reproduzir a receita, o número do registro e ter impressos: o nome da farmácia, endereço comercial, farmacêutico responsável, o nome do paciente e do médico prescritor. Essa legislação também vetava o anúncio e a comercialização de preparados farmacêuticos de fórmulas não estabelecida nas farmacopeias

autorizadas e os medicamentos não registrados pelo DNSP, os chamados “remédios secretos” (DECRETO Nº 16.300, DE 31/12/1923, [s.d.]).

Após quarenta e quatro anos de validade da farmacopeia Francesa no Brasil, finalmente, o então diretor do DNSP, Dr. Carlos Chagas, publicou a primeira Farmacopeia genuinamente brasileira intitulada “Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil”, o Código Nacional Farmacêutico, de autoria do farmacêutico Rodolpho Albino Dias da Silva, tornado obrigatório a partir de 15 de agosto de 1929. A primeira edição da Farmacopeia Brasileira equiparava-se às farmacopeias dos países tecnologicamente desenvolvidos, porém diferenciava-se das demais por conter descrições de mais de 200 plantas medicinais, a maioria delas de origem brasileira (BRASIL, 1929).

### ***2.3.1 O fortalecimento das políticas de saúde e de vigilância sanitária no Brasil, no período de 1930-1999.***

A Revolução de 1930, que marcou a ascensão de Getúlio Vargas, iniciou um ciclo de processo normativo com a promulgação do Decreto nº 19.606 de 1931, regulamentado pelo Decreto nº 20.377/31, que regularizou a profissão farmacêutica e o seu exercício no Brasil. Nesse decreto, mesmo de maneira muito discreta, já apresentava ideias precursoras de segurança e qualidade dos medicamentos, como a reafirmação da proibição de “remédios secretos”, o início da regularização da propaganda, a necessidade de análises laboratoriais prévias antes do medicamento ir ao mercado e exigências em modificações de fórmulas dos medicamentos, quando na identificação de algum componente nocivo (BUSS, 2008).

Segundo Costa (2005), a partir dessa norma ficou demarcado o espaço de poder político da Saúde Pública frente ao projeto de industrialização do país e que se repetirá em muitas outras normas com o visível apoio das autoridades de saúde ao crescimento econômico, ao facilitar o ingresso de medicamentos no mercado, legalizando-os como mercadoria e pífias propostas de fiscalização e controle, em detrimento da proteção da saúde da população. A pesquisadora descreve também que esse período deu origem ao enfraquecimento das atividades de fitoterapia no país, pois com a nova lógica do controle sanitário para a modernização da indústria químico-farmacêutico, fora implantado a hegemonia da “filosofia química”, sob influência do processo de medicalização da saúde, dificultando às populações mais pobres o acesso dos recursos terapêuticos.

Em 1941, em plena ditadura do Governo de Vargas (Estado Novo), foi publicado o Decreto nº 3.171/41 que, novamente, reformulou a estrutura da saúde e reorganizou o Departamento Nacional de Saúde (DNS), do Ministério da Educação e Saúde e criou o Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina (SNFM). No ano seguinte, ele teve o seu regimento aprovado pelo Decreto nº 9.810 de 1/7/1942, iniciando a regulamentação e registro de medicamentos e o controle de importação e circulação de produtos farmacêuticos e correlatos. Já em 1945, visando o fortalecimento da produção de medicamentos no Brasil, Vargas publica o Decreto nº 7.903/45, que quebrou as patentes de diversos medicamentos e rompeu com compromisso assumido na convenção de Paris, em 1929. Com isso, cresce a produção e o consumo de medicamentos industrializados, o que implicou numa ampla reorganização institucional e normativa (COSTA, 2005).

Com as exigências internacionais para a melhoria da qualidade dos produtos, o governo brasileiro, embalado pelo projeto político conhecido como “milagre econômico”,

inicia novas regulamentações para adaptação da produção brasileira e reestruturação nas políticas de saúde, no intuito de consolidar um modelo de economia competitivo (FERNANDES; PIMENTA, 2008). Com o declínio de Vargas, o presidente Eurico Gaspar Dutra assume o posto com um discurso de retomada da democracia e união nacional e faz prevalecer a ideia do liberalismo, o crescimento da indústria farmacêutica, o número de farmácias e o consumo de medicamento, favorecidos pela Lei nº 1.472 de 22/11/1951, que autorizava a abertura de farmácias por praticos em localidade onde não tinha nenhum estabelecimento com farmacêutico diplomado (AUGUSTO; SANTOS, 2013; COSTA, 2005; HAMILTON; FONSECA, 2003; SOUTO, 2004).

Embalado pelos avanços no arsenal terapêutico pós-guerra, principalmente, a penicilina, que impulsionou o crescimento da indústria farmacêutica em todo o mundo e com o clima de “otimismo sanitário” gerado pela segunda guerra mundial, em 1953 é criado o Ministério da Saúde pela Lei nº 1.920 de 25 de julho. A legislação mais importante para a saúde nesse período foi a Lei nº 2.312 de 1953, ela determinava como dever do Estado, bem como da família, defender e proteger a saúde do indivíduo, além de incluir a proteção e defesa aos produtos e serviços sob vigilância sanitária, inclusive a educação sanitária nas escolas, cursos técnicos e superiores. No entanto, a questão da segurança do medicamento, ainda não estava bem definida, como a das medidas sanitárias, tais quais as análises fiscais, produção de medicamentos e registros (COSTA, 2005).

Em 1954, com a Lei nº 2.184/54, criou-se o Laboratório central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM), responsável pelas análises laboratoriais para o controle da qualidade de drogas e medicamentos no Brasil. Nesse período, o país atravessava uma enorme crise financeira e dois graves problemas na área de política econômica: o crescimento da inflação e o déficit do balanço de pagamentos com o exterior (JOAO CAFE FILHO | CPDOC - CENTRO DE PESQUISA E DOCUMENTAÇÃO DE HISTÓRIA CONTEMPORÂNEA DO BRASIL, [s.d.]).

Quando Juscelino Kubitschek assume a presidência, em 1956, temos um médico que não possuía no seu plano político a saúde como prioridade. Nesse período, o setor farmacêutico passa a ter grandes influências no governo e através do Decreto nº 38.324 de 19/12/1955, a Associação Brasileira da Indústria Brasileira Farmacêutica (Abifarma), antes um órgão patronal, passa a ser um órgão consultivo governamental com participação direta nas questões regulatórias de medicamentos no país e sobre a atuação da vigilância sanitária no

plano federal. Isso gerou um ambiente complexo na relação entre os entes regulados e os reguladores, além de remeter a situação em questão à máxima de que tinham “a raposa cuidando do galinheiro” (COSTA, 2005; HOCHMAN, 2009).

No final do seu governo, em 1961, Juscelino Kubitschek regulamenta a Lei n° 2.312/54, instituindo o Código Nacional de Saúde pelo Decreto n° 49.974-A de 21 de janeiro de 1961, ao estabelecer as regras gerais de defesa e proteção da saúde. Nessa década, a indústria farmacêutica no Mundo e no Brasil estava em franco crescimento com o aumento do consumo de medicamentos, influenciados ainda pela evolução da pós-guerra, com descobertas de novas drogas e com o fenômeno da medicalização da saúde. No entanto, uma das maiores tragédias da história da indústria farmacêutica, o desastre da Talidomida (1958-1962), fez o mundo tomar ciência e retornar para os ensinamentos dos Gregos, que naquela época, já alertavam que os medicamentos poderiam trazer riscos à saúde. Embora tenham acontecido outros desastres semelhantes com o uso de medicamentos, a tragédia da Talidomida fez com que a questão regulatória de medicamentos atingissem novos patamares, como uma legislação mais rígidas para garantir a segurança do uso de medicamentos no mundo (MORO; INVERNIZZI, 2017; OLIVEIRA; BERMUDEZ, JORGE ANTONIO ZEPEDA; SOUZA, 1999).

Em 1964, com a instauração do golpe militar no Brasil, foram redefinidas as questões sobre a política econômica do país, com a abertura da economia ao capital estrangeiro, generosos incentivos as empresas, forte contenção de salários e feroz regime político ditatorial. Na saúde aprofundou-se as ideias de privatização do setor, por meio do Decreto n.º 54.210/64, alimentado pela compra de serviços e hegemonia do modelo assistencial médico-hospitalar privativo, com ofertas de incentivos fiscais às empresas para contratação de empresas privadas ou cooperativas de médicos, que hoje conhecemos como os planos de saúde. Já na área de vigilância sanitária reforça-se a fiscalização, voltada à ideia do poder de polícia, no intuito de atender as exigências do mercado interno e externo, devido ao crescente consumo de produtos farmacêuticos (PAIVA; TEIXEIRA, 2014).

Apesar dos longos anos de chumbo que o Brasil atravessou, importantes decisões e marcos legislativos foram publicadas nesse período. Na área de medicamentos foi publicado o Decreto n.º 57.477, de 20/12/1965, que regulamentou a produção e comercialização dos medicamentos homeopáticos, com alguns itens para a segurança para o seu uso. A partir de 1970, a área da vigilância sanitária começou a se apresentar de maneira mais visível ao setor

de saúde, inicialmente pela criação da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS/MS) pelo Decreto nº 79.056/76.

Em 1971, ainda embalado pela ideia do “Milagre Econômico”, foi publicado o Decreto nº 68.806, de 25 de junho de 1971, que instituiu a Central de Medicamentos (CEME), considerada como uma importante iniciativa do governo em termos de planejamento, organização e aquisição de medicamentos de forma centralizada para todo o país e uma forma de adoção de medidas de apoio à indústria química farmacêutica genuinamente nacional, comprando seus produtos fabricados, caso essas empresas não conseguissem vendê-los. O objetivo da CEME foi “promover e organizar o fornecimento, por preços acessíveis, de medicamentos de uso humano a quantos não puderem por suas condições econômicas, adquiri-los a preços comuns no mercado” (NEGRI, 2002).

Outra importante atuação desse órgão foi a elaboração da lista de medicamentos essenciais e o primeiro memento terapêutico, fazendo com que o Brasil possuísse uma lista de medicamentos essenciais bem antes da lista da OMS, publicada em 1977. Mais tarde, a CEME apresentou outra importante iniciativa, o lançamento do programa de farmácia básica, que tinha o objetivo de suprir certa quantidade de medicamentos selecionado pela Relação Nacional de Medicamentos (RENAME). Com o desastre da Talidomida e a consequente discussão sobre a segurança de medicamentos no Mundo, a CEME apresenta uma importância histórica para a vigilância sanitária, quando se propõe a criar um sistema de Farmacovigilância, sendo a semente do serviço de Farmacovigilância no país (ALENCAR, 2016; BARROS, 2004; COSTA, 2005; PORTELA et al., 2010).

No cenário epidemiológico nacional da época, uma doença misteriosa estava matando crianças em Cantagalo - Rio de Janeiro, que em menos de seis semanas a doença já tinha matado ao menos dez crianças. Foi o início da maior epidemia de meningite da história do país e o problema ainda se agravaria mais. Impulsionado pela falta de conhecimento da população e pela ação do Decreto-Lei nº 1077, de 26 de janeiro de 1970, que estabeleceu censura aos veículos de comunicação com os militares escondendo os números da doença para negar a epidemia, pelo medo de causar prejuízo à imagem do país, em pleno “milagre econômico” perante o mercado global. Médicos e sanitaristas foram proibidos de falar sobre o assunto, sendo considerado questão de segurança nacional. Enquanto a meningite matava os filhos dos trabalhadores nas periferias das cidades, os casos permaneciam abafados. Somente quando a doença migrou em direção aos bairros nobres da capital, os militares admitiram a

existência de uma crise sanitária (A EPIDEMIA DE MENINGITE QUE A DITADURA MILITAR NO BRASIL TENTOU ESCONDER DA POPULAÇÃO – FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO, [s.d.]; COMO O REGIME MILITAR REAGIU À CRISE DE MENINGITE NOS ANOS 1970 | NEXO JORNAL, [s.d.]; CREMESP - CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO, [s.d.]).

Mesmo com o cenário não favorável, algumas importantes legislações relacionadas à segurança e qualidade dos medicamentos começaram a se estruturar, como a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que trata sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e o Decreto nº 74.170, de 10/6/1974, que regulamentou a Lei nº 5.991/73. Segundo Costa (2005), essa lei é um avanço na legislação sanitária, mas ainda não há preceitos que incorpore ações de monitoramento da qualidade, nem de racionalização do consumo, nem de Farmacovigilância.

Em partes, concorda-se com a autora. No entanto, é possível identificar alguns pontos relativos à segurança dos medicamentos, como as exigências da dispensação dos medicamentos; insumos farmacêuticos e correlatos, somente para aqueles que obedeçam aos padrões de qualidade oficialmente reconhecidos; a dispensação de produtos homeopáticos com prescrição, cuja concentração de substância ativa corresponda às doses máximas farmacologicamente estabelecidas e obedecidas a farmacotécnica homeopática; e, por fim, a obrigatoriedade da presença do farmacêutico durante todo o horário de funcionamento do estabelecimento, abrindo espaço para o que no futuro iria se chamar de atenção farmacêutica.

Em setembro de 1973, no meio da epidemia de meningite, foi apresentado uma proposta básica para o programa de vacinações ao Ministério da Saúde. Objetivava-se a coordenação das ações de vacinações sistemáticas no País e, dois anos após, em 1975, foi institucionalizado o Programa Nacional de Imunizações (PNI), inicialmente com cinco vacinas BCG, DTP (difteria, tétano, coqueluche), sarampo, poliomielite e antivariólica. Nesse mesmo ano, iniciou-se a Campanha Nacional de Vacinação Contra a Meningite Meningocócica (Camem) (HOMMA, A.; POSSAS, C.; NORONHA, J. C.; GADELHA, 2020).

O Brasil comprou 80 milhões de doses de vacinas para combater a epidemia no país e, apesar da aplicação maciça de vacinas, não foram registradas nenhuma informação

sobre reações adversas, e isso foi alvo de críticas em um artigo publicado no *Journal of Infections diseases*, em 1977, ao relatar que apesar da exposição das crianças as milhares de doses durante a Epidemia no Brasil, não foram registrado nenhum caso fatal ou de qualquer sequela a longo prazo atribuível a elas. Este fato foi o primeiro indício que o país não tinha a cultura de notificações de eventos adversos de medicamentos (GOTSCHLICH et al., 1978).

Assim, como bem observa o dito popular “depois da tempestade, vem a bonança”, o governo percebeu a importância do investimento tecnológico na área de saúde e inaugurou uma linha de produção com a vacina contra as meningites A e C, iniciada em 1976. Claro, graças ao acordo de transferência de tecnologia e de equipamentos com o Instituto Mérieux (GADELHA; AZEVEDO, 2003).

Em 26 de julho de 1974, o SNFMMF emitiu a Portaria nº 26 que aprovava duas listas: uma relacionada a substâncias e outra a especialidades farmacêuticas. Ela exigia uma rigorosa responsabilidade por parte do farmacêutico ou responsável pelo estabelecimento. Passava a ser obrigatório a retenção das receitas pelas farmácias ou drogarias, hospitais e para o uso em pesquisa ou atividade de ensino. Além disso, determinava, também, a obrigatoriedade de enunciados como: “Venda sob receita médica – sujeito à retenção”, nos rótulos e envoltórios, e, de igual forma, observações acerca de amostras ao declarar “Produto sujeito à restrição de venda e uso”. Em outubro, desse mesmo ano, é publicada a Lei nº 6.259 que tratava sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica sobre o PNI. Ela estabelecia normas relativas à notificação compulsória de doenças e é delegada à CEME o esquema de aquisição e distribuição de medicamentos. Observa-se que apesar da organização do PNI, essa lei não incluía nenhuma ação sobre os eventos adversos do uso de vacinas.

Em julho de 1975 é publicada a Lei nº 6.229/75 que dispôs sobre a organização do SNS, dando as competências ao Ministério da Saúde de efetuar o controle de drogas, medicamentos e alimentos destinados ao consumo humano e atuar na fiscalização sobre as condições de exercícios das profissões e ocupações técnicas e auxiliares relacionadas diretamente à saúde. Mas só em 1976 foi publicada a Lei nº 6.360/76, conhecida como a Lei da Vigilância Sanitária - VISA, que dentre todas, até o momento, é considerada a mais importante, tanto pela sua abrangência quanto pelo seu conteúdo inovador (COSTA, 2005).

A Lei da VISA regulou os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e, explicitamente, diz que a qualidade dos medicamentos é uma garantia do consumidor (Art. 75) e determina que todos os eventos

adversos derivado do uso de medicamentos devem ser comunicados às autoridades sanitárias competentes, ao iniciar oficialmente o sistema de notificação de eventos adversos no Brasil (COSTA; FERNANDES; PIMENTA, 2008; ROZENFELD, 1998).

Além dessas leis acima citadas, tem igual importância os Decretos nº 79.056, de 30 de dezembro de 1976, que tratou sobre a organização do Ministério da Saúde e criação da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e o Decreto nº 79.094/1977, que regulamentou a Lei nº 6.360/76. Em 1978, considerando a Resolução nº 16.36 da OMS e ao cumprimento ao disposto no Inciso XIV do Artigo 23 do regimento aprovado pela Portaria Ministerial 204, de 04 de maio de 1978, o ministro da saúde emite a Portaria 577 de 20 de dezembro de 1978 que recomendou à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que adotasse as providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, com a finalidade de notificar, registrar e avaliar as reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Essas legislações dos anos 70 são consideradas as bases legais da Farmacovigilância brasileira. A partir daí várias normas foram consolidando o arsenal jurídico sobre a segurança do medicamento, como as Portarias nº 10 da Divisão de Medicamentos – DIMED de 15/7/1980, a de nº 11/81, a nº 16/81 e a Portaria nº 65 de 28/12/84 (COSTA; FERNANDES; PIMENTA, 2008; FUJITA; MACHADO; TEIXEIRA, 2014; ROZENFELD, 1998).

Com o marco normativo da segurança do medicamento instalado nos anos 70's, a década de 1980 foi um período considerado como uma ocasião muito fértil para a produção do conhecimento sobre a questão da saúde. Os profissionais de saúde brasileiros perceberam a importância do tema e alguns deles participaram do programa de formação de farmacêuticos clínicos patrocinado pela Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS, no Chile, com um programa de vigilância hospitalar semelhante ao *Boston Collaborative Drug Surveillance*. Após essa capacitação, iniciaram os primeiros trabalhos hospitalares sobre as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e as primeiras teses de mestrado e doutorado, na Universidade de São Paulo, utilizando a abordagem farmacoepidemiológica (CASTRO, 1999).

Segundo Manfredini (2018), toda essa discussão sobre a saúde e o modo como os interesses econômicos se manifestam no campo da saúde nortearam a construção teórica do

ideário da reforma sanitária no Brasil. Por meio disso, foi possível definir como objeto essencial da vigilância sanitária a “proteção da saúde da população”, reafirmando no Artigo 200 da Carta Constitucional, como elenco das atribuições do SUS, as ações das áreas de regulação e vigilância sanitária, definindo um espaço de atuação da VISA em prol da proteção e à defesa da saúde. Portanto, essa constituição assumiu um importante compromisso com a saúde dos brasileiros, incluindo o acesso a medicamentos essenciais seguros, eficazes e de qualidade (COSTA, 2013; COSTA; FERNANDES; PIMENTA, 2008).

Em 1980, preocupados com toxicidade relacionada ao Mercúrio, a Diretoria de Medicamentos (Dimed) publicou a Portaria nº 10, de 15/7/1980, que proibiu a fabricação e a venda dos produtos que contenham em suas fórmulas substâncias compostas de mercúrio. Em 1981, importantes portarias foram publicadas em relação a segurança de medicamentos. A primeira foi a Portaria nº 11/81, exigindo nos primeiros cinco anos de uso dos medicamentos novos, que fosse colocado nas bulas advertências sobre o medicamento. A Portaria nº 16/81 instituiu o termo de conhecimento de risco para ser utilizado em todos os ensaios clínicos com medicamentos não registrados ou com indicação ainda não aprovada ou avaliada pela Vigilância Sanitária.

Em 1984, a Dimed por reconhecer a existência de textos de bulas insuficientes no mercado, com informações dúbias, que podem levar a erros de medicação, inicia o processo de uniformização das informações contidas nos textos de bulas com a Portaria nº 65, de 28/12/84. Ela instituiu um roteiro a ser seguido em todas as bulas de medicamentos registrados no Brasil e exigia a inserção das informações tanto no campo destinado as informações do paciente como nas informações técnicas os dados sobre as reações adversas e interações medicamentosas (FUJITA; MACHADO; TEIXEIRA, 2014).

Em 1985, com o início da redemocratização do País, inicia-se uma ampla discussão sobre a necessidade de uma nova estruturação para a VISA. Segundo Costa, o Encontro de Vigilância Sanitária de Goiânia, com representação das Vigilâncias Sanitárias de vários Estados e do Distrito Federal que se reuniram para discutir e defender novos rumos para o setor, é considerado como um “divisor de águas”. Como resultado, foi gerado um importante documento, denominado "Carta de Goiânia", que revelou o triste cenário da área e reivindicou a definição de uma Política Nacional de Vigilância Sanitária como parte da Política Nacional de Saúde, e culminou com as propostas do Seminário Nacional de Vigilância Sanitária em 1985, com o tema “Política Nacional de Vigilância Sanitária

homogênea, democrática e flexível, de acordo com a conjuntura e situação de cada Unidade Federada (UF)".

Na efervescência das discussões sobre a importância da VISA como instrumento de proteção à saúde da população e com a ideia de segurança de medicamentos mais fortalecida entre os profissionais de saúde, universidades e os órgãos de vigilância sanitária, surge, em 1985, um importante debate na sociedade brasileira em torno dos contraceptivos e do planejamento familiar, forçando a aproximação entre pesquisadores, sociedade e o Estado. Na pauta dessa discussão estava o anticoncepcivo Norplant (Levonorgestrel), que já havia sido testado no Brasil desde os anos 1960 (CORRÊA, 1994; PIMENTEL et al., 2017; ZORZANELLI, 2018).

Após uma investigação oriunda de uma denúncia à divisão de medicamentos da SNVS sobre possíveis irregularidades na pesquisa clínica, com indícios de violação de aspectos básicos dos ensaios clínicos em humanos, inclusive sem a assinatura das participantes do estudo do termo de reconhecimento de risco, foi suspensa a pesquisa no Brasil. Essa medida teve como consequências uma ampla comunicação sobre procedimentos técnicos, princípios e aspectos éticos. Esse caso trouxe um rico momento de comunicação democrática e desencadeou transformações, quebrando a hegemonia do pensamento médico-científico e trazendo novas formas de pensar a autonomia científica no país (CORRÊA, 1994; PIMENTEL et al., 2017; ZORZANELLI, 2018).

Com o avanço das normas sanitárias e o desejo dos trabalhadores da VISA em defender a saúde pública, em 1986, novamente se iniciava uma nova tensão entre os reguladores e o setor farmacêutico. Dessa vez, por contrariar seus interesses, os produtores de medicamentos que já demonstravam irritação com os dirigentes da SNVS e os sanitaristas vinculados ao movimento da reforma sanitária iniciam uma luta com a VISA devido os antidistônicos, medicamentos que associavam benzodiazepínicos e bloqueadores do sistema nervoso parassimpático e simpático, que eram vendidos livremente, sem a exigência de receita médica (ZORZANELLI, 2018).

A publicação das Portarias nº 27 e 28, de 1986, que instituiu o controle das vendas desses fármacos mediante a apresentação de prescrição médica, fez com que a indústria sofresse um forte golpe em suas vendas. Outros embates que também marcaram esse período, foi a suspensão das propagandas irregulares da fórmula do medicamento vitamínico Vitasay (que tinha, inclusive, o Pelé como garoto-propaganda), a retirada de informações conflituosas

sobre a dosagem nas bulas do medicamento e o recolhimento do mercado dos frascos de Cristina® com posologia incorreta em todo território nacional (PALMA; VILAÇA, 2012; ZORZANELLI, 2018).

Em 1986, ocorreu a VIII Conferência Nacional de Saúde no qual o relatório final pontua importantes destaques quanto à questão da segurança dos medicamentos, exigindo a proibição da propaganda comercial de medicamentos, fiscalização rigorosa da qualidade e comercialização pela vigilância sanitária (NEGRI, 2002).

Em junho de 1989, novamente surge no cenário da saúde pública, a necessidade de ações mais atuante em relação a segurança dos medicamentos, o que levou ao CNS emitir a Resolução nº 3, de 28 de junho 1989, recomendando à SNVS a instituição e manutenção de eficiente sistema de Farmacovigilância que pautasse o levantamento ágil da incidência de efeitos colaterais resultantes do uso de medicamentos no País.

No início da década de 90, no governo Collor de Melo, ainda embalado pelo processo político e social estimulado pela publicação da “Constituição Cidadã”, de 1988, é promulgada a Lei nº 8.080/90, que mesmo sofrendo diversos vetos, incorpora a principal indicação da constituição à saúde como direito de todos e dever do estado. Nessa lei é incluída a Vigilância Sanitária, a assistência farmacêutica e as ações de farmacoepidemiologia como atribuição do SUS. Para corrigir os vetos do Governo e incluir a participação popular no SUS, é sancionada a Lei nº 8.142/90 (COSTA et al., 2001).

A partir da instalação do governo Collor intensificou o projeto neoliberal no país, repercutindo na área da saúde de forma negativa, principalmente na redução do quadro de pessoal e com a execução do projeto Inovar, considerado um desastroso projeto de simplificação do processo de registros de medicamentos, que ignorava o risco sanitário em detrimento da agilidade administrativa. Esse período foi considerado por muitos profissionais da época, como um dos mais emblemáticos, devido as interferências políticas-partidárias na vigilância sanitária. Em 26 de agosto de 1994, foi instituído o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) por meio da Portaria GM nº 1.565, definindo sua abrangência, a distribuição das competências da União, Estado e dos municípios, além de trazer as bases da descentralização das ações da VISA. Ela priorizava a descentralização político-administrativo dessas ações (COSTA, 2013; LUCHESE, 2008; SOUTO, 2004).

Embora as ações de segurança dos medicamentos estivessem garantidas desde a constituição de 1988, o sistema de Farmacovigilância no Brasil só começou a tomar corpo,

após uma reunião que ocorreu em Buenos Aires, em abril de 1995, intitulada I Reunião para Elaboração de Estratégias para Implementação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina. Ela foi elaborada pela Agência Reguladora da Argentina (ANMAT), com apoio da OMS e OPAS, na qual participaram todas as autoridades reguladoras da América Latina (CASTRO, 1999).

Após essa reunião, foi publicada no Brasil a Portaria nº 40, de maio de 1995, da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) que nomeou uma comissão de técnicos que tinha a finalidade de propor um Sistema Nacional de Farmacoepidemiologia, com um centro coordenador ligado à SVS/MS e centros regionais. A proposta apresentada por esse grupo, também contemplava a criação do Sistema Nacional de Registro de Reações Adversas, que seria denominado de SINARRA. Ele integraria os eventos adversos das áreas de medicamentos, alimentos e agrotóxicos (ARRAIS, 1999; COELHO, 1998; RIGO, KÉSIA GEMIMA PALMA; NISHIYAMA, 2005).

Após diversas outras reuniões para institucionalizar o sistema, por questões políticas, com a saída do Ministro da Saúde, na época Adib Jatene, e, mais adiante a saída do Secretário da SVS, o projeto elaborado pela comissão não foi colocado em prática. O complicado cenário econômico de 1995, originado pelo plano Collor, fez com que o então presidente Fernando Henrique Cardoso e o seu ministro Carlos Bresser, preocupados com a crise fiscal que mais uma vez tomara conta do país, apresentassem uma proposta de reforma do Estado, considerada inadiável, passando a acelerar as mudanças administrativas do estado brasileiro. Na perspectiva de aumentar a governança na área da saúde, eliminar os velhos problemas, como a ineficiência e a baixa resolução do órgão, fortaleceram o projeto de transformar a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) em autarquia. Em 1996, sob forte críticas de cientistas políticos, profissionais de saúde e administradores, sai a primeira proposta das reformas (LUCHESE, 2008; SOUTO, 2004).

Enquanto o movimento em prol da segurança de medicamentos se fortalecia nas universidades, no governo federal, principalmente na SVS, o cenário estava tumultuado. O que não impediu que fossem emitidas mais duas importantes portarias em prol da segurança dos medicamentos. A primeira foi a Portaria SVS/MS nº 97, de 10/03/97 que disciplinou o uso de tretinoína e outras substâncias com potencial teratogênico e, a segunda, fora a Portaria SVS/MS 354 de 15 de agosto de 1997, que regulamentava as etapas de registro da talidomida, motivada pelo cenário epidemiológico do Brasil que apresentava, na época, uma das maiores

taxa de prevalência de hanseníase do mundo (IDB-1998 - D.4 - TAXA DE PREVALÊNCIA DE HANSENÍASE, [s.d.]). Esse panorama sanitário despertava a preocupação com o amplo e contínuo consumo de Talidomida, no Brasil, para o tratamento dos casos graves de reação hansênica tipo II (ENL) (OLIVEIRA; BERMUDEZ, JORGE ANTONIO ZEPEDA; SOUZA, 1999).

Nesse ínterim, surgia novamente na cena brasileira um problema com a qualidade dos medicamentos que, em 1998, desencadeou uma forte crise relacionada a falsificação de medicamentos do Brasil. Entre 1997 e 1998, o Ministério da Saúde recebeu 172 denúncias de medicamentos falsificados. Isso motivava parte da sociedade brasileira a questionar a qualidade e a segurança dos medicamentos disponíveis no país, e com ajuda da mídia brasileira, foi exposto a precariedade dos controles sanitários e a frágil capacidade fiscalizatória. Esse escândalo teve grande repercussão nacional e internacional (IVAMA; HOFMEISTER; NORONHA, 2005; LUCHESE, 2008; SOUTO, 2004).

No meio desse furacão, o economista José Serra assumiu o Ministério da Saúde e, no intuito, de eliminar rapidamente a crise, recomendou agilidade na criação da Agência reguladora, que estava em discussão com a reforma do estado desde 1995. Como agravante, uma auditoria do Tribunal de Contas da União (TCU) concluiu que o SNVS não tinha avançado no processo de estruturação do sistema e a descentralização das ações quase não existia, apontando sérias dificuldades estruturais da SVS. Nesse mesmo ano de 1998, o Conselho Regional de Farmácia do Distrito Federal denunciou irregularidades de 30 técnicos (farmacêuticos) que trabalhavam na SVS e ao mesmo tempo tinham responsabilidade técnica em farmácias privadas, o que ocasionou nas demissões dos técnicos e da dirigente maior da SVS, assumindo em seu lugar o médico e professor da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Dr. Gonzalo Vecina Neto (IVAMA; HOFMEISTER; NORONHA, 2005; LUCHESE, 2008; SOUTO, 2004).

No meio da discussão da reforma do Estado, a CEME foi uma das instituições de saúde que mais sofreu críticas de ineficiência e desperdício, sendo desativada em 1997. Suas competências e programas foram distribuídos entre órgãos do Ministério da Saúde, Estados e Municípios. Nesse momento, foi iniciado um amplo processo de discussão sobre o acesso de medicamentos, que culminou na publicação da Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, considerada um importante marco na história de medicamentos do país, a Política Nacional de Medicamentos (0). Naquele momento, era iniciado um novo modelo de assistência

farmacêutica básica no Brasil, trazendo pautas para atender as necessidades e prioridades locais, com propósito de garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos e a promoção de seu acesso a população (LUCCHESI, 2008; PORTELA et al., 2010; SOUTO, 2004).

Na PNM ficou oficialmente reconhecido a importância da Vigilância Sanitária e a inseparabilidade de suas ações com as políticas de saúde. Nessa norma, a questão da Farmacovigilância, que além de tratar dos eventos adversos a medicamentos, determina que as informações oriundas desse sistema assegurasse o uso racional dos medicamentos, incluía também a promoção da educação dos profissionais de saúde com treinamentos voltados ao desenvolvimento de habilidades direcionadas ao gerenciamento de sistemas de saúde e de informação, guias terapêuticos padronizados, Farmacovigilância, farmacologia e terapêutica aplicada e outros aspectos envolvidos no uso racional de medicamentos (COSTA, 2013).

Em 1999, comprometido com a reforma do Estado que traria novas formas de gestão para o estado brasileiro e pressionado pelos escândalos da falsificação de medicamentos no país, o presidente Fernando Henrique Cardoso promulga duas importantes leis que são considerados marcos históricos na evolução da vigilância sanitária do País: a Lei nº 9.787/99, conhecida como a “Lei dos Medicamentos Genéricos” e a Lei nº 9.782/99, que definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e criou a Anvisa, uma autarquia sob regime especial, que tem sede e foro no Distrito Federal (COSTA, 2005).

### **2.3.2 A política de segurança de medicamentos na Anvisa**

A Anvisa tem como missão institucional a promoção da proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados (INSTITUCIONAL - ANVISA, [s.d.]).

As ações de Farmacovigilância foram estabelecidas no Art. 7º, Inciso XVIII da Lei nº 9.782/99, ao dar competência à Anvisa de estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica. Nessa legislação ficou explícito a competência da Anvisa em monitorar os medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias. Segundo Lucchese(2008), a criação dessa Agência teve como estratégia desonerar o Ministério da Saúde (MS) da execução das atividades de vigilância Sanitária, cabendo ao MS a formulação e avaliação de diretrizes e políticas públicas e o acompanhamento e avaliação dessas ações, quanto à qualidade e eficiência do serviço prestado à população.

Logo depois da lei de criação da Anvisa, a SVS publicou a Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999, determinando que a autoridade sanitária local deve estabelecer mecanismos para a Farmacovigilância dos medicamentos à base das substâncias constantes das listas da Portaria SVS – MS 344/98 e suas atualizações. Instituiu também um formulário específico de Farmacovigilância para os medicamentos retinóides de uso sistêmico, bem como um formulário de notificação de suspeita de reação adversa (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1999).

No ano seguinte, a Anvisa atualiza e reafirma várias determinações legais já existentes sobre propaganda de medicamentos com a publicação da RDC nº 102 de 30 de novembro de 2000, republicada em 01/06/2001. Com essa norma, se iniciou a regulamentação de propagandas, nas mensagens publicitárias, promocionais e de divulgação, promoção ou comercialização de medicamentos com a exigência de constar em português, de forma clara e precisa, a contraindicação principal do medicamento. Nessa regulamentação é vedada na publicidade, a realização de comparações que não estejam baseadas em informações comprovadas por estudos clínicos publicados em publicações indexadas (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.

## GERÊNCIA DE MONITORAMENTO E FISCALIZAÇÃO DE PROPAGANDA, PUBLICIDADE, 2005).

No final dos anos 2000, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), por meio do centro nacional de epidemiologia, recebeu notificações de graves eventos adversos como enduração ou abscessos extensos no local da aplicação do medicamento Antimoniato de Meglumina, do laboratório Eurofarma para o tratamento de leishmaniose. Inicialmente, foram identificadas essas reações nos Estados do Piauí, Paraná e Mato Grosso e, posteriormente, a outras unidades federadas, consolidando um surto epidêmico que envolveu mais de 300 pacientes. Após a investigação, constatou-se que a causa mais provável foi a contaminação por metais pesados (arsênio e chumbo) na formulação do fármaco. Esse medicamento foi suspenso em toda a rede pública do SUS e os lotes contaminados foram retirados do mercado (SILVA JUNIOR, 2001). Segundo Dias (2002), este incidente representou um grande avanço, porque, depois disso, foi desenvolvida uma metodologia de controle de qualidade, já incorporado à Farmacopeia Brasileira, o que representou uma primeira vitória da Farmacovigilância brasileira.

Em 2001, para viabilizar o sistema nacional de vigilância farmacológica, o Ministro da Saúde publicou a Portaria MS/GM nº 696/2001, instituindo o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na unidade de Farmacovigilância da ANVISA, o Brasil tornava-se, assim, o seu 62º membro efetivo do Programa da OMS e o quarto país da América do Sul, junto com Uruguai, Argentina (1994) e Venezuela (1995) (UMC | WHO PROGRAMME MEMBERS, [s.d.]).

A partir dessa data o CNMM passa a ser responsável pela implementação e coordenação do sistema nacional de Farmacovigilância e com a publicação do Decreto nº 3.961 de 10 de outubro de 2001. A Farmacovigilância passa a compor as ações de vigilância sanitária, como forma de investigar os efeitos que comprometem a segurança, a eficácia ou a relação risco-benefício de um produto (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; FONTELES et al., 2009).

Em novembro de 2001, após a realização de encontros estaduais em quase todos os estados brasileiros, aconteceu em Brasília a I conferência da VISA, com três grandes eixos temáticos: 1. “Vigilância Sanitária: proteção e promoção da saúde”; 2. “Construção do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária”, priorizando o debate sobre a descentralização das ações de vigilância sanitária e as atribuições das esferas municipal, estadual e federal e sua

relação com o SUS; 3. “Vigilância Sanitária, Saúde e Cidadania”, com o objetivo de encontrar formas de aprimorar e estreitar a relação entre os agentes públicos e a população para garantir a qualidade de produtos e serviços, além de melhorar a qualidade do ambiente de trabalho e do meio ambiente em geral. Nesse encontro, os participantes levantaram a preocupação do crescimento do risco sanitário de origem econômica, representado pela entrada no país de produtos importados, principalmente pela agravante falta de sistemas estruturados de notificação de iatrogenias, de Hemovigilância e de Farmacovigilância e a dificuldade, ainda reinante no país, de controle da infecção hospitalar (COSTA, 2001).

Com a necessidade de expandir sua capacidade de vigilância para os profissionais de saúde, que se deparavam com problemas de qualidade ou de eventos adversos, ocasionados pelas tecnologias de saúde utilizadas em seus trabalhos (medicamentos e demais produtos para saúde), a Anvisa lançou em 2001 a “Rede Sentinela”, que é formada por diversos tipos de serviços, tanto público como privados (hospitais, hemocentros e serviços de apoio diagnóstico e terapêutica), de todo o País (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]; MELCHIOR; WAISSMANN, 2019). Com o intuito de capacitar essa rede, entre 2001 a 2002 foram implementados diversos cursos focados na Farmacovigilância, assistência farmacêutica e uso racional de medicamentos (BERMUDEZ et al., 2018).

Esta estratégia de vigilância vem se mantendo com sucesso ao longo dos anos no Brasil. Ademais, constitui-se de um excelente observatório do comportamento dos eventos adversos e queixas técnicas dos produtos sob vigilância sanitária no Brasil. No entanto, só foi institucionalizada 13 anos depois de sua criação, por meio da Resolução-RDC nº 51, de 29 de setembro de 2014 (MELCHIOR; WAISSMANN, 2019).

Uma das primeiras ações utilizando a capacidade de vigilância da rede sentinela, na área de medicamentos, se deu no início do ano de 2002, quando casos suspeitos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) ou outras formas de polineuropatia motora aguda foram associadas ao uso de gangliosídeos. A Anvisa publicou a RDC nº 298, de 06 de novembro de 2002, determinando uma série de ações relativas à segurança desses medicamentos e convocou os profissionais da rede sentinela para notificar qualquer evento adverso clínico ou laboratorial, falha terapêutica ou reação adversa aos medicamentos à base de gangliosídeos (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2002).

Com a RDC nº 136 de 29 de maio de 2003, a Anvisa aprovou o regulamento técnico para registro de medicamentos novos com princípios ativos sintéticos ou semissintéticos e incluiu as medidas de pós-registros desses produtos, a requisição dos dados de Farmacovigilância de acordo com o modelo do *Periodic Safety Update Reports* (PSUR, sigla em inglês)<sup>3</sup>.

Em setembro de 2004, um novo escândalo envolvendo segurança de medicamentos surge no Brasil, dessa vez com o Vioxx® (Rofecoxib) da empresa Merck. A partir daí, diversos atos regulatórios foram publicados, em especial, a suspensão da comercialização e o uso do medicamento no Brasil. Foram realizadas buscas ativas nos hospitais da Rede Sentinela no intuito de identificar casos suspeitos relacionados a outros medicamentos inibidores da enzima conversora da ciclooxigenase. Esse evento teve um ampla repercussão na mídia brasileira, que gerou uma audiência pública da comissão de defesa do consumidor da Câmara dos Deputados, em 9 de novembro de 2004 (ESCLARECIMENTOS SOBRE PROBLEMAS CAUSADOS AOS CONSUMIDORES PELO USO DO ANTIINFLAMATÓRIO VIOXX NA CÂMARA DOS DEPUTADOS, [s.d.]).

No ano seguinte, em 2005, um projeto inovador chamados “farmácias notificadoras” foi formalizado a partir de um termo de cooperação técnica firmado entre a Anvisa, o Conselho Regional de Farmácia de São Paulo (CRF/SP) e a Secretaria de Estado da Saúde e o Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo (CVS/SES-SP). O objetivo era sensibilizar aos farmacêuticos sobre a importância da prática da notificação de suspeitas de reações adversas e queixas técnicas ao SNVS dos medicamentos ambulatoriais e, com isso, aumentar o número de notificações de casos suspeitos, principalmente dos medicamentos isentos de prescrição e dos fitoterápicos (DIAS, 2008; VARALLO, FR, MASTROIANNI, 2013).

Com esse projeto, era esperado o aumento do número de notificações espontâneas envolvendo essas medicações, já que os medicamentos de uso hospitalar estavam mais presentes nos relatos dos profissionais pertencentes aos hospitais da rede sentinela. O programa também tinha o objetivo de transformar o estabelecimento farmacêutico, que era meramente comercial, para se tornar em serviço de saúde, que promove o uso seguro e racional de medicamentos no contexto da farmácia comunitária. No entanto, com constantes mudanças no quadro gerencial da área de Farmacovigilância o projeto “farmácias

---

<sup>3</sup> Disponível em <https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibmlink.php?numlink=223027>. acesso em:21/06/2021

notificadoras” foi perdendo forças perante aos novos projetos da área e está adormecido desde 2012 (FONTELES *et al.*, 2009; MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018; SÃO PAULO, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2005).

Em 2005, novas resoluções reforçaram as ações de proteção a saúde e da segurança do consumidor dentro do SNVS, com a publicação da RDC nº 55, de 17 de março de 2005. Determinava-se a obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicar às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores a implementação da ação de recolhimento de medicamentos com indícios ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como para o recolhimento de medicamentos por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia (ALVES; KALLAS FILHO, 2017).

Embalada com a preocupação da segurança de medicamentos no Brasil, a Anvisa publicou a RDC nº 233, de 17 de agosto de 2005. Dessa vez determinava que os fabricantes dos extratos alergênicos e dos produtos alergênicos tivessem um sistema de registro e estatística para estudo de Farmacovigilância e quando existir experiência clínica para esses produtos, os dados farmacotológicos podem ser substituídos por estudos de Farmacovigilância ou ensaios clínicos (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005).

Como se pode ver até o momento, o sistema de vigilância sanitária já apresentava um arcabouço jurídico considerável sobre a segurança de medicamentos. No entanto, essas ações eram difundidas em diferentes áreas da Anvisa e cada um com direcionamento próprio. Em 2005, a partir da reestruturação de algumas áreas da Anvisa, pela Portaria nº 406/2005, é criado o Nuvig, onde as áreas de Farmacovigilância, Tecnovigilância, Hemovigilância e a coordenação da rede sentinela foram agrupadas em um núcleo de vigilância pós-comercialização, para resgatar a ideia de uma inspeção mais integrada e com um maior poder de interlocução entre as diferentes áreas da Anvisa (MELCHIOR, 2020).

Em 2006, com o intuito de sistematizar a produção das normas de vigilância sanitária, a Anvisa iniciou o Programa interno de Melhoria do Processo de Regulamentação. Esse Programa ganhou reforço com a criação, em 2007, do Programa de Fortalecimento da Capacidade Institucional para Gestão em Regulação- PRO-REG do governo federal, que tinha como objetivo a melhoria da qualidade e o fortalecimento da regulação federal. Visto a experiência da Anvisa com o seu programa interno de 2006, a agência foi escolhida para ser o

piloto do PRO-REG, o que fortaleceu todo o processo de criação e gerenciamento das normas da Vigilância Sanitária (GOVERNO ESCOLHE ANVISA PARA PROJETO PILOTO DE REGULIZAÇÃO - NOTÍCIAS, [s.d.]).

O movimento em prol à consolidação e fortalecimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) ganhou reforços em 2007 com a publicação da Portaria GM/MS nº 1.052/97, que aprovou o Plano Diretor de Vigilância Sanitária (PDVISA). A construção do plano atendeu as antigas recomendações feitas na I Conferência Nacional de Vigilância Sanitária, se configurando como um momento de reafirmação da Vigilância Sanitária no campo da Saúde Pública. O PDVISA possuía cinco eixos de discussão e a questão de segurança dos medicamentos foi discutida em dois deles, eixo II e IV (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

No eixo II, o objetivo era consolidar e ampliar, em âmbito nacional, a estratégia de vigilância e monitoramento de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas ao uso de produtos e serviços de saúde. Para a efetivação da inclusão desse eixo no PDVISA foi imprescindível a atuação do Nuvig na disseminação da importância da implantação da vigilância pós-comercialização no Brasil (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

Já no eixo IV foi discutida a produção do conhecimento, pesquisa e desenvolvimento tecnológico em vigilância sanitária, sendo identificada uma lacuna no campo do conhecimento em VISA, dentre outros. Além do impacto dos potenciais efeitos adversos de numerosas e complexas exposições relacionadas às diversas tecnologias utilizadas nos serviços de saúde (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

Em 2007, uma nova onda de denúncias é veiculada pela mídia. Novamente, era colocada em xeque a qualidade dos medicamentos e poder de fiscalização do SNVS no Brasil. Dessa vez, estavam envolvidos os medicamentos manipulados, principalmente os de baixo índice terapêutico. Essa crise faz com que a Anvisa publique a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007, determinando a implantação de ações de monitoramento de eventos adversos em farmácias de manipulação em todo o Brasil. Por meio dela, ficava definido como atribuição do farmacêutico na farmácia de manipulação, a participação de estudos de Farmacovigilância e o dever de informar às autoridades sanitárias a

ocorrência de reações adversas e/ou interações medicamentosas magistrais não previstas (MORTE POR REMÉDIO MANIPULADO GERA INDENIZAÇÃO DE R\$ 180 MIL, [s.d.]; YANO; AURICCHIO; ESTE, 2005; YANO; BUGNO; AURICCHIO, 2008).

Mesmo após 4 anos de atuação do Nuvig, a política da vigilância pós-comercialização no Brasil ainda não estava oficializada. Iniciou-se um ciclo de oficinas de trabalho que abrangia todas as regiões do Brasil, com a participação de representantes do Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde (INCQS), Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) e de diferentes áreas do Ministério da Saúde (MS), CONASS e CONASEMS e de técnicos de outras áreas da Anvisa (MELCHIOR, 2020).

O produto dessas oficinas culminou com a publicação da Portaria MS nº 1.660, de 22 de julho de 2009, que instituiu o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Vigipós) no âmbito do SNVS, como parte integrante do SUS e reorganizou as ações de fiscalizações e monitoramento dos produtos que realizado pelo SNVS (MELCHIOR, 2020).

A criação da Vigipós, no SNVS, é considerada inovadora, pois a área conseguiu trazer para a rotina diária de suas ações o trabalho integrado das vigilâncias sanitária, epidemiológica e ambiental nas três esferas de governo. Ela introduziria o método epidemiológico no suporte às gestões diárias das atividades de monitoramento de eventos adversos e queixas técnicas de produtos sob vigilância sanitária.

Os frutos da política de vigilância do pós-mercado se fortaleciam e, cada vez, mais a regulamentação das atividades de Farmacovigilância se aprimoravam. Em fevereiro de 2009, a Anvisa publica a RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, que determinou a realização de ações de Farmacovigilância pelos detentores de registro de medicamentos (DRM), como a notificação mandatória de eventos adversos, a criação de uma estrutura mínima de Farmacovigilância nos laboratórios farmacêuticos, a definição dos eventos adversos a serem notificados e a realização de inspeções sanitárias de Farmacovigilância desenvolvidas pelos DRM (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

Para complementar as determinações na norma foi publicado a Instrução Normativa (IN) 14, de 27 de outubro de 2009, que aprovava os guias de Farmacovigilância, compreendendo: a) Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos; b) Relatório Periódico de Farmacovigilância; c) Plano de

Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco e d) Glossário da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009.

Em agosto de 2009 é instituído, por meio da RDC 44, de 17 de agosto de 2009, as boas práticas farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias. Nessa resolução foi determinado que o farmacêutico contribua para a Farmacovigilância, notificando a ocorrência ou suspeita de evento adverso ou queixa técnica às autoridades sanitárias.

Nesse mesmo ano, o Brasil atravessava um surto de H1N1 e foi emitida a RDC 45, de 26 de agosto de 2009, que determinou a compulsoriedade do monitoramento e da notificação de todo e qualquer evento adverso e queixa técnica relacionados ao uso de medicamentos contendo Oseltamivir em sua formulação. Os DRM que continham esse fármaco ficaram sujeitos ao cumprimento imediato do Art. 5º da RDC 4, de 10 de fevereiro de 2009. Neste surto foi colocado à prova o potencial de notificação de EAM determinado aos farmacêuticos e aos fabricantes.

O ano de 2009 configura-se como um ano produtivo para as normas de segurança de medicamentos. Em setembro desse ano, com a publicação da Resolução-RDC 47, de 8 de setembro de 2009, a Anvisa passou a exigir alterações nos textos de bulas, sempre que julgasse necessário, com base em informações provenientes da Farmacovigilância. Depois, a Resolução RDC nº 60, de 26 de novembro de 2009, passou a regulamentar os medicamentos em forma de amostra grátis. Ela determinou que os procedimentos adotados para as notificações de EAM fossem iguais. Com essa norma a Anvisa, novamente, voltou a mexer nos interesses da indústria, especificamente nas propagandas de medicamentos, com destaque para a divulgação de seus produtos por meio das amostras grátis (DE SOUZA; OLIVEIRA; KLIGERMAN, 2014).

No final de 2009, uma nova classe de medicamentos, os Radiofármacos, passam a ter exigências de Farmacovigilância com a publicação da RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009. A partir dessa norma, é exigido na documentação para o registro desses medicamentos, a apresentação do relatório de Farmacovigilância atualizado, com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto em outros países, quando aplicável. Também, nesse mesmo período, foi publicado novas regras para a rotulagem dos medicamentos, através da RDC nº 71/2009, em benefício do uso racional de medicamentos, seguro e na importância do

acesso à informação imparcial e de qualidade para orientar o autocuidado e a automedicação, compondo mais um item para o arcabouço legislativo da segurança de medicamentos no Brasil.

Em 2010, duas importantes normas para compor o marco regulatório da fitoterapia no Brasil foram publicadas. A primeira foi a Resolução-RDC nº 10/2010, que determinou pontos importantes para o controle da qualidade e segurança desses produtos, como a obrigatoriedade de colocar na embalagem e no folheto informativo (bula) informações sobre os efeitos adversos e precauções com o uso. A segunda foi a Resolução - RDC n.º 14/2010, que exige para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil, a apresentação do relatório de Farmacovigilância com fichas de notificação de eventos adversos preenchidos, caso esses tenham sido relatados, durante a renovação do medicamento. Com essas normas, a Anvisa mostra a importância da Fitovigilância no país, além de exigir a instauração das boas práticas de fabricação dos medicamentos fitoterápicos (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Quanto à organização de serviços, em 2010 o serviço de Farmacovigilância da agência passou com sucesso na avaliação feita pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) em parceria com a OMS para ser uma autoridade de referência regional nas Américas. A área de Farmacovigilância atingiu o nível máximo (nível 4) da avaliação e foi considerada competente e eficiente no desempenho das funções de regulação sanitária recomendadas pela OPAS/OMS para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos (PAHO/WHO | SYSTEM FOR EVALUATION OF THE NATIONAL REGULATORY AUTHORITIES FOR MEDICINES, [s.d.]).

Novos problemas relacionados a segurança de medicamentos voltam a surgir em 2010. Semelhante ao caso do Vioxx, que teve repercussões internacionais, após uma avaliação de estudos do tipo risco e benefícios, a Anvisa decidiu pelo cancelamento do registro do medicamento Avandia® (Rosiglitazona), fabricado pelo laboratório GlaxoSmithKline (GSK) em setembro de 2010. Ficou claro que o medicamento estava associado a diversos riscos cardíacos, como ocorrência de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, derrame e outros distúrbios cardíaco, logo, resultou em uma péssima relação risco/benefícios (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

No mês seguinte, novos problemas no cenário farmacoepidemiológico surgiram e com grandes polêmicas, dessa vez entre a Anvisa, a sociedade médica, população e o legislativo. Como objeto central da discussão estavam os medicamentos anorexígenos a base de sibutramina e anfetaminas, que tiveram seus registros cancelados, apoiado pela Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME). A motivação para a publicação da Resolução - RDC nº 52, de 6/10/2011, foi uma robusta nota técnica com avaliação de segurança, onde foi apontado na relação riscos/benefícios, um peso maior para os riscos desses medicamentos (GOVERNO OFICIALIZA PROIBIÇÃO DE ANFETAMINAS E RESTRIÇÃO À SIBUTRAMINA | VEJA, [s.d.]; ANVISA, 2011).

Essa medida teve uma grande repercussão na sociedade brasileira. Fez com que a Câmara dos Deputados aprovasse o projeto de Lei nº 2.431/2011, que proibia a Anvisa de vetar a produção e comercialização desses medicamentos. Essa interferência política demonstrou que a Agência enfrentava dificuldades para manter algumas decisões perante o legislativo, o que levantou questionamentos sobre a qualidade regulatória no Brasil (SOARES; OLIVEIRA, 2019). Em defesa à Anvisa, pelos ataques da Câmara dos Deputados, pesquisadores da área da saúde pública realizaram diversas manifestações, alegavam que o congresso feria a autonomia do órgão regulador brasileiro (VOLTA DE EMAGRECEDORES GERA BRIGA ENTRE ANVISA E MÉDICOS - 22/06/2017 - EQUILÍBRIO E SAÚDE - FOLHA DE S.PAULO, [s.d.]).

Em 2011, a Anvisa torna-se oficialmente uma autoridade de referência regional nas Américas nessa área por desempenhar suas ações regulatórias e ter os elementos considerados chave: suporte legal e normativo, planejamento estratégico, estrutura orgânica, instalações e equipamentos, sistema de gestão da qualidade e recursos humanos, frutos do amadurecimento desde a sua criação (COUTINHO; MIZIARA, 2014; CRUZ, 2010; PEPE; NOVAES, 2020).

Nesse mesmo ano, volta, também, ao cenário nacional dos eventos adversos a Talidomida. Os rumores afirmavam que o medicamento tinha causado novos casos de focomelia no nordeste do Brasil, o que fez a Anvisa publicar a RDC nº 11/2011, determinando que os eventos adversos e queixas técnicas relacionados ao uso desse medicamento se tornasse de notificação compulsória imediata à Anvisa. Ficava, então, determinado que os profissionais de saúde e os estabelecimentos envolvidos em qualquer atividade do referido medicamento se responsabilizassem por compartilhar tais notificações

ao órgão. Dois anos depois, é sancionada a Lei 10.651, de 16 de abril de 2003, conhecida como a Lei da Talidomida, que determina o uso do medicamento de acordo com as normas especiais de controle e fiscalização, tornando a Talidomida o único medicamento no país a possuir lei própria (MORO; INVERNIZZI, 2017).

Ainda em 2011, no intuito de reforçar a segurança dos medicamentos no Brasil, a Anvisa emite outra norma que envolve atividades de Farmacovigilância. Dessa vez, a RDC 49, de 20 de setembro de 2011, passa a exigir dos fabricantes, no ato de alterações ou inclusões pós-registros de produtos biológicos, a apresentação do relatório de Farmacovigilância e o plano de minimização de riscos à Anvisa.

Em 2012, o Brasil sediou dois importantes eventos internacionais: o IX Encontro Internacional de Farmacovigilância das Américas (IX EIFVA) e o 35º Encontro Internacional de Países Membros do Programa de Monitoramento de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde (OMS)/Uppsala no período de 8 a 10 de novembro em Brasília/DF. Nesse ano foi a primeira vez, desde 2004 que o EIFVA não foi realizado na Colômbia. O objetivo principal do evento foi de colaborar para a formação de um ambiente capaz de fortalecer o trabalho de Farmacovigilância, em uma perspectiva de colaboração regional e global. Neste sentido, durante três dias, as discussões envolveram os seguintes eixos temáticos: gestão de risco de regulamentação em Farmacovigilância; notificação e desafios em Farmacovigilância; desafios em Farmacovigilância e políticas públicas e gestão em Farmacovigilância (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013; IXEIFVA, [s.d.]).

Em 2013 o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), por meio da Portaria MS/GM nº 529/2013, e na Anvisa, por meio da RDC nº 36/2013, sobre a segurança do paciente em serviços de saúde, exigindo, dentre outras ações, a notificação por parte dos serviços, dos eventos adversos que evoluírem para óbito em até 72 horas a partir do ocorrido.

Essa portaria foi publicada tardiamente no Brasil, pois desde os anos 2000 com a divulgação do relatório do *Institute of Medicine (IOM) To Err is Human* e em 2004 com o lançamento do programa *World Alliance for Patient Safety* da OMS, o tema sobre a segurança do paciente vinha ganhando relevância em todo o mundo (EDWARDS, 2005; INSTITUTE OF MEDICINE 2000, 2000). Entretanto, desde 2001 com o projeto “Rede Sentinela”, a Anvisa vem desenvolvendo ações em prol de segurança do paciente. Dentre os materiais de

treinamentos do PNSP para os profissionais da saúde, destaca-se o protocolo de Segurança na Prescrição, uso e Administração de Medicamentos (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Em agosto de 2013, um novo decreto foi sancionado para regulamentar as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário e o registro, controle e monitoramento no âmbito da vigilância sanitária. No Decreto nº 8.077/2013, no parágrafo único do Art. 16, que fala sobre as atividades de controle e monitoramento do SNVS, é reafirmado a determinação de que os eventos adversos e queixas técnicas dos produtos submetidos à VISA deveriam ser notificados à Anvisa, conforme requisitos técnicos previstos em regulamentação específica da Anvisa.

Em maio de 2014, a Anvisa publicou uma resolução em consonância com a política nacional de plantas medicinais e fitoterápicas publicada pelo Ministério da Saúde em 2006. Essa política objetivava garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicas, visto que o Brasil é o país com a maior biodiversidade do planeta (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIAS, 2009). Com a RDC nº 26/2014, a Anvisa regulamentou o registro de medicamentos fitoterápicos e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, além de exigir a apresentação de relatórios periódicos de Farmacovigilância (RPF) desses produtos e as notificações dos eventos adversos identificados.

Entre todos os eventos adversos dos medicamentos e produtos que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, os eventos graves ou óbitos ocasionados por vacinas são os únicos que estão na lista nacional de notificação compulsória para todo os serviços de saúde públicos e privados do país, conforme a Portaria MS/GM nº 1.271/14. No entanto, apesar de ser o CNMM e a área da Farmacovigilância da Anvisa os responsáveis no Brasil pelos eventos adversos de produtos sob vigilância sanitária, há uma determinação no guia de eventos adversos pós-vacinal, emitido pelo Ministério da Saúde. Determinou-se que a notificação desses eventos adversos ocasionadas por vacinas aplicadas no SUS sejam enviadas ao PNI e os eventos adversos ocorridos em clínicas de vacinação privadas, sejam notificadas no Notivisa, sistema oficial da época para notificação de Farmacovigilância, iniciando a dualidade de sistemas para o mesmo tipo de eventos monitorados (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/GABINETE DO MINISTRO, 2014).

Em 2014, novamente é emitido uma norma de registros, incluindo exigências relativas à Farmacovigilância. Dessa vez seria a Resolução - RDC 60, de 10/10/2014 que exigiria para a renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, a apresentação do Plano ou Relatório de Farmacovigilância, ou Plano de Minimização de Risco, ou o Sumário Executivo referente ao período de cinco anos. No caso de medicamentos comercializados em outros países, o responsável deverá apresentar, junto ao pedido de registro, o Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Três anos após a tensão gerada entre a Anvisa e os outros atores envolvidos na discussão sobre o cancelamento dos medicamentos para emagrecimento realizado em 2011, a Anvisa publicou a Resolução - RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014, que enrijecia as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que continham as substâncias Anfepramona, Femproporex, Mazindol e Sibutramina, e determinava que os DRM à base dessas substâncias apresentassem os planos de Farmacovigilância, de minimização de riscos e o relatório periódico a cada seis meses. Para as farmácias que manipulassem formulações com essas substâncias, elas deveriam enviar à Anvisa o relatório semestral de eventos adversos. Essa norma também instituiu um termo de responsabilidade do prescritor para uso do medicamento contendo a substância sibutramina (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA/DIRETORIA COLEGIADA, 2014).

A rotina das atividades vigilância sanitária é de equacionar constantemente a necessidade de proteção à saúde das pessoas e os interesses do capital econômico em busca de lucros e, cada vez que a corda pende para um dos lados, gera os conflitos sanitários. Um bom exemplo dessas tensões foi o ocorrido em 2014, quando a Anvisa iniciou as discussões sobre a liberação, para fins medicinais, os produtos à base de canabidiol, a partir da Resolução nº 2.113/2014 do Conselho Federal de Medicina (CFM). A ideia era regulamentar o uso compassivo do canabidiol como terapêutica médica, exclusiva para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência, refratárias às terapias convencionais (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014).

No ano seguinte, sob forte pressão dos mais diversos setores da sociedade, ficou definido os critérios e os procedimentos para a importação desses produtos em caráter de

excepcionalidade através da RDC 17, de 06 de maio de 2015. Nessa norma ficou determinado a exigência de uma declaração de responsabilidade e esclarecimento para o uso excepcional, onde informava que o produto não possuía registro no Brasil e, portanto, a sua segurança e eficácia não foram avaliadas e comprovadas pela Anvisa (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015a).

Nesse mesmo ano, a ANVISA excluiu a substância da lista F2 (Lista de substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil). Dois anos depois, a Anvisa reconhece a importância da Cannabis no tratamento da espasticidade associada à esclerose múltipla e registra o primeiro medicamento de Cannabis no Brasil, o Mevatyl®, que contém THC e Canabidiol. Esse registro é considerado um marco importante no tema das substâncias proscritas, haja vista que um dos princípios ativos deste medicamento (tetraidrocannabinol) ainda consta como substância de uso proscrito na Portaria nº 344/1998 do Ministério da Saúde (GABARDO; CABRAL, 2020).

Em fevereiro de 2016, a Anvisa passa novamente por reformulações em suas áreas, sendo promulgado um novo regimento interno. Dessa vez, fica determinado, entre outras, a competência da área de Farmacovigilância, da utilização dos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde para apoiar o diagnóstico epidemiológico de Farmacovigilância no país (RESOLUÇÃO-RDC Nº 61, DE 3 DE FEVEREIRO DE 2016 - IMPRENSA NACIONAL, [s.d.]). Essa competência da área foi inovadora, pois incorporava outros sistemas de informações em saúde, para auxiliar o diagnóstico farmacoepidemiológico do país. No entanto, dois anos depois, sob novos dirigentes, o regimento interno sofre novas alterações com a Resolução - RDC nº 255/2018 e essa competência foi excluída, empobrecendo as estratégias de subsídios para um melhor diagnóstico farmacoepidemiológico do país.

Com as ações de Vigipós instituída na Anvisa, após a criação do Nuvig, cada vez mais as diligências da Farmacovigilância eram fortalecidas. Assim, as regulamentações de outras áreas, à medida que necessário, incluía determinações no campo da segurança dos medicamentos. Em 2016 foi publicado a Resolução – RDC nº 98/2016, determinava que os medicamentos classificados como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição tinham que atender os critérios de segurança segundo avaliação da causalidade, gravidade e frequência de eventos adversos e intoxicação, baixo potencial de causar danos à saúde, reações adversas com causalidades conhecidas e reversíveis após

suspensão de uso do medicamento e baixo potencial de toxicidade. A norma também exigia do fabricante apresentação do relatório periódico de Farmacovigilância e o plano de minimização de riscos para esses medicamentos (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA/DIRETORIA COLEGIADA, 2016).

Após três anos de discussão com diversas autoridades dos principais fóruns de regulação e, mais um ano como participante observadora, a Anvisa é aceita como novo membro do ICH. A decisão foi tomada em assembleia realizada no dia 09 de novembro em Osaka, no Japão, após recomendação positiva do comitê gestor, ao reconhecer que a Agência cumpre satisfatoriamente os requisitos estabelecidos para se tornar membro. Ela assumia o compromisso, no prazo de cinco anos, de se adequar ao conjunto de cinco guias do ICH que diz respeito, principalmente, as ações de Farmacovigilância, Pesquisa Clínica, implementação do *Common Technical Document* (CTD) e do MedDRA. O ingresso da Anvisa ao ICH é a clara expressão do seu rigor de análise e dos requerimentos exigidos para registro de medicamentos no Brasil, que são iguais aos dos países comprometidos com alto padrão de qualidade, segurança e eficácia (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

A missão do ICH é alcançar maior harmonização entre os países de forma a garantir que medicamentos seguros, efetivos e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registrados de forma mais eficiente em termos de recursos. A harmonização é alcançada pelo desenvolvimento de Guias, por meio de um processo de consenso científico com especialistas do setor regulatório e da indústria farmacêutica, seguido de sua implementação. Os Guias estão divididos em quatro categorias: Guias de Qualidade, Guias de Segurança, Guias de Eficácia e Guias Multidisciplinares (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020a).

Em relação à Farmacovigilância, foram três os compromissos iniciais que a Agência assumiu perante ao ICH, foram eles: a) implantar o guia E2B, que são elementos de dados para transmissão de relatos de casos individuais de segurança (ICSR), b) implementar o guia para adoção do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias-MedDRA, terminologia médica adotada internacionalmente em diversos sistemas de Farmacovigilância (Guia M1) e c) implantar o E2D, que são os procedimentos padrões para o gerenciamento de dados de

segurança pós-registro (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020).

No ano de 2017, o Ministério da Saúde, com objetivo de facilitar a organização e a disponibilização do arco normativo da saúde, consolidou diversas normas em um novo instrumento jurídico denominado Portaria de Consolidação. Em setembro de 2017, foram publicadas as Portarias de Consolidação nº 2 e nº 4. A primeira revogou a Portaria 3.916/98, que instituiu a Política Nacional de Medicamentos, consolidando as normas sobre as políticas nacionais de saúde do SUS, na forma do Anexo XXVII, englobando-a dentro da Política Nacional de Promoção à Saúde; enquanto, a segunda consolidou as normas sobre os sistemas e os subsistemas do SUS. Na Portaria nº 2, no item 4.3.4, especificamente sobre Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância, e em outras partes da norma, mesmo de forma discreta, estão presentes as questões sobre os eventos adversos dos produtos. A Portaria de Consolidação 4 – MS/2007 solidificou as normas sobre os sistemas e os subsistemas do SUS. Nessa portaria consolidou-se as ações do SNVS, instituído pela Lei nº 9.782/1999 e a Portaria 1.660/2009, que instituiu a Vigipós no âmbito do SNVS (CONSOLIDAÇÃO DAS NORMAS DO SUS -, [s.d.]).

Em novembro de 2017, a Anvisa dá mais um passo no fortalecimento dos processos de trabalho em Farmacovigilância e instituiu a 1ª Câmara Técnica de Farmacovigilância (CTF), com a Portaria nº 1.856/2017. A CTF é composta por diversos especialistas de várias instituições brasileiras e apresenta as seguintes atribuições: participação da regulamentação, do monitoramento, da avaliação das ações de Farmacovigilância, investigar EAM, produzir análises e relatórios para subsidiar a tomada de decisão da GGMON, participar da formação e atualização de profissionais envolvidos nas ações de Farmacovigilância, participar da elaboração e padronização de indicadores de estudos e pesquisas de interesse no âmbito da Farmacovigilância (PORTARIA Nº 1.856, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2017 - IMPRENSA NACIONAL, [s.d.]).

Em julho de 2018, a Agência Regulatória da Alemanha (*Federal Institute for Drugs and Medical Devices - BfArM*) e a Agência de Medicamentos Europeia (*European Medicines Agency - EMA*) identificaram mudanças no processo de produção do insumo farmacêutico ativo do medicamento genérico Valsartana que levaram à formação da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA) de uma empresa chinesa e, nas semanas seguintes, foi constatado que outros fabricantes desse ativo também apresentavam a mesma impureza. No

Brasil, foi publicado a RDC N° 283/2019, que tratou sobre a investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas que resultou na ação de pós-mercado, o recolhimento de lotes e a suspensão da fabricação, importação, distribuição, comercialização e uso desses insumos com suspeita de contaminação (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

No ano de 2019 reacende a discussão no Brasil sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos-BPFM, ademais é publicada a RDC n° 301, de 21/08/2019. Essa norma descreveu as diretrizes gerais das BPFM e exigia os DRM de uso humano no Brasil. Dessa forma, a questão da Farmacovigilância quase passa despercebida, exigia-se apenas que a empresa possuísse procedimentos descritos que garantam, numa possível investigação de um evento adverso, a identificação do lote suspeito e, conseqüentemente, a rastreabilidade de todas as etapas de fabricação.

Ao longo do texto, são descritas várias situações de conflitos que a VISA enfrenta para atingir o objetivo de sua missão. Em 2019, sob forte pressão de diversos setores da sociedade e do próprio governo, a Anvisa lançou duas propostas de Consulta Pública (CP) para regulamentar o uso da Cannabis Sativa no Brasil e que causou uma grande batalha entre diversos setores da sociedade. A primeira CP n° 654/2019 propôs regulamentar o registro e monitoramento de medicamentos produzidos à base da Cannabis no Brasil, já na segunda CP n° 655/2019 os requisitos para o cultivo da planta por pessoas jurídicas, seria única e exclusivamente para fins medicinais e científicos. A CP sobre o cultivo da planta sofreu fortes pressões e não foi levada à frente, enquanto a proposta do registro gerou a RDC n° 327/2019, que determinava a notificação dos eventos adversos referentes à utilização de produtos de Cannabis, nos termos da RDC n° 36/2013 (CONSULTA PÚBLICA PARA CANNABIS MEDICINAL — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

Um avanço que a RDC n° 327/2019 trouxe para a Farmacovigilância foi a exigência de que as empresas estabeleçam um banco de dados para registro sistemático e rotineiro das informações sobre eventos adversos e desvios da qualidade, bem como a elaboração anual do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco - RPBR designando, portanto, o monitoramento de eventos adversos para o produto Cannabis no Brasil. Do outro lado, mais uma vez é possível identificar a orientação de registrar EAM em diferentes sistemas de informações, já que nessa RDC de 2019 é exigido que as notificações dos EAM

sejam direcionadas para o sistema de notificação da segurança do paciente, no Notivisa. Enquanto isso, a Farmacovigilância já tinha lançado o sistema VigiMed.

Novas normas são atualizadas em 2019 e nelas são adicionados novos itens de segurança de medicamentos nas diversas cadeias do medicamento. Dessa vez foi a RDC n° 304, de 17/09/2019, que trata sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenamento e Transporte de medicamentos, publicada em setembro desse ano. Nesse regulamento é determinado que as partes envolvidas na cadeia do medicamento são responsáveis pela qualidade e segurança dos medicamentos. Essa norma apresenta diversas regras que objetivam o combate à falsificação de medicamentos dentro da cadeia regulada de medicamentos e outras que evitem os desvios da qualidade ocasionados pelo transporte, armazenamento e distribuição.

Como membro do PIDM da OMS desde 2001, o Brasil tem o compromisso de enviar notificações de suspeitas de RAM ao VigiBase, que é a base única de dados globais, em um formato compatível com o padrão internacional para transmissão eletrônica de ICSRs no formato ICH E2B. No entanto, o Notivisa - módulo EAM não era compatível com esse formato, o que obrigava a inserção manual dos dados desse sistema a uma versão limitada e gratuita do VigiFlow (VOGLER et al., 2020).

O Módulo de EAM no Notivisa era utilizado desde 2008 e já apresentava grandes instabilidades do sistema, alto custo de manutenção e correções de novas versões, bem como incapacidade de importar séries de dados ou exportar o banco de dados para análise. Todos esses problemas, aliado a obrigatoriedade da incorporação das diretrizes do ICH, fez com que a Anvisa adotasse o VigiFlow como sistema oficial de notificação dos ICSRs no Brasil, denominado como VigiMed no Brasil (VOGLER et al., 2020).

Em 2020, a Anvisa publica a RDC n° 406/2020 que inaugurou um novo marco na Farmacovigilância brasileira. Dada a importância dessa legislação para o tema da segurança de medicamentos, essa norma será detalhada em um subitem mais à frente da tese.

Novas conquistas também foram realizadas pela Anvisa, quando no final de 2020, a Agência aderiu ao Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S, do inglês *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme*). Ela torna-se o 54° membro do PIC/S, que conta com o reconhecimento internacional da excelência das inspeções em Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos e insumos farmacêuticos de uso humano. A inserção da Anvisa traz muitos benefícios, para as indústrias nacionais, por exemplo, a facilidade no

processo de exportação, maior acesso a mercados internacionais. Para o SNVS, que tem oportunidades de treinamento e atualizações constantes para seus inspetores, garante a adoção de guias de alto padrão, com avaliações periódicas tanto do marco regulatório, quanto da performance das autoridades reguladoras do PIC/S e isso resulta em acesso a medicamentos seguros e de qualidade no nosso país (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

Como descrito ao longo do texto, o fortalecimento das ações de segurança de medicamentos no Brasil teve início nas décadas de 1970 e 1980 com a formação do arcabouço jurídico de base e na década de 1990 com o apoio oriundo das universidades brasileiras, centros de informação sobre medicamentos e associações de profissionais de saúde e grupos de defesa do consumidor (RIGO, KÉSIA GEMIMA PALMA; NISHIYAMA, 2005). Na década de 2000, com a Lei Federal nº 9.782/1999, incumbiu a Anvisa de monitorar os medicamentos e, com isso, as atividades da Farmacovigilância evoluíram como atividades regulatórias, principalmente com a adoção das boas práticas de Farmacovigilância.

Assim, o arcabouço jurídico da segurança do medicamento no Brasil se transforma em instrumento político, formando a farmacogovernança do país, e municia o SNVS à capacidade de planejar e implementar ações para cumprir, da melhor forma, o direito constitucional brasileiro à saúde; incluindo a garantia de equidade em todo o país no monitoramento, avaliação e comunicação do risco de segurança de medicamentos (MOSCOU; KOHLER; MAGAHAN, 2016).

Em junho de 2020, foi publicado o Decreto n.º 10.411/2020 que regulamentou a análise do impacto regulatório (AIR) nos órgãos e às entidades públicas federal direta, autárquica e fundacional. A AIR é o procedimento, a partir da definição de um problema regulatório, de avaliação prévia à edição dos atos normativos de interesse geral, que conterà informações e dados sobre os seus prováveis efeitos, para verificar a razoabilidade do impacto e subsidiar a tomada de decisão. É fundamental que se compreenda que a AIR é um processo de diagnóstico do problema, de reflexão sobre a necessidade de atuação regulatória e de investigação sobre a melhor forma de executá-la (BRASIL/ATOS DO PODER EXECUTIVO, 2020).

Embora esse processo decisório do AIR esteja obrigatório desde abril de 2021, a Anvisa já incorporava essa atividade desde 2007, o que levou a Casa Civil a escolhê-la como agência-piloto para a implantação da AIR na esfera administrativa federal. São inegável os

avanços significativos da farmacogovernança no Brasil nos últimos 30 anos, com a implementação de mecanismos de participação social, transparência e *accountability* de seus processos, no entanto a agência ainda apresenta deficiências na sua capacidade de avaliar, controlar a qualidade e medir a efetividade das políticas e normas regulatórias (COUTINHO; MIZIARA, 2014; PEPE; NOVAES, 2020).

Em pesquisa ao site em que são disponibilizadas as AIR sob responsabilidade da Anvisa, não foi encontrada, até o momento, nenhum processo de Farmacovigilância com avaliação de impacto realizada, demonstrando que desde 2014 essas deficiências acima apontadas, ainda não foram sanadas<sup>4</sup>, o que fica evidenciado que diversos percalços ainda deverão ser ultrapassados para garantir uma Farmacovigilância forte e efetiva no Brasil.

---

<sup>4</sup> Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/air/analises-de-impacto-regulatorio>>. Acessado em:05/01/2022

### 2.3 A descentralização das ações de Vigilância Sanitária e da Farmacovigilância no Brasil

*Pior que o erro é a confusão.*

*Francis Bacon*

Os primeiros movimentos sobre a descentralização das ações da VISA se iniciaram com a mudança do Ministro da Saúde em 1992. A nova administração da SNVS percebeu a insuficiência do quadro de funcionários para exercer as atividades da secretaria. Um longo debate foi iniciado acerca da reformatação da vigilância sanitária federal que resultou em um amplo projeto de um sistema nacional de vigilância sanitária e teve a descentralização das ações da VISA como um dos grandes objetivos (LUCCHESE, 2008).

Após uma reforma do Ministério da Saúde em 1992, a SNVS passou a ser chamada de SVS e enfrentou um período conturbado. Somente no período de 1992-1994, nove secretários comandaram a secretaria e, a cada vez que saía um gestor as ações anteriores não tinham continuidade. Nesse período estava em discussão o processo de descentralização, que é um dos princípios organizativos da política estruturante do SUS. Esse debate, no início dos anos 1990, em pleno processo de transição democrática, representava um ponto de vista político em contraponto à centralização autoritária dos governos militares, tornando-se urgente a aproximação do poder público ao cidadão e uma mudança radical no balanço de poder entre os entes federados (LUCCHESE, 2010).

Após inúmeras críticas à incompetência do órgão de vigilância sanitária federal, inicia-se, em 1993, o movimento de descentralização das ações da VISA para os Estados. No início, esse movimento de descentralização de ações ocorreu na área de alimentos e a municipalização da VISA começou nos estados de Minas Gerais, São Paulo e Paraná (LUCCHESE, 2010).

Com a criação da Anvisa em 1999, foi atribuída a ela, a responsabilidade de coordenar o SNVS e dar seguimento ao processo de descentralização da execução de atividades para Estados, Distrito Federal e Municípios. O ponto conflituoso era: como fazer a descentralizações das ações da VISA no SUS, se de um lado estava uma agência federal forte, ágil, com crescente capacidade administrativa e independente, com receitas próprias, quadro de pessoal concursado e carreira diferenciada; e, do outro lado o Brasil continental com estados e municípios com estruturas completamente diferentes, diversidade nas atividades

executadas, com distintas capacidades operacionais e de recursos humanos, diferentes competências e responsabilidades? (DE SETA; DAIN, 2010).

Portanto, a Anvisa já nasceu com o desafio de se adequar a uma estrutura já existente de vigilância sanitária, que não lhe concedia a autonomia completa de suas ações, pois suas atribuições são compartilhadas com os órgãos estaduais e municipais da VISA. Isso significa que as ações realizadas pela agência eram dependentes das ações das VISA dos estados e municípios, e a recíproca não era a mesma. Esse desafio até hoje permanece sem solução pela Anvisa e, ainda, persistem muitas dificuldades para a composição harmônica de um arranjo sistêmico para o chamado Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) (DE SETA; DAIN, 2010; LUCHESE, 2008; LUCENA, 2015).

O processo de descentralização do SUS iniciou-se nos anos 1990 a partir das Normas Operacionais Básicas (NOB): A NOB-SUS 01/91, NOB-SUS 01/92, NOB-SUS 01/93 e a NOB-SUS 01/96, dando início ao processo de municipalização das ações de saúde. Esse processo de formulação das NOB foi caracterizado como dinâmico e participativo, que incluiu diferentes atores sociais. Nos primeiros instrumentos (NOB 91-93), as ações de vigilância sanitárias foram muito tímidas, ficando focadas mais as atividades ambulatoriais e hospitalares e vigilância epidemiológica (BRITO, 2007; TAVARES RIBEIRO; LUCHESE, 2000).

Foi com a NOB 01/96 que a área da VISA se fez mais privilegiada, pois era onde estabeleciam as questões do financiamento de suas ações. De um modo geral, as NOB estabeleceram critérios que condicionavam o repasse financeiro fundo a fundo, baseado na divisão *per-capita* a determinadas condições de gestão das ações e serviços de saúde, para que os municípios se tornassem responsáveis pela gestão do sistema local de saúde. Apesar do repasse automático, de acordo com a população, estavam definidos os procedimentos da VISA que os estados e municípios teriam que executar (COVEM, 2010; LUCENA, 2015).

A NOB 01/96 estabeleceu duas estratégias de pagamento direto pela execução de ações por parte das secretarias estaduais e municipais de saúde: (i) o Programa Desconcentrado de Ações de Vigilância Sanitária (PDAVS), referente às ações de competência exclusiva da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde; e, (ii) Ações de Média e Alta Complexidade em Vigilância Sanitária, de competência estadual e municipal. Apesar do repasse regular de dinheiro pelo órgão federal para a execução das ações da VISA, foi observado que muitos municípios não possuíam estruturas e

funcionamento do serviço da VISA. A execução dessas ações ficava sob responsabilidade dos serviços estaduais (DE SETA; DAIN, 2010; LUCENA, 2015).

A forma de pagamento das ações de média e alta complexidade da VISA ficou estabelecida pela Portaria nº 1.008/2000, que entra em vigor através da realização de Termos de Ajustes e Metas – TAM entre a Anvisa e os estados e, depois, com os municípios como uma espécie de contrato de gestão entre a Anvisa e os Estados. Era incluído, além das metas de inspeção, a formação de pessoal e as organizativas (DE SETA; DAIN, 2010; LUCENA, 2015).

O TAM assegurava que nenhum estado recebesse menos de 35 mil reais mensais. Embora esses recursos tenham contribuído para a estruturação dos órgãos de vigilâncias sanitárias no país, foram identificadas dificuldades nesse mecanismo de pactuação, tais como: viés financeiro na implementação, em detrimento do compromisso sanitário; baixa adesão dos municípios frente as novas atribuições assumidas pelos gestores e os baixos valores pagos; pactuação de metas discordantes com o perfil sanitário local; monitoramento precário das ações pactuadas e assimetria de relações e estratégias entre as três esferas de gestão (DE SETA; DAIN, 2010; LUCENA, 2015).

Em 2001, a Anvisa estabeleceria, inicialmente, as normas sobre aplicação e controle dos recursos transferidos fundo a fundo para Estados, Distrito Federal e Municípios, para ações da VISA pela RDC nº 72/2001. Esses recursos poderiam ser utilizados para custeio das Ações da VISA, aquisição de equipamentos e material permanente e adequação de infraestrutura física, bem como para remuneração de pessoal e incentivo à produtividade da força de trabalho em efetivo exercício nas Vigilâncias Sanitárias. A comprovação da aplicação dos recursos pelas unidades federadas era mediante apresentação à ANVISA, pelas Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, de relatórios de acompanhamento trimestral e de gestão anual. Em 2002, a Anvisa publicou a RDC nº 200/2002 que estabeleceu essas mesmas normas para ações de Vigilância Sanitária de média e alta complexidade estabelecidas no Termo de Ajuste e Metas (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

A primeira experiência na pactuação com o TAM teve baixa adesão dos municípios, o que levou a um novo movimento para a repactuação em 2004, após modificações incorporadas pela Portaria GM/MS nº 2.473/2003. A região Norte (0,8%) e a Centro-Oeste (1,52%) foram as regiões que menos tiveram municípios pactuando o TAM. Por

outro lado, as regiões Sudeste (64,6%) e a Sul (24,4%) foram as que tiveram as maiores participações nessa pactuação (BRITO, 2007).

De uma forma geral, o processo de descentralização das ações da VISA, segundo os resultados da pesquisa desenvolvida pela Fundação Escola de Sociologia e Política de São Paulo, em 2005 e 2006, apontaram que os principais desafios enfrentados nesse processo foram os números insuficientes de profissionais, falta de capacitação aos servidores, escassez de recursos físicos e financeiros e precariedades das instalações e condições de trabalho, tanto para os estados como para os municípios (BRITO, 2007).

Em 2006 surgiu um novo modelo de financiamento para as ações da VISA pela Portaria GM/MS nº 399/2006, que regulamentou o Pacto pela Saúde, onde finalizava o modelo de pagamento por procedimento e oferecia cobertura para o custeio de ações coletivas. Isso garantia o controle de riscos sanitários e avançava as ações de regulação, controle e avaliação de produtos e serviços associados ao conjunto das atividades. O Pacto pela Saúde é visto como um instrumento de fundamental importância para consolidação do processo de descentralização em novo ambiente de negociação, o da responsabilidade solidária compartilhada pelos três entes federados (BRITO, 2007).

Os recursos do TAM, que não fossem transferidos aos estados e municípios, nos casos de existência de saldo superior a 40% dos recursos repassados no período de um semestre, constituíam o fundo de compensação na VISA, administrado pela ANVISA e destinado ao financiamento de gestão e descentralização da Vigilância Sanitária. Foram utilizados como instrumentos para gestão os planos estaduais de saúde, que deveriam conter as estratégias e prioridades das ações e serviços da VISA nos sistemas municipais, programação anual com alocação dos recursos financeiros, a partir de critérios e parâmetros efetuados e os relatórios anuais de gestão, onde deveria ser apresentado os resultados alcançados (CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE., 2007).

Com o Pacto pela Saúde aumentaram as exigências de uma estruturação da VISA e os compromissos sanitários a serem cumpridos pelas três esferas de gestão. A execução das ações pactuadas passa a ser financiada com recursos financeiros federais que compõem o Bloco de Vigilância em Saúde (Portaria GM nº 1.998/2007) e, o detalhamento das ações da VISA assumidas pelos gestores deveriam se concretizar na programação anual de ações da VISA dos planos estaduais e municipais de saúde, aprovadas nas Comissões Intergestores Bipartites e nos Conselhos de Saúde. A implementação desses planos resultou em aumento do

volume de recursos financeiros alocados. O acompanhamento de sua execução pela Anvisa sinalizava uma maior visibilidade da vigilância sanitária na gestão de saúde e ampliação no elenco de ações desenvolvidas. Em 2007, a Anvisa apoiou os 26 estados e o Distrito Federal na elaboração dos Planos, por meio da realização de 27 Oficinas de Trabalho. Já em 2008, o núcleo de descentralização das ações - Nadav/Anvisa recebeu e consolidou vinte Planos de Ação estaduais (RELATÓRIOS DE GESTÃO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

O PDVISA, aliado ao Pacto pela Saúde, foi um importante instrumento para a eleição das prioridades na VISA. O foco principal do PDVISA é a orientação de mecanismos de planejamento e de integração, possibilitando a definição de responsabilidades e contemplando os instrumentos de pactuação do SUS e a vigilância sanitária. A discussão da descentralização das ações está no Eixo I (Organização e Gestão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, no SUS) que é, além de um princípio norteador, uma estratégia de fortalecimento da VISA nas três esferas de governo, em que o elenco de ações deve ser pactuado no âmbito local como parte integrante de um processo de desenvolvimento dos serviços de Vigilância Sanitária capaz de gerar ações mais efetivas para a promoção e a proteção da saúde da população (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

A partir de 2009, com a atualização das normas de financiamento das ações, foram definidos na Portaria nº 3.252/2009 dois pisos para o Componente da VISA do bloco de Vigilância em Saúde. O Piso Fixo de Vigilância Sanitária (PFVISA) que visava o fortalecimento do processo de descentralização, a execução das ações da VISA e a qualificação das análises laboratoriais de interesse para a área. Já o segundo piso, Variável de Vigilância Sanitária, era destinado a incentivos específicos para implementação de estratégias nacionais de interesse da vigilância sanitária, definidas na forma tripartite. Apesar desses incrementos financeiros, os antigos problemas continuaram, como falta de profissionais capacitados, pouco avanço na infraestrutura e o acompanhamento insuficiente do processo de descentralização nos municípios e uma relação de baixa aproximação entre as esferas (LUCENA, 2015).

Em junho de 2011, através da Portaria nº 788, publicada no Boletim de Serviço nº 30 da Anvisa, foi criado o Comitê de Descentralização em Vigilância Sanitária. Esse comitê teve caráter permanente e atuava como instância de integração entre as áreas da Anvisa para harmonizar e aprofundar o processo de descentralização em vigilância sanitária. As pautas

eram previamente definidas pela Diretoria Colegiada da Agência e coordenado pelo diretor responsável pelo núcleo de descentralização (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

Em 2013, a Portaria nº 1.378/2013 revogou a Portaria nº 3252/2009 e determinou que o detalhamento das ações de vigilância sanitária fosse incluído apenas na Programação Anual de Saúde dos estados e municípios e a manutenção do repasse se daria mediante a alimentação regular da produção das vigilâncias sanitárias municipais e estaduais no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS), dispensando-se assim os Planos de Ação (LAGUARDIA, 2017). No SIH ficou estabelecido o Código 01.02.01.015-3 para o registro das atividades de investigação de eventos adversos e/ou queixas técnicas.

Em julho de 2013, em busca da melhoria das ações e serviços de Vigilância em Saúde, como iniciativa para o aperfeiçoamento do SUS, foi criado pela Portaria nº 1.378/GM/MS, de 08 de julho de 2013, o Programa de Qualificação das Ações de Vigilância em Saúde (PQA-VS). Embora esse programa tenha sido pensado para garantir a integralidade das ações e serviços das ações de vigilância (Epidemiológica, Sanitária e Ambiental) e contribuir para a melhoria das condições de saúde, redução das iniquidades e para a promoção da qualidade da população, verificou-se que os indicadores propostos se concentravam somente nas ações de interesse da vigilância epidemiológica, não sendo inserido nenhuma atividade de vigilância sanitária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]).

Com a parceria entre a Anvisa e o Hospital Alemão Oswaldo Cruz, dentro do Programa de Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS), ocorreu em julho de 2017, um encontro no Hotel Royal Tulip, em Brasília. O evento teve a duração de dois dias e contava com cerca de 90 representantes de estados e municípios, também do Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS) e do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS) e tinha o objetivo de lançar o projeto “Planos de Harmonização e de Descentralização do Projeto Qualificação da Gestão das Ações Prioritárias de Vigilância Sanitária - IntegraVisa”.

O projeto buscava a qualificação da gestão das ações prioritárias de vigilância sanitária, criando procedimentos práticos comuns a serem executados no SNVS. Esse projeto tinha o intuito de finalizar o plano de descentralização do projeto da vigilância sanitária no país, com propostas clara dos papéis da Anvisa, dos estados e dos municípios (INTEGRAVISA DISCUTE PLANO DE DESCENTRALIZAÇÃO - ANVISA, [s.d.]).

Com isso, iniciou-se um ciclo de encontros estaduais para contribuir com a finalização do Plano de Descentralização e do Plano de Gerenciamento da vigilância sanitária no país. O objetivo foi de levantar, junto às vigilâncias sanitárias envolvidas, informações sobre o Planejamento e Gestão, Financiamento e Arrecadação, Pactuação e Descentralização Estadual, entre outras. Cada oficina estadual tinha a participação dos técnicos da vigilância estadual, da capital e de mais quatro outros municípios. A primeira oficina foi em Fortaleza (CE) e ficaram marcadas as próximas para ocorrer em Amazonas, Bahia, Pernambuco, Goiás, Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Paraná (INTEGRAVISA INICIA CICLO DE ENCONTROS ESTADUAIS - ANVISA, [s.d.]).

Em janeiro de 2018, a Anvisa publica a RDC nº 207/2018 que regulamentou novamente a organização das ações da VISA nas esferas do Governo Federal. Em agosto de 2021, ao concluir mais uma etapa do processo de revisão e consolidação das normas relacionadas ao Decreto nº 10.139/2019, conhecido como “Decreto do Revisão”, a Anvisa publica a RDC nº 560/2021, revogando a RDC nº 207/2018 e regulamenta, mais uma vez, a organização das ações de vigilância sanitária exercidas pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativas à autorização de funcionamento, licenciamento, registro, Certificação de Boas Práticas, fiscalização, inspeção e normatização, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

Nessa nova resolução, a organização das ações da VISA tem como princípio o grau de risco sanitário intrínseco às atividades e aos produtos sujeitos à vigilância sanitária. Determinava-se que as ações relacionadas a estabelecimentos, produtos e serviços de altos riscos sanitários deveriam ser pactuados entre Estados e Municípios, observando os critérios definidos pela Anvisa e os requisitos pactuados nas respectivas Comissões Intergestores Bipartite (CIB). E, as ações relacionadas a estabelecimentos, produtos e serviços de baixos riscos sanitários deveriam ser realizadas pelos municípios. Essa norma estabelece também que a implementação do Sistema de Gestão da Qualidade é requisito estruturante para qualificação das ações da VISA (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021).

Com foco no direcionamento de esforços para ampliar a qualificação dos profissionais da VISA e, assim, fortalecer as ações de descentralização, foi criado, em 2016, a Programação Integrada para Formação e Aperfeiçoamento Profissional do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária-Capacita-Visa. Esse projeto é uma publicação eletrônica que tem a

finalidade de fomentar e divulgar iniciativas que contribuam para a qualificação e o aperfeiçoamento técnico dos profissionais do SNVS. Além de reunir os cursos ofertados no âmbito do SNVS, nas três esferas de gestão, de maneira sistematizada e de fácil acesso, às necessidades de capacitação e de qualificação dos trabalhadores da área, são imprescindíveis para a consolidação do SNVS (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

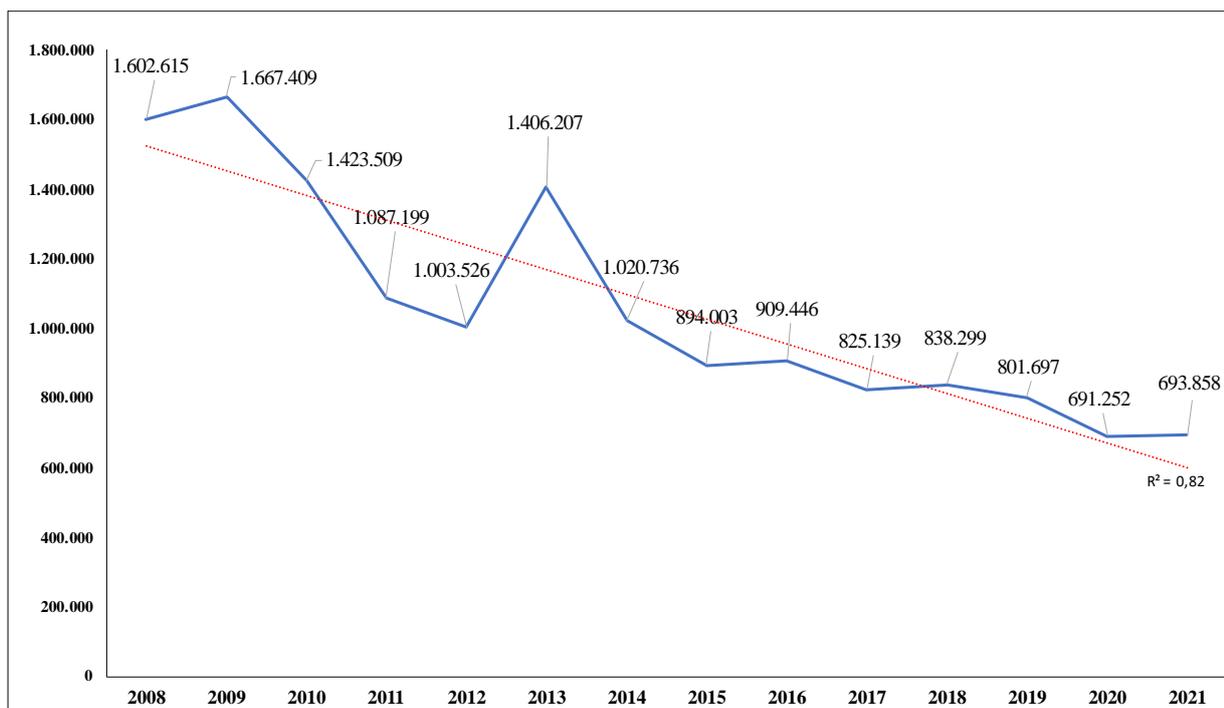
Em 2019, por meio da Portaria nº 833/2019, foi instituído o grupo de trabalho “Capacita-Visa” que tinha como um dos objetivos elaborar uma proposta de modelo de formação e aperfeiçoamento profissional destinada ao SNVS, com previsão que esse modelo fosse adotado em 2020 por todos os entes que formam a vigilância sanitária brasileira (MODELO DE FORMAÇÃO PARA O SNVS COMEÇA A SER DELINEADO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

Todavia, só em dezembro de 2021, considerando os projetos e programas que a Anvisa tem executado, no âmbito do Planejamento Estratégico 2021-2023, com foco na gestão da qualidade, no gerenciamento de risco e na descentralização das ações da VISA, por meio da Portaria GM/MS nº 3.466/2021, foi instituído o repasse financeiro federal referente ao Piso Variável de Vigilância Sanitária, destinados aos estados e ao Distrito Federal; inclusive, aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) para incentivar a implementação de estratégias voltadas para o fortalecimento e a execuções das ações de vigilância sanitária (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

Ao avaliar os dados disponíveis do SIA/SUS para o Procedimento 0102010153 – “investigação de eventos adversos e/ou queixas técnicas de produtos sob vigilância sanitária”, podemos observar que apesar dos vários mecanismos de incentivos às ações de vigilância sanitária na área da Vigipós, o registro dessas ações apresentou em franca tendência de queda ( $R^2=0,82$ ). Observa-se que no segundo ano de inclusão desse procedimento no sistema (2009) esses registros aumentaram e logo em seguida teve uma brusca queda, tornando a crescer somente em 2013, ano em que passou a ser obrigatório a alimentação dos bancos de dados do SIA/SUS para essas ações, quando passou a vigorar a Portaria nº 1.378/2013. O Gráfico 1 apresenta a série histórica do registro desse procedimento, e se observa a forte tendencia de queda ( $R^2=0,8$ ) no registro dessas ações no SIA/SUS, passando de 1.602.615 em 2008 para

632.790 até novembro de 2021, representando uma queda em mais de 60% da quantidade dos registros em 2008.

Gráfico 1-Número de investigação de eventos adversos e/ou queixas técnicas de produtos sob vigilância sanitária, registrado no Sistema de Informação Ambulatorial-SIA. Brasil, 2008-2021



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

#### ***2.4.1 Uma breve discussão sobre a descentralização das ações de Farmacovigilância no Brasil***

No campo da Farmacovigilância, a discussão sobre a descentralização dessas ações se iniciou muito antes da discussão sobre o financiamento das ações de acordo com o TAM e da criação da Unidade de Farmacovigilância na Anvisa, em 1999. O ingresso do Brasil no programa internacional de monitoramento de eventos adversos da OMS, em 2001, fortaleceu a discussão sobre a necessidade de descentralização. No entanto, somente, no plano de trabalho de 2003-2004 foi incluído a descentralizações das ações sobre Farmacovigilância (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA., 2003; DE MATOS, 2005).

Uma das primeiras experiências de descentralização das ações de Farmacovigilância aconteceu no Ceará em 1996, com a criação do centro de Farmacovigilância do Ceará- CEFACE, em parceria com o GPUIM e a Secretaria de Estado do Ceará. Ao longo de sua existência, o CEFACE vem promovendo uma importante sensibilização sobre a Farmacovigilância para os profissionais de saúde no âmbito hospitalar do estado do Ceará, por meio de oficinas e palestras. Na área da produção científica, ele tem contribuído com informes sobre o risco e a segurança do uso de medicamentos e elaborado trabalhos apresentados em eventos científicos e artigos publicados em revista e boletim específicos (FRANCELINO et al., 2018; MATOS, GUACIRA C. & SOUZA, 2017).

Em 1998, surge em São Paulo o Programa Estadual de Redução de Iatrogenias (PERI), que tinha o Centro de Vigilância Sanitária como órgão coordenador do programa. Esse programa nasce após a constatação do alto número de intoxicações medicamentosas ocorridas no país e, em especial, no estado paulista, responsável por 30% dos casos diagnosticados em 1995 no Brasil. Esse programa tinha o objetivo de estabelecer a política de saúde referente a utilização e a segurança e a informação dos medicamentos comercializados no estado de São Paulo. Mais tarde, em 2005, por meio da Portaria CVS 03/2005, é oficializado o Núcleo de Farmacovigilância e estabelecido os fluxos e critérios para notificação espontânea de EAM (SÃO PAULO, 2021; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. SÃO PAULO, 1998).

No plano de trabalho da Unidade de Farmacovigilância (UFARM) para os anos de 2002-2003 estavam descritas algumas ações, até então consideradas inovadoras para a área, como: criação de rede de médicos sentinela; criação de rede de farmácias sentinela;

monitoramento de recolhimento (Internacional); validação das bulas dos medicamentos e a descentralização das ações de Farmacovigilância. Segundo Dias (2002), o Projeto Farmácias Sentinela era composto por uma rede de farmácias comunitárias distribuídas em todo território nacional, com farmacêuticos que desenvolvessem a atenção farmacêutica identificando, registrando e notificando Problemas Relacionados à Medicamentos (PRM) para o Sistema Brasileiro de Farmacovigilância. Funcionava como um observatório do comércio farmacêutico em nível de atenção primária, servindo como base para os estudos de utilização de medicamentos.

Em relação as ações planejadas para esse biênio, podemos dizer que poucas saíram do papel. A criação da rede de médicos sentinela proposto pela UFARM não avançou. Importante deixar aqui sinalizado que desde 1989 já existia uma rede médico sentinela ligada ao Instituto Ricardo Jorge, consistia em um sistema de observação em saúde constituído por médicos de medicina geral e familiar, com o objetivo de identificar precocemente surtos de doenças que ocorriam na comunidade. Isso contribuía para a investigação epidemiológica e investigação dos serviços de saúde através da criação de uma base de dados nacional (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE, [s.d.]). Entretanto, a rede de farmácias sentinelas só seria implantada em 2005, com o nome de farmácias notificadoras, mas com foco exclusivo para as notificações aos PRM, descartando seus objetivos iniciais, a atenção farmacêutica.

A descentralização das ações de Farmacovigilância inicia-se com a proposta de capacitação para as Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais, tendo em vista o fortalecimento do processo de notificação de reações adversas e queixas técnicas dos medicamentos, com um objetivo de constituir um Sistema Nacional de Farmacovigilância. Em 2003, o processo de capacitação iniciou-se como um projeto piloto para adaptação didática com participação de um técnico da Vigilância Sanitária de Santa Catarina e outro do Município de São Paulo, além dos técnicos da UFARM. A capacitação envolvia discussões nos aspectos políticos, técnicos e didáticos que têm implicações diretas ou indiretas na execução dos procedimentos de monitorização, análise, investigação e intervenção dos medicamentos com risco à saúde individual ou coletiva. Em maio de 2004, a Vigilância Sanitária de Minas Gerais atinge sua capacitação (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]).

Uma crítica ao processo de capacitação dos profissionais de VISA que vem sendo feita desde a Conferência Nacional de Vigilância Sanitária em 2001, é que mesmo sendo uma obrigação do SUS (Lei nº 8.080/90) a capacitação de todos os entes federados, no processo de descentralização das ações do serviço público, essa atividade vem sendo efetuado de forma fragmentada e insuficiente (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015b), inclusive as de Farmacovigilância, como previsto no plano de atividades da UFARM, o programa de capacitação era voluntário para as Vigilâncias Sanitárias da Federação, ou seja, só participavam aquelas vigilâncias que tinham interesse em desenvolver a Farmacovigilância em seu Estado. Isso deixa de fora as vigilâncias sanitárias com pouca sensibilização ou apoio político.

Em 2004, representantes da UFARM/GGMED e da nova Diretoria do Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo (CVS/SP) se reuniram em São Paulo com o objetivo de planejar ações conjuntas e promover a integração das bases de dados de Farmacovigilância, aprimorando o trabalho de monitorização de medicamentos no país. Um dos assuntos de destaque foi a harmonização, em âmbito nacional, da terminologia e procedimentos em Farmacovigilância. Esse encontro era, também, a primeira tentativa de conciliar a base de dados do PERI (CVS/SP) ao Sistema de Informação Nacional de Vigilância Sanitária (INFORME SNVS/ANVISA/UFARM Nº 4, DE 12 NOVEMBRO DE 2004 - ANVISA, [s.d.]).

Apesar da identificação de diversos documentos originários de reuniões e capacitações sobre a descentralização das ações de vigilância sanitária, pouca documentação se encontra sobre o processo da descentralização das ações de Farmacovigilância aos estados e municípios na literatura. Exceto as raras citações em alguns planos de vigilância sanitária e iniciativas isoladas de alguns estados e municípios nesse processo.

No Rio de Janeiro, as primeiras discussões para a descentralização das ações de Farmacovigilância se deu em uma oficina de trabalho em junho de 2003, com o intuito de traçar as diretrizes do programa estadual. A oficina teve a participação de 43 representantes de 34 instituições nacionais e internacionais, entre elas a OPAS, a Anvisa, universidades, hospitais sentinelas e participantes de outros centros regionais de Farmacovigilância. A estrutura e o processo de desenvolvimento do centro foram amplamente divulgados em fóruns científicos e reuniões, como as das Câmaras Técnicas da VISA do Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Esse programa teve como objetivo principal o monitoramento dos EAM

no estado do Rio de Janeiro, com auxílio do método de notificação voluntária e métodos epidemiológicos de forma integrada ao CNMM (DE MATOS, 2005).

Somente em 2005, com a Resolução SES nº 2697 de 28 de março de 2005, ficou estabelecido o programa de Farmacovigilância do estado do Rio de Janeiro, a unidade de Farmacovigilância, o comitê técnico de Farmacovigilância. Instituíam-se o modelo de ficha de notificação de eventos adversos com medicamentos e dava outras providências (BANCO DE LEGISLAÇÕES EM SAÚDE DO RJ - BANCO DE LEGISLAÇÕES EM SAÚDE DO RJ - RESOLUÇÃO SES Nº 2697 DE 28 DE MARÇO DE 2005, [s.d.]).

Na Bahia a implantação da Farmacovigilância teve início no 2º trimestre de 2003, a partir de notificações à Anvisa das reações adversas a medicamentos. Em 2004, a Divisão de Vigilância Sanitária - DIVISA encaminhou aos Hospitais, DIRES e Vigilâncias Municipais, resoluções e alertas da Anvisa para a apreensão, interdição e suspensão de medicamentos sujeitos a investigação sanitária. Em 2005 foram desenvolvidas ações para a identificação das reações adversas oriundas da utilização dos medicamentos de alto custo, acompanhamento laboratorial especializado e suporte para as análises fiscais (BAHIA/SECRETARIA DA SAUDE/DIRETORIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA E AMBIENTAL, 2006).

Portanto, nota-se que a existência de centros estaduais de Farmacovigilância ainda é muito incipiente, considerando a importância do Brasil no mercado farmacêutico mundial. Segundo o Boletim nº 3 da Farmacovigilância da Anvisa, em 2013, além do CNMM, só haviam Centros de Farmacovigilância em 6 Estados brasileiros (22,2%), localizados na Bahia, Mato Grosso do Sul, Paraná, Rio de Janeiro, Santa Catarina e São Paulo (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

Em dezembro de 2006, novamente, é iniciado um ciclo de debates sobre a descentralização das ações. Dessa vez as atividades da Vigipós, por questões operacionais e didáticas, foram divididas em quatro níveis de complexidade. O nível Vigipós I trazia as ações básicas de Vigipós e dava a todos os estados brasileiros a capacidade para desenvolvê-las, por se tratar em grande parte de ações educativas, tais como a sensibilização dos profissionais para a notificação e sua inclusão no sistema, realizar o monitoramento das notificações, fazer coletas de amostras de produtos para análises laboratoriais da VISA e elaborar relatórios e boletins sobre a situação sanitária dos produtos da Vigipós. No Vigipós II, os estados deveriam identificar riscos sanitários dos produtos monitorados, realizar os

relatórios gerenciais da atividade e capacitar os seus municípios, de acordo com a sua complexidade, nas ações da Vigipós I e II (MELCHIOR, 2020).

As ações de Vigipós III eram de média complexidade e exigia que os estados e municípios tivessem pessoas capacitadas em avaliar as causalidades dos eventos adversos, investigação completa e conclusão dos casos notificados, além de habilitar seus municípios nas ações de Vigipós I, II e III. Por fim, as ações de alta complexidade, eram as que estavam no Vigipós IV, onde o estado ou município deveria desenvolver estudos e pesquisas de interesses da Vigipós, bem como estabelecer parcerias nacionais e internacionais para o fortalecimento das ações da pós-comercialização no Brasil (MELCHIOR, 2020).

Todo esse processo de descentralização das ações relacionadas ao monitoramento da segurança de medicamentos e vacina, produtos para a saúde, hemocomponentes, saneantes, cosméticos, agrotóxicos e alimentos foi fortalecido em 2009, com a publicação da Portaria nº 1.660/2009. Ela instituiu que o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - Vigipós, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, era parte integrante do SUS. A partir daí, todas as gerências que faziam parte desse processo deveriam desenvolver estratégias para sensibilização os gestores estaduais de vigilância sanitária para pactuarem suas ações de cada área do Nuvig, baseado na sua capacidade operacional.

Esse movimento deu um enorme destaque as ações da área de Tecnovigilância para que a grande maioria dos estados brasileiros fizesse a pactuação nos níveis de complexidade da Vigipós. Um novo modelo de trabalho foi desenhado para a identificação das atividades básicas de investigação em Tecnovigilância, criando prioridades para o início das investigações e critérios para a análise e avaliação das notificações do Notivisa dessa área. Outro fator que também contribuiu para uma melhor adesão ao processo de descentralização das ações foi a elaboração de dois manuais para o apoio às atividades de monitoramento dos Dispositivos Médicos (DM), pela área técnica: o “Manual de Tecnovigilância: vigilância sanitária de produtos para a saúde comercializados no Brasil” e o “Manual de Pré-qualificação de artigos médicos hospitalares: Estratégia de vigilância sanitária de prevenção” (MELCHIOR, 2020).

Semelhante ao processo ocorrido na Tecnovigilância, a Hemovigilância também desenvolveu estratégias para a pactuação dessas ações. De acordo com a organização de cada serviço e de atuação da vigilância sanitária local, foi lançado em 2007 um manual de investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas (BRASIL.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA., 2007). Diferentemente das duas áreas citadas, não foi identificado nenhum manual de Farmacovigilância que pudesse servir de apoio a descentralização das ações de vigilância dos EAM voltada para o SNVS.

Para aprofundar ainda mais a avaliação e os impactos da descentralização das atividades de Farmacovigilância no Brasil, realizamos uma breve pesquisa no site da Anvisa com objetivo de identificar documentos técnicos que registrassem essa atividade para a Farmacovigilância. Com destaque para o Programa de Formação e Aperfeiçoamento Profissional em Vigilância Sanitária - Capacita-Visa; a Agenda regulatória da Anvisa de 2009-2020, no relatório de gestão da Anvisa do período de 2007-2019; e, o Plano Diretor de Vigilância Sanitária (PDVISA).

O Capacita-Visa tem o objetivo de promover a participação dos profissionais da vigilância sanitária em ações que possibilitem o desenvolvimento, a capacitação, a qualificação e o aperfeiçoamento de competências necessárias ao desempenho profissional. Ao avaliar o roteiro dos cursos nesse programa no período de 2016-2020, só foram identificadas duas capacitações específicas para Farmacovigilância. A primeira, em 2016, tinha uma carga horária de 20 horas e ocorreu em Florianópolis; já a segunda, em 2018, contava com 16 horas e foi realizada em Belo Horizonte (CAPACITA-VISA - ANVISA, [s.d.]).

A Agenda Regulatória (AR) é um instrumento de planejamento da atividade normativa que contém os assuntos prioritários a serem regulamentados pela Anvisa durante sua vigência. O principal objetivo da AR é aprimorar o marco regulatório em VISA, promovendo a transparência e a previsibilidade, tanto para os setores envolvidos quanto para os cidadãos (AGENDA REGULATÓRIA — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

Nas AR de 2009-2019, o tema de Farmacovigilância foi tratado em 2009 e no biênio 2015/2016 (Tema 29) sobre as normas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos. No quadriênio 2017-2020 foram identificadas duas atividades: a primeira, foi a conclusão da revisão da RDC nº 4/2009, a qual originou a nova norma de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos, que trata sobre as boas práticas em Farmacovigilância (RDC 406/2020 e IN nº 63/2020). E a segunda, foi sobre a formalização do Sistema Nacional de Farmacovigilância (Termo de Abertura do Processo (TAP) nº 66, de 27/11/2019), incluindo as responsabilidades e atribuições de todos os entes

envolvidos. Portanto, nota-se que durante todos os de AR, a questão sobre a descentralização das ações só foi incluída depois de quase 20 anos de implantação do CNMM (HISTÓRICO DAS AGENDAS REGULATÓRIAS-ANTERIORES — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

O relatório de gestão é a prestação de conta anual que a Anvisa faz aos órgãos de controle interno e externo e à sociedade, para atender aos termos do parágrafo único do Art. 70 da Constituição Federal. Ao avaliar esses relatórios anuais, foi possível constatar que apenas no sétimo relatório de avaliação do desempenho institucional do contrato de gestão entre a Anvisa e o MS, relativo ao ano de 2002, fora apresentado os primeiros resultados requeridos pelo TAM – principalmente, os resultado de uma pesquisa feita junto aos 27 estados da federação, que buscava captar a importância que eles dão aos diversos compromissos com a União, expressos no TAM e a clara aproximação das áreas técnicas da Anvisa com os Estados (RELATÓRIOS DE GESTÃO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

A avaliação das ações de Farmacovigilância no relatório do contrato de gestão estava indiretamente na meta institucional do “Fortalecimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de pós-comercialização” e tinha como indicador pactuado o recebimento de notificações de EAM em 100% dos hospitais participantes da rede sentinela. Esse indicador estava relacionado às notificações no Sistema de Informação e Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas relacionados a Produtos de Saúde (SINEPS) dos hospitais sentinelas durante os anos de 2002 a 2006 e não alcançou a meta em nenhum dos anos. Nesse período, mais dois outros indicadores também não tiveram um bom desempenho, foram eles: a descentralização das atividades das farmácias notificadoras e o índice de municípios que pactuaram no TAM (RELATÓRIOS DE GESTÃO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

No relatório de 2007, a Farmacovigilância era responsável pela meta nº 22 (80% dos municípios agendados para 2007 tinham recebido a primeira capacitação em Farmacovigilância pelo Programa Farmácias Notificadoras) e, indiretamente, pela meta n.º 23 (80% dos hospitais sentinela notificariam eventos adversos e/ou queixas técnicas em vigilância sanitária). Para os indicadores de programa, tinha-se a Meta 1 (Taxa de notificação de reação adversa grave a medicamentos – Meta PPA para o ano de 2007: 19%; apurado em 2007: 38,43%), nele ficou o relatório de gestão de 2007 a 2018 e em todos os anos a meta era atingida.

A partir dos relatórios de 2007, após a implementação do pacto pela saúde e do PDVISA, foi possível a identificação das ações de descentralizações relacionadas a Vigipós, principalmente para as áreas de Hemovigilância e Tecnovigilância nos anos seguintes. Não foi identificado nenhum indicador que avaliasse as ações de descentralização da Farmacovigilância.

Em 2013, o Nuvig sofreu uma auditoria (Relatório de Auditoria nº 06/2012) com o objetivo de avaliar se os controles internos relacionados às atividades de monitorar, analisar e investigar as notificações de queixas técnicas e ocorrências de eventos adversos com suspeita de óbito, associadas ao uso de produtos para a saúde, estão de acordo com os normativos vigentes. Foram constatadas as seguintes fragilidades: ausência de revisão/desenvolvimento do fluxo de trabalho do Notivisa II; falta de Rede Laboratorial de Tecnovigilância formalizada; descentralização das ações de Vigipós insuficiente; falha de envio de notificação de óbito pelo Notivisa; guia para produtos para a saúde não publicado e deficiências nos recursos humanos (RELATÓRIOS DE GESTÃO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

Em 2014, o relatório de gestão apontou uma ação de descentralização de Farmacovigilância, que foi uma capacitação de técnicos da VISA de Goiás para a formalização de um centro regional colaborador em Farmacovigilância. Também ficou estabelecido nesse relatório a meta de desencadear, em até 05 dias da notificação, a análise de 100% das notificações de evento adverso por medicamento que evoluíram para óbito (RELATÓRIOS DE GESTÃO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

Para o Eixo 2 do plano ficou estabelecido, em 2015, a realização das ações de Farmacovigilância voltadas à promoção e proteção da saúde da população da região da América Latina e Caribe. O resultado foi a realização do curso sobre Farmacovigilância organizado pela IsoP com o objetivo de abordar sobre as bases e inovações em Farmacovigilância atendendo as necessidades e interesses das pessoas que trabalham no domínio da de tal área. Nesse mesmo ano, foi contratado consultores, por meio da OPAS/OMS, para desenvolver metodologia para categorização de risco associado ao uso de medicamentos, a partir da construção de critérios farmacológicos e farmacoepidemiológicos, baseando-se em informações obtidas de relatórios periódicos de Farmacovigilância e do Notivisa. Não foi identificado em nossas pesquisas o relatório final referente a esse produto contratado. De igual forma, no relatório de gestão de 2016 não foi identificado nenhuma meta

ou indicador relativo a Farmacovigilância (RELATÓRIOS DE GESTÃO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

No novo ciclo de planejamento (2016-2019) foram definidos, a partir do relatório de gestão de 2017, nove objetivos divididos em duas perspectivas: objetivos de resultados e objetivos habilitadores. A questão da descentralização das ações da Vigipós estava no objetivo estratégico 4, que era o aprimoramento das ações da Vigipós, bem como na adoção de medidas sanitárias para a mitigação do risco sanitário, mediante a verificação de eventos adversos e Queixas Técnicas (QT) (RELATÓRIOS DE GESTÃO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

O indicador visava mensurar a eficácia e eficiência das ações de fiscalização, de monitoramento de produtos e serviços, do monitoramento de mercados e a efetividade das ações de gestão do risco sanitário. A meta era ampliar o percentual de medidas sanitárias adotadas pela Anvisa a partir de sinais de segurança identificados. Desejava-se que passasse de 20% em 2016 para, pelo menos, 50% até 2019. O indicador a ser medido era o percentual de medidas sanitárias adotadas pela Anvisa (PE-Anvisa 4.2), a partir de eventos adversos notificados à agência (RELATÓRIOS DE GESTÃO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

Já a questão da descentralização das ações da VISA estava no Objetivo Estratégico 5. Ele inclinava-se para o fortalecimento das ações de coordenação do SNVS com ênfase na harmonização das ações e procedimentos a fim de aprimorar a relação tripartite e a coordenação por parte da Anvisa. Não foi identificado nos relatórios seguintes os resultados desses dois indicadores.

Em 2018, o plano estratégico (PE-Anvisa 4.2) passa ser a implantação do sistema VigiMed para recebimento de notificações de eventos adversos relacionadas a medicamentos. Até o final de 2018 foram concluídas 7 etapas da implementação do VigiMed. O passivo de notificações de EAM não avaliadas foram apenas 30 e as notificações de vacinas foram 100% avaliadas.

Em 2019, o sistema VigiMed foi disponibilizado pela Anvisa para que cidadãos e profissionais de saúde pudessem relatar eventos adversos a medicamentos e vacinas, contribuindo para a avaliação de segurança dos medicamentos. As principais vantagens do sistema em relação ao Notivisa são: não ter a necessidade de cadastro prévio; melhoria do processo de envio de notificações pelos usuários e o recebimento dessas informações pela Anvisa; disponibilização de funcionalidades mais modernas para avaliação das notificações

pela Farmacovigilância; geração facilitada de informações para tomada de decisão e para divulgação ao público externo. No seu primeiro ano de uso o sistema já acumulou 37,5% de todas as notificações de EAM do Brasil. Em 2020, foram publicados 6 alertas de Farmacovigilância no site da Anvisa e 28 comunicados a profissionais de saúde (RELATÓRIOS DE GESTÃO — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

Apesar da oficialização do VigiMed como sistema oficial de notificações de EAM em 2019, o Notivisa - Módulo EAM não foi imediatamente desativado, ficou ainda recebendo EAM. Em 2020, com mais divulgação para o uso do VigiMed, esse sistema superou o número de notificações recebidas em quase 4 vezes (20.005 registros) mais do que o Notivisa (5.579 registros).

## 2.4 A Farmacovigilância na regulação de medicamentos: as Boas Práticas em Farmacovigilância

*Fortes razões, fazem fortes ações.  
William Shakespeare*

As Boas Práticas Regulatórias de Medicamentos (*Good Pharmacovigilance Pratiques*– GVP) formam a base cultural em âmbito nacional, para a segurança e confiança pública destes. Para que um novo medicamento seja aprovado para ir ao mercado, é necessário que seja demonstrado e depois aprovado pela autoridade regulatória nacional em três requisitos: ter boa qualidade, ser eficaz e ser segurança (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

A quantidade limitada de informações sobre eventos adversos raros disponíveis, no momento da autorização de um novo medicamento e o aumento da complexidade dos ensaios clínicos ocasionados pela globalização das pesquisas para recrutarem voluntários em diferentes países para otimizar os seus resultados, são os grandes desafios para a avaliação da segurança de medicamentos (BOTELHO; REIS, 2015; DAINESI; PRICE, 2018).

As atividades da Farmacovigilância evoluíram como atividade regulatória na segunda metade dos anos 80. Exatamente, quando o *The Council for International Organizations of Medical Sciences* – CIOMS lançou seu programa de desenvolvimento e uso de medicamentos, que tinha por finalidade fazer recomendações sobre a comunicação de informações e a segurança entre reguladores e indústria farmacêutica. A adoção das recomendações do CIOMS pela Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Conference on Harmonization* – ICH), nos anos noventa, teve impacto notável na regulação internacional de medicamentos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Com a crescente necessidade de apresentar respostas aos altos padrões regulatórios estabelecidos nas esferas nacional e internacional e o aumento das exigências de monitorização pós-comercialização pelas autoridades regulatórias nacionais de medicamentos, cresce a demanda por profissionais na indústria farmacêutica envolvidos com a Farmacovigilância. A comunicação entre a indústria e as autoridades regulatórias melhoraram como resultado da organização regional e internacional de harmonização que emergiu em anos recentes (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

A Espanha, em 2000, foi o primeiro país a seguir uma nova etapa nas atividades de monitoramento da segurança de medicamentos. Ela passou a adotar um conjunto de normas e recomendações destinadas a estabelecer um sistema de garantia da qualidade no desempenho de suas atividades e que pode ser considerado o embrião para a implementação das boas práticas em Farmacovigilância na Europa (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS), 2016).

As GVP são um conjunto de normas ou recomendações destinados a garantir: a autenticidade dos dados coletados para a avaliação em cada momento dos riscos associados a medicamentos; a confidencialidade da identidade das pessoas que apresentaram ou notificaram reações adversas; e, o uso de critérios uniformes na avaliação das notificações e na geração de sinais de alerta (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2011).

A capacidade e a habilidade de reunir informações robustas sobre os EAM como fonte de conhecimento para futuras ações preventivas de danos à saúde do paciente, foi um dos principais requisitos que a OMS expôs em 2004, no seu relatório: “Aliança mundial para a segurança do paciente”. Esse documento contribuiu para o fortalecimento das legislações de Farmacovigilância em todo o mundo (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2011), principalmente nos países em desenvolvimento, pois as questões econômicas e culturais têm um impacto nos Sistemas de Farmacovigilância e afetam em especial, os países da América Latina e Caribe (THOMAS; ZACHARIAH, 2017).

Em 2011 a OMS publicou o documento técnico nº 5, chamado “Boas práticas de Farmacovigilância para as Américas”. Esse documento foi aprovado pela V Conferência da Rede PAHRF (Grupo de Farmacovigilância da Rede Pan-americana para a Harmonização Farmacêutica). O documento foi elaborado para responder a duas perguntas: O que se deve fazer para implantar um sistema de Farmacovigilância? e como melhorar um sistema de Farmacovigilância já existente? Assim, foram traçados diretrizes para estabelecer as GVP na América Latina e Caribe (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2011; THOMAS; ZACHARIAH, 2017).

Quando consideramos a importância da União Europeia e dos Estados Unidos no papel determinante em direcionar as políticas de segurança de medicamentos em todo o mundo, torna-se importante descrever, em síntese, as GVP nesses diferentes países e

identificar pontos semelhantes e os contraditórios com a política de Farmacovigilância no Brasil, já que todos esses países são membros da ICH.

### **2.5.1 As Boas Práticas em Farmacovigilância nos EUA**

Nos EUA a lei que garante aos produtos medicinais segurança e eficácia para uso humano é a *Food, Drug and Cosmetic Act* (FDCA) e o *FDA Code of Federal Regulations* (CFR) Título 21, que descreve os requisitos para medicamentos e dispositivos médicos para uso humano. Além desses dois órgãos, os EUA, por serem membros fundadores do ICH, seguem também as diretrizes de Farmacovigilância desse comitê. Ele detalha a maneira, método, tempo, frequência e circunstâncias esperadas nas empresas farmacêuticas e, em outras partes relevantes, precisa relatar as suspeitas de reações adversas e outros dados clínicos vitais às autoridades regulatórias (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2005).

Em 2005, após a publicação da “Aliança para a segurança do paciente”, os EUA em concordância com o FDA, e para compensar o pagamento do tributo *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA) pelas indústrias farmacêuticas, publicou três guias com orientações para essas indústrias intituladas: *Premarketing Risk Assessment, Development and Use of Risk Minimization Action Plans and Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*. Especificamente, nesse 3º documento, o FDA forneceu orientação sobre a identificação do sinal de segurança, a avaliação pharmacoepidemiológica e interpretação do sinal de segurança e o desenvolvimento do plano de Farmacovigilância (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2005; KHURANA; RASTOGI; GAMPERL, 2015).

As GVPs nos EUA estão descritas em um guia denominado *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment - Guidance for Industry* e, por ser apenas de caráter consultivo, não estabelece responsabilidades legalmente executáveis, mas representa o pensamento atual do FDA e orienta as melhores práticas para que sejam atendidas as legislações FDCA e o FDA CFR Título 21. Esses documentos se originaram após diversas consultas públicas com a sociedade, universidades e membros da empresa, com o objetivo de atender o compromisso assumido pelo FDA frente a PDUFA III (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2005).

Apesar das regras existentes e do manual de GVP para o cumprimento das atividades de Farmacovigilância, nos EUA não é exigido a presença obrigatória de uma pessoa qualificada e responsável pela Farmacovigilância - RF ou o DRM possuir um arquivo mestre do seu sistema de Farmacovigilância, como é previsto na Europa e no Brasil. No entanto, o detentor do registro ou o fabricante do medicamento deve ser capaz de demonstrar que possui um robusto sistema de Farmacovigilância e procedimentos escritos para essas atividades (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2005; MALIKOVA, 2020).

O guia GVP americano traz as orientações sobre como desenvolver a avaliação do equilíbrio risco-benefício do produto; o desenvolvimento e implementação de ferramentas para minimização dos riscos e preservação dos benefícios e a utilização de ferramentas para avaliar a eficácia e ajustes. Isso promove um melhor equilíbrio da relação risco-benefício. Além disso, traz recomendações sobre a avaliação e minimização de riscos dos erros de medicações. No intuito de melhorar a comunicação do risco à sociedade e publicizar as atividades de monitoramento de segurança, o FDA disponibiliza na sua página eletrônica a lista de todos os *RiskMAPs* aprovados (BOTELHO; REIS, 2015; DEVELOPMENT AND USE OF RISK MINIMIZATION ACTION PLANS | FDA, [s.d.]).

O guia trata também da avaliação farmacoepidemiológica do FDA ao fornecer informações sobre como identificar e descrever sinais de segurança. Além disso, orienta sobre as regras de Farmacovigilância e do gerenciamento farmacoepidemiológico do risco; a interpretação de sinais; a importância da coleta e da avaliação do risco baseado nos dados pós-comercialização; a caracterização do perfil de risco de um produto e como tomar decisões informando sobre a minimização de riscos. Esses requisitos para identificação dos sinais estão implícitos e não especificado na FDCA, embora eles estejam descritos no guia (MALIKOVA, 2020).

A aquisição de dados completos de relatos de eventos adversos espontâneos é parte importante para a eficácia das análises em Farmacovigilância e eles, bem descritos, podem gerar sinais de segurança do medicamento. Portanto, o guia recomenda realizar diversas tentativas para obter informações completas para avaliação de caso durante os contatos iniciais e acompanhamento subsequente, especialmente para eventos graves. O que incentiva os profissionais de saúde a consultar os relatórios dos casos notificados. Nesse guia também estão descritos os elementos característicos de uma boa notificação e orientação para

busca de casos adicionais em outros sistemas de informações, sugerindo também incluir a análise de completitude dos dados.

Devido a inexistência de critérios acordados internacionalmente para avaliar causalidade em casos individuais com alto nível de certeza, especialmente para eventos que ocorrem espontaneamente com frequência (MENEZES; CHINCHILLA, 2009; MOTA; KUCHENBECKER, 2017) a agência FDA recomenda que sejam realizados estudos farmacoepidemiológicos, como estudos de caso-controle e estudos de corte. Bem como o uso da técnica de mineração de dados para identificar sinais de segurança em Farmacovigilância (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2005).

Para o CIOMS , sinais de segurança em Farmacovigilância são:

“informações que surgem de um ou de várias fontes, que sugere uma nova associação potencialmente causal, ou um novo aspecto de uma associação conhecida, entre uma intervenção e um evento relacionados, adverso ou benéfico, que é considerado de probabilidade suficiente para justificar uma ação de investigação”.

Portanto, um sinal é uma hipótese com dados e argumentos, de natureza preliminar, que serve como um gatilho para investigações mais aprofundadas. O sinal pode ser gerado a partir da análise qualitativa de relatórios espontâneos ou análise quantitativa por meio de mineração de dados e avaliação estatística (GENERAL INFORMATION ON SIGNALS IN WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTER, [s.d.]; MALIKOVA, 2020; ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS), 2010).

### **2.5.2 As Boas Práticas em Farmacovigilância na Europa**

Com a evolução das legislações frente aos desafios do monitoramento de segurança dos novos medicamentos lançados no mercado, assim como os bons frutos da experiência espanhola em 2002; deu-se início na Europa, após três anos, uma completa revisão do sistema de Farmacovigilância que culminou com a nova diretiva 2010/84/EU e do novo regulamento nº 1.235/2010 do Parlamento Europeu. Essas normas com o objetivo de refletir com precisão o sistema de Farmacovigilância usado pelo titular do DRM, introduziram o conceito de *master file*, os principais documentos do sistema de Farmacovigilância que detinha as principais informações e documentos para cobrir todas as atividades (MAMMÌ et al., 2013).

Essa nova legislação trouxe profundas transformações e exigia diversas adaptações tanto para as empresas fabricantes quanto para os reguladores europeus. A implementação da norma ocorreu por etapas e consolidou a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) como coordenadora das atividades de Farmacovigilância no suporte técnico, regulatório e científico dos estados membros e da indústria farmacêutica. Foi com essa nova legislação que ficou condicionado a autorização para novos medicamentos no mercado, à apresentação de um plano de gestão de risco e redefiniu a estrutura e formato do relatório PSUR (ROMÃO, 2016).

Na União Europeia (EU), o sistema regulatório de medicamentos é composto por uma rede reguladora, mesclada por autoridades competentes nos estados-membros, a comissão europeia e a (EMA), a responsável pela concessão de autorizações de introdução no mercado e supervisão de medicamentos, incluindo a conduta de Farmacovigilância. A EMA desempenha um papel fundamental na coordenação dessas atividades para a rede e é responsável pelo desenvolvimento, manutenção e coordenação do *EudraVigilance* desde 2001 - o sistema concebido para a notificação de suspeitas de eventos adversos de medicamentos da Europa.

Essa nova legislação foi o resultado de uma importante revisão do regulamento da Comissão Europeia (CE) nº 726/2004 e diretiva 2001/83/CE conduzida pela comissão europeia, seguido de um processo legislativo formal no Conselho e Parlamento e que foi alterado em 2010 pelo Regulamento (UE) nº 1235/2010 e diretivas 2010/84 / UE e 2012/26 / EU. Os requisitos legais de Farmacovigilância e GVP estão aplicados a todos os

medicamentos autorizados na União Europeia e incluindo a Islândia, Liechtenstein e Noruega, sejam eles obtidos com a autorização da EMA ou pelos órgãos reguladores de cada país (GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES | EUROPEAN MEDICINES AGENCY, [s.d.]).

Em outubro de 2012, com a retirada do medicamento Mediador® (Benfluorex) do mercado europeu, a legislação foi alterada novamente para fortalecer ainda mais a proteção da saúde do paciente, permitindo a notificação imediata e avaliação de questões de segurança. Foram introduzidos novos padrões e requisitos a cumprir por todos os estados-membros, o que incluía o apoio ao trabalho do PRAC. Esse comitê inclui peritos independentes nomeados pela Comissão Europeia, bem como representantes de profissionais de saúde (HCP) e dos pacientes (COMISSÃO EUROPEIA, 2010; RADECKA et al., 2018; ROMÃO, 2016).

Essa nova legislação da UE impôs responsabilidade pela Farmacovigilância, juntamente com obrigações específicas (tarefas e responsabilidades) aos DRM e proporcionou a crescente participação dos profissionais de saúde, principalmente aos pacientes, ao notificar espontaneamente casos suspeitos de reação adversa, em que se verificou muitos estados-membros com regimes de notificação de suspeitas de reações adversas realizadas pelos próprios pacientes. Um quadro jurídico da UE para notificação de pacientes em todos os estados-membros passou a ser uma das diretrizes da GVP (EUROPEAN MEDICINES AGENCY AND HEADS OF MEDICINES AGENCIES, 2019).

Portanto, para atender a essa norma os pacientes foram motivados a notificar os EAM, em especial aquelas que afetaram a sua qualidade de vida. Com isso, essas notificações complementaram o sistema europeu de Farmacovigilância, fazendo triplicar o número de notificações na base de dado do Eudravigilance, passando de 9% para 15% após a adoção da nova legislação em farmacovigilância, tornando uma importante fonte de notificação, além dos profissionais de saúde (ANDERSON et al., 2011; BANOVA et al., 2017; EMA, 2017).

Em um estudo francês, após a participação formal do paciente como notificador de EAM, se verificou que houve um aumento de 21,2% do número total de RAM no sistema de Farmacovigilância da França. Nesse estudo não foi identificado nenhuma diferença qualitativa significativa entre os relatos do paciente e dos profissionais de saúde (DURRIEU et al., 2012).

Em 2013, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido (UK) estruturou uma iniciativa pública que objetivou o desenvolvimento de

ferramentas e definição das GVP para apoiar os estados membros na implementação da legislação e de procedimentos harmonizados na área da Farmacovigilância, nascendo assim a *Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe* (SCOPE). Um dos principais objetivos do projeto era ajudar as autoridades nacionais competentes com menos recursos a desenvolver habilidades e capacidades em Farmacovigilância e, assim, ajudar a proteger a saúde pública em toda EU (PÊGO et al., 2018; RADECKA et al., 2018).

Assim como nos EUA, o manual da GVP foi elaborado para facilitar o desempenho das atividades de Farmacovigilância na UE e se aplica aos titulares de autorizações de introdução no mercado da UE, à Agência e às autoridades competentes nos Estados-Membros. Esses esforços dos reguladores europeus resultaram em mudanças positivas na Farmacovigilância com a tomada de decisão harmonizada, transparência nos processos de decisão com envolvimento do paciente e acesso à informação ao público (BORG et al., 2015).

As atividades de Farmacovigilância descritas no guia são organizadas por processos distintos, mas conectados. Em cada módulo de GVP – EMA, elas apresentam um importante processo de Farmacovigilância e que estão em constantes atualizações. Além disso, fornece orientação sobre a conduta de Farmacovigilância para tipos de produtos específicos ou populações específicas nas quais os medicamentos são destinados.

A estrutura GVP europeia é apresentada em capítulos que se enquadram em duas categorias: módulos dos principais processos de Farmacovigilância e módulos sobre as considerações específicas do produto ou população (GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES | EUROPEAN MEDICINES AGENCY, [s.d.]). O quadro 1 apresenta os módulos onde serão feitas as principais contribuições de cada módulo das GVP.

Quadro 1- Módulos e categorias das Boas Práticas de Farmacovigilância da União Europeia

<b>Módulo</b>	<b>Categoria</b>	<b>Processo</b>
I	Processo principal	Sistemas de Farmacovigilância e seus sistemas da qualidade
II		Arquivo mestre do Sistema de Farmacovigilância
III		Inspeções de Farmacovigilância
IV		Auditorias de Farmacovigilância
V		Sistemas de Gerenciamento de riscos
VI		Coleta, Gestão e envio de notificações de suspeitas de RAM
VII		Relatório de atualização de segurança periódica
VIII		Estudo de segurança pós-mercado
IX		Gerenciamento de Sinais
X		Monitoramento adicional
XV		Comunicação de segurança
XVI		Medidas de minimização de risco: seleção de ferramentas e indicadores de eficácia
I		Considerações específicas da população
II	Medicamentos Biológicos	
III	População pediátrica	

Fonte: European Medicines Agency-EMA

A nova legislação europeia, que foi detalhadamente orientada no guia GVP-EMA, tem entre os seus objetivos o aumento da eficácia do sistema europeu, com a utilização da Farmacovigilância baseada no risco evidenciado dos medicamentos. As atividades introduzidas com a nova legislação farmacêutica podem ser agrupadas em 4 áreas principais: a) recolhimento de informações importantes sobre os medicamentos; b) avaliação e análises dos dados e informações; c) ações regulamentares para proteger a saúde pública; e, d) comunicação com os profissionais de saúde e pacientes.

Em 2017 a EMA realizou um *workshop* com o objetivo de explorar métodos para medir o impacto da Farmacovigilância com foco nos resultados para a saúde pública. Os

pilares da avaliação de impacto são as metodologias científicas robustas, uma estrutura sustentável para a geração de dados relevantes para a decisão integrados aos procedimentos regulatórios, entrega de resultados em tempo hábil e papéis e responsabilidades bem definidos. Medidas inovadoras de minimização de risco com clareza são passos importantes para alcançar os melhores resultados de saúde pública (EMA, 2017).

### **2.5.3 As Boas Práticas de Farmacovigilância no Brasil**

No Brasil, semelhante à Europa, as GVPs também foram implementadas gradualmente. A primeira legislação brasileira que exigiu um dos instrumentos que compõem esse conjunto foi a RDC nº 136 de 29 de maio de 2003, que passou a exigir para a renovação dos novos medicamentos a apresentação do PSUR. Foi somente em 2009, com a RDC nº 4 de 10 de fevereiro de 2009, que o Brasil oficializou suas normas relativas a GVP (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009).

Onze anos depois, em julho de 2020, a Anvisa publicou duas normas que foram consideradas como o “novo marco regulatório da Farmacovigilância” do Brasil e elas propõe uma nova lógica para o monitoramento pós-comercialização do país. Essas normas foram a RDC nº 406/2020 que trata das boas práticas de Farmacovigilância e a Instrução Normativa (IN) nº 63/2020 que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa pelos DRM de uso humano (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Essas legislações foram inovadoras para as ações de Farmacovigilância no Brasil, ao estabelecer com clareza os requisitos mínimos para o desenvolvimento das ações de GVP, como exemplos: a indicação do responsável pela Farmacovigilância da empresa, implantação da estrutura organizacional de acordo com a complexidade das ações a serem executadas e a elaboração do manual de procedimento com todas as ações desenvolvidas pela Farmacovigilância da empresa, dentre outras. Também foi estabelecido que eles deveriam informar em até 72 horas aos órgãos da VISA as medidas de ação tomadas pela empresa em relação aos produtos que afetassem a segurança do paciente (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Nesse novo marco ficou formalizado a internalização dos Guias do ICH referentes às ações em Farmacovigilância. Diferentemente dos EUA e da Europa, em que as GVP são

um conjunto de orientações aos detentores; no Brasil, o cumprimento das GVP, dispostas em RDC, é mandatório.

Na RDC nº 406/2020 estão descritas as responsabilidades do DRM no Brasil, em que consta quem são os responsáveis pelas ações de Farmacovigilância (FV) de seus produtos. Diferente dos EUA, tanto no Brasil como na Europa, os DRM devem designar um Responsável pela Farmacovigilância (RFV), bem como seu substituto, e proporcionar recursos adequados para o pleno desenvolvimento de suas atividades. O RFV responde pelo sistema de Farmacovigilância do DRM e deve possuir autoridade e autonomia suficiente para implementar as alterações necessárias para o cumprimento dos requisitos regulatórios (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Tal ação reafirma a possibilidade da terceirização das atividades, deixando claro os requerimentos, limitações e responsabilidades. No entanto, é vedada a subcontratação, sendo exigido documentação contratual sobre quais funções serão desenvolvidas por terceiros. Por isso o RFV e seu substituto tem que pertencer ao quadro de funcionário da empresa farmacêutica. Também está permitido a execução das atividades de Farmacovigilância entre empresas do mesmo grupo, mas será necessária a manutenção de um RFV e seu substituto por cada empresa do grupo. Se a empresa for uma multinacional, o sistema de Farmacovigilância deverá localizá-la no Brasil (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Uma outra mudança que traz é referente aos requisitos mínimos estruturais do Sistema de Farmacovigilância para o DRM, já que na legislação anterior (RDC nº 4/2009) não estavam especificados. Agora o sistema de Farmacovigilância deverá possuir um documento (semelhante ao documento mestre do sistema da GVP europeia) com toda a sua descrição detalhada, contendo informações quanto à sua estrutura, interfaces, processos de trabalho, responsabilidades e atividades relacionadas ao gerenciamento de risco e a política de pessoal (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A documentação do sistema de Farmacovigilância é considerado como parte essencial e a empresa deve apresentar Procedimento Operacional Padrão (POP) para todas as suas atividades do sistema. Nessa norma estão descritas as principais atividades de um sistema de FV que devem obrigatoriamente apresentar POP ou outros documentos que especifiquem como essas atividades serão desenvolvidas. As atividades elencadas na norma como obrigatória são muito semelhantes as atividades que estão estabelecidas nos módulos da GVP europeia.

Nessa norma é exigido que o DRM possua um banco de dados para o registro rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos recebidas e que essas sejam rastreáveis. Ela deverá ser, portanto, armazenada na empresa por, no mínimo, vinte anos. A transferência das notificações de eventos adversos deverá ser feita em arquivos no formato *XML* compatíveis com o sistema eletrônico de Notificação do SNVS, de acordo com os requisitos definidos pelo padrão E2B do ICH, de forma agrupada ou mesmo individual, utilizando seus próprios sistemas informatizados de Farmacovigilância (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Isso exige que o DRM possua um programa de autoinspeção em Farmacovigilância que descreva a frequência de realização de autoinspeções, as responsabilidades dos envolvidos, os procedimentos e demais documentos a serem seguidos, bem como o seu cronograma de execução. Nessa norma é sugerido que as autoinspeções ocorram anualmente. No entanto, não pode exceder a dois anos, diferente da norma anterior que determinava ocorrências de autoinspeção anual. Em casos de terceirização das atividades de Farmacovigilância, é obrigatório a autoinspeção nas atividades e instalações de terceiros (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Essa norma também estabeleceu o escopo dos registros e submissões das notificações de eventos adversos, sendo obrigado o envio dos seguintes casos suspeitos: reações adversas a medicamentos; inefetividade terapêutica; interações medicamentosas; superdose de medicamentos (intoxicações); abuso de medicamentos; erros de medicação; uso *off label* do medicamento (uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País); exposição a medicamento durante gravidez/lactação; eventos adversos por desvio de qualidade; e, algumas outras situações que possam vir a ser objeto da Farmacovigilância. Além disso, inova ao colocar a vigilância de medicamentos utilizados na gravidez (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Uma outra mudança também foi o prazo para o envio dessas notificações. Antes a legislação determinava um prazo de sete dias para o DRM notificar à Agência os eventos adversos graves e quinze dias para os demais eventos. Nessa nova legislação o prazo ficou fixado em quinze dias, para as duas situações, semelhante aos prazos do FDA e EMA (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Contudo, quaisquer informações relevantes quanto a segurança de medicamentos e/ou em situações de urgências relacionadas à utilização de seus produtos que afetem a segurança do paciente, devem ser informadas à Anvisa em até setenta e duas horas. Diferente dos EUA, no Brasil é obrigatório o envio de todas as notificações recebidas pelo DRM, independente de sua classificação de risco (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Embora a obrigatoriedade da notificação de eventos adversos graves por parte dos detentores de registros de medicamentos ao órgão regulador (SNVS) esteja normatizada há muito tempo e agora mais apontada nas normas que compõem as boas práticas de Farmacovigilância, a proporção de notificações de EAM derivadas da indústria farmacêutica no Notivisa é pífia, em relação a proporção das notificações oriundas dos profissionais de saúde dos hospitais da rede sentinela (PEPE; NOVAES, 2020). E essa diferença se agrava ainda mais, se considerarmos notificações originadas da indústria de medicamentos de fitoterápicos. Essa pouca representatividade de notificações derivadas da indústria e a alta concentrações de notificações derivadas de hospitais, como apresentada no SINAF, são características de países com sistema regulatório em desenvolvimento, já que em países com sistemas regulatórios desenvolvidos, a indústria farmacêutica desempenha um papel importante na Farmacovigilância (DAL PAN, 2014).

Uma outra modificação provocada por essa RDC, é a elaboração do RPBR. Nessa norma, o Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) passa a ser RPBR e deve seguir o modelo do Guia E2C do ICH- *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER), como estabelecidos na IN nº 63/2020, ao invés do formato PSUR estabelecido na norma anterior (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Nesse relatório, devem ser inclusas todas as notificações de EAM recebidas, inclusive as não graves, ainda que o evento tenha ocorrido em outro país, à identificação de sinais e à identificação de uso *off label* do produto e deve contemplar uma avaliação sobre os casos de inefetividade terapêutica ocorridos no período.

Um outro instrumento que ficou estabelecido é o Plano de Gerenciamento de Risco (PGR), antes conhecido como Plano de Farmacovigilância (PFV). Esse documento deve ser apresentado por ocasião do registro, na alteração de pós-registros que impactem a segurança do produto ou nas situações previstas nos marcos regulatórios vigentes. Devem trazer, ainda, as especificações de segurança e a descrição do sistema de gerenciamento de risco que a empresa adotará para monitorar o uso do produto no pós-registro. No Brasil, o

PFV é exigido pela Anvisa às empresas pleiteantes de registro de medicamentos novos e a avaliação é realizada pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM).

Outros documentos relacionados a segurança de medicamentos que também podem ser exigidos pela Anvisa são: *Company Core Data Sheet* (CCDS), um documento preparado pelo DRM contendo, além de informações de segurança, o material relacionado as indicações, dosagens, farmacologia e outras informações referentes ao produto; e, o *Company Core Safety Information* (CCSI), este é parte integrante do CCDS e contempla todas as informações de segurança relevantes (eventos adversos listados) e apresentadas a todas as autoridades sanitárias, cujas jurisdições do medicamento é comercializado, com exceção de exigências estritamente locais (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020b).

Apesar da implantação das GVP no Brasil desde 2009, ainda conhecemos muito pouco o impacto que essas regulações trouxeram para o país. No estudo realizado por SÁ (2019), foram avaliados os planos de Farmacovigilância enviados para Anvisa no período de julho a dezembro de 2017, a pesquisadora constatou que 82,5% geraram exigências regulatórias, tendo como principal falha, a insuficiência das medidas de mitigação dos riscos para o controle ou eliminação desses riscos no mercado brasileiro. Esse estudo demonstrou que os DRM nacionais ainda precisam avançar, a fim de contribuir com melhor qualidade das ações de monitoramento do uso de medicamentos.

Em uma outra pesquisa, essa feita Botelho & Reis (2015), os pesquisadores identificaram que apesar da existência de 40 medicamentos com PMR da FDA e que são comercializados no Brasil, apenas 15 deles (37,5%) havia informação disponível sobre segurança de utilização no *site* da Anvisa. Os autores identificaram que a agência tinha a necessidade de melhorar as suas ações de comunicações sobre a segurança dos medicamentos. Eles sugeriram a criação de um espaço na página eletrônica para divulgar os PMR, semelhante ao que é feito na Agência americana, a FDA.

Portanto, percebemos que o Brasil possui um vasto arsenal jurídico para a efetivação da Farmacovigilância no país e que estão de acordo com as demais normas internacionais. No entanto, apesar da existência da norma de GVP no Brasil desde 2009, o país ainda possui uma imensa lacuna de conhecimentos sobre a efetividades desses regulamentos nas práticas de Farmacovigilância.

## 2.5 A Farmacovigilância nos Programas de Saúde Pública

*Não vou dizer que é fácil e que nunca deu vontade de desistir, mas vale muito mais a pena continuar.*

*Caio Fernando Abreu*

Aqui, vamos considerar a definição de Farmacovigilância da OMS como: "a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado com as drogas". Diante de tal afirmação, pode-se afirmar que essa ciência busca o melhor uso dos medicamentos para o tratamento ou prevenção de doenças, portanto é um braço da assistência ao paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

Todavia, o que se tem conhecimento é que, apesar da terapia medicamentosa moderna ter mudado o gerenciamento e o controle das doenças no século XX, muitos deles podem prejudicar os pacientes, principalmente nos grupos mais vulneráveis, como crianças e idosos. Além, claro, de impactar nos custos dos sistemas de saúde, sobretudo nos países subdesenvolvidos. No entanto, um sistema de Farmacovigilância efetivo poderá identificar os riscos e os seus fatores associados no menor tempo possível, evitando ou minimizando os danos que os EAM possam apresentar à saúde individual ou coletiva (CORRÊA DE MATOS; ROZENFELD; BORTOLETTO, 2002; DATTA; SENGUPTA, 2015; LOPEZ-GONZALEZ; HERDEIRO; FIGUEIRAS, 2009; SCHURIG et al., 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

O uso de medicamentos é um aspecto importante de muitos programas de saúde pública. Pois é o conjunto de ações implementadas por um governo com o objetivo de melhorar as condições de saúde de uma população-alvo. Estima-se que os fármacos representem 6% no orçamento da saúde em países desenvolvidos e 45% em alguns países em desenvolvimento. Além do controle das doenças, a terapia medicamentosa é importante no programa de saúde pública, porque a população confia que políticas públicas de saúde de seus países garantirão a disponibilidade de medicações seguras e eficazes (WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

Assim, a Farmacovigilância como componente do programa de saúde pública contribui para que cada paciente receba a terapia ideal e, com isso, garante a eficácia e aceitação do público que faz parte desses programas. Ela fornece dados precisos sobre o uso

seguro de medicamentos e reduz os rumores e mitos sobre seus efeitos adversos. Além de assegurar que as informações se espalhem de modo desordenado e de difícil refutação, na ausência de dados confiáveis. A esse processo dá-se o nome de infodemia, o termo associado ao compartilhamento excessivo de informações não homoganeamente acuradas, em resposta a uma situação aguda, a exemplo da atual pandemia da Covid-19 (GARCIA; DUARTE, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

Não há sombras de dúvidas que os centros nacionais de Farmacovigilância tiveram papel significativo no aumento da conscientização pública quanto à segurança dos medicamentos nos anos 60 e 70. No entanto, a ideia inicial de que esses centros eram um luxo restrito aos países ricos, aos poucos foi substituída pela consciência de que um sistema de Farmacovigilância é imprescindível à saúde pública e custo-efetivo para todas as nações. Outrossim, pode ser crucial para o sucesso dos programas de saúde pública, otimiza o uso dos já escassos recursos de saúde e previne potenciais tragédias com medicamentos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

O Brasil, assim como outros países em desenvolvimento, ainda enfrenta desafios no combate às doenças transmissíveis responsáveis. O processo da transição epidemiológica brasileira se caracteriza pela combinação de elevadas taxas de morbimortalidade por doenças crônico-degenerativas com altas incidências de doenças infecciosas e parasitárias (DUARTE; BARRETO, 2012). Para enfrentar tal desafio, as autoridades de saúde incluem em seus planejamentos de saúde, programas de saúde pública específicas voltados para reduzir a morbimortalidade associadas às principais doenças do seu perfil epidemiológico (WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

Muitos desses programas de saúde são baseados na administração direta de medicamentos ou vacinas para profilaxia, tratamento e controle de uma doença. Intervenções destinadas para a redução das taxas de morbimortalidade, incluem a mobilização de recursos nacionais e internacionais para apoiar os diferentes aspectos do programa, somado a distribuição em massa de medicamentos gratuitos. Em muitos países em desenvolvimento, as doenças nem sempre são bem diagnosticadas clinicamente e o tratamento é iniciado com um diagnóstico incerto e o acesso aos medicamentos para essas doenças podem representar um risco adicional para a saúde. Sem citar outros riscos, tais como a presença de medicamentos

falsificados, medicamentos de baixa qualidade, medicamentos doados e o uso incorreto de medicamentos (WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

O Brasil possui diversos programas estratégicos de saúde do SUS que visam às doenças de perfil endêmico. Nesses programas são dispensados medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas, como tuberculose, hanseníase, Chagas, para as endemias focais (ex.: malária, leishmaniose, dengue, entre outras), coagulopatias, DST/Aids, entre outras, a aplicação maciça de vacinas no SUS, responsável por 98% do mercado de vacinas do País. Esses programas vêm ganhando cada vez mais expressão no orçamento, com a incorporação de produtos novos, com preços cada vez mais altos e gastos extras para corrigir problemas de abastecimento (INESC – INSTITUTO DE ESTUDOS SOCIOECONÔMICOS, 2020).

Como esses programas são bem estabelecidos no SUS, com uma população-alvo bem estabelecida e controlada, a vigilância da segurança e efetividade dos medicamentos deve ser uma prioridade. Portanto, o sistema de Farmacovigilância deve formar parcerias com os programas de saúde pública e imunização, de modo que as notificações de eventos e reações adversas sejam comunicadas ao centro nacional de monitoramento para avaliação (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2011).

Apesar do extenso marco legal da Farmacovigilância no Brasil, que está explícito em diversas normas, a responsabilidade dos gestores da saúde para implantar ações de farmacoepidemiologia e Farmacovigilância no SUS, ainda é incipiente a implantação da Farmacovigilância nos programas de saúde estratégicos do SUS. Na própria página eletrônica de Farmacovigilância da Anvisa<sup>5</sup> não se identifica nenhuma outra ação com destaque para os programas estratégicos do SUS.

Existem inúmeras vantagens para implantar esses subsistemas nos programas de saúde, tendo em vista que eles possuem diretrizes ou protocolos definidos, maior facilidade para aderir aos procedimentos de monitoramento e avaliação de desempenho estabelecidos. Além disso, possuem sistemas de informação para processar dados epidemiológicos em um melhor sistema de capacitação aos profissionais de saúde e, em muitos casos podem fornecer denominadores (número de pacientes tratados) para que sejam usados no cálculo das taxas ou incidência de EAM (WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

---

<sup>5</sup>Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>>. Acessado em: 14/12/2021

O PNI é um grande destaque internacional e motivo de orgulho para todos os brasileiros. O Brasil tem investido grandes recursos para manter a universalidade de atendimento e descentralização das ações; na aquisição de imunobiológicos com qualidade e segurança comprovadas; na vigilância de eventos adversos pós-vacinação; no sistema de informação; em capacitação técnica dos profissionais (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE., 2014).

A segurança das vacinas é considerada, mais que nunca, uma preocupação mundial e a vacinação segura é fator determinante para o sucesso ou o fracasso dos programas nacionais de imunizações. Nos últimos tempos cresceram as iniciativas para a investigação dos eventos adversos pós-vacinais com base em evidências científicas em todo o mundo. Para isso a OMS estabeleceu a “*The Vaccine Safety Net*”, uma rede global de *sites* que fornece informações confiáveis sobre a segurança de vacinas. Além disso, a rede foi criada para combater as informações desencontradas, enganosas e alarmantes sobre a segurança vacinal, o que pode levar a temores indevidos, entre pais e pacientes (VACCINE SAFETY NET, [s.d.]).

No Brasil, os eventos adversos graves ou óbitos ocasionados por vacinas são os únicos EAM que estão na lista nacional de notificação compulsória para todos os serviços de saúde públicos e privados do país, conforme a Portaria MS/GM nº 1.271/14. Entende-se como Farmacovigilância de vacinas, e de outros imunobiológicos, o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós-vacinação ou qualquer outro problema relacionado à vacina ou à imunização (COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES & WHO, 2012).

O monitoramento dos eventos adversos vacinais no Brasil vem sendo efetuado desde os anos 70, portanto é subsistema pioneiro de Farmacovigilância dos programas de saúde no nosso país. Desde 1983, todos os lotes de imunobiológicos adquiridos pelo PNI vêm sendo analisados pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) antes de serem utilizados na população, para garantir a qualidade e segurança das vacinas usadas no Brasil. Para enfrentar o desafio da sistematização desses eventos participam várias entidades parceiras, como: as coordenações estaduais e municipais de imunização, o PNI/SVS, a Anvisa, o INCQS, os laboratórios produtores/detentores de registro e, principalmente, os profissionais de saúde (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE., 2014).

Além do monitoramento os eventos pós-vacinais das vacinas, nos últimos 10 anos têm surgido no Brasil algumas pequenas iniciativas isoladas por parte de outros programas de saúde pública do SUS para criar e desenvolver seus subsistemas de Farmacovigilância. Em 2013 foi realizado um projeto-piloto de Farmacovigilância em Tuberculose (TB) envolvendo três centros de referência, localizadas em Manaus, Belo Horizonte e Rio de Janeiro (Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF)). Esse projeto foi idealizado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) e pela Anvisa e tinha como objetivo incentivar a notificação das RAM antituberculose e implementar a Farmacovigilância específica em TB no Brasil (SILVA et al., 2019).

Nesse projeto foi verificado a ausência de conteúdo sobre sistemas de vigilância na formação acadêmica, além da escassez de recursos para implementá-los. Apesar de os profissionais conhecerem o sistema de Farmacovigilância (61%), poucos haviam recebido treinamento (8%) e apenas 29% utilizaram a notificação para relatar os EAM. Os resultados desse projeto evidenciaram a necessidade da consolidação da prática de notificação de EAM com o envolvimento da equipe multidisciplinar dos centros de referência de tuberculose pesquisados (SILVA et al., 2019).

No ano de 2000 um grupo de farmacêuticos, sentindo a necessidade de trocar informações técnicas na área dos medicamentos, fizeram uma mobilização corporativa entre os profissionais que atuavam na área de oncologia. Essas discussões resultaram, em 2001, na criação da Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (Sobrafo), única associação voltada aos profissionais de farmácia em oncologia do país. Em 2007, em parceria com a Anvisa, publicaram o guia de reações adversas em oncologia, um importante instrumento para orientar o processo de notificação e consolidação de registros que contribua para a geração de dados sobre EAM na oncologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA, 2011).

Também na SVS/MS, no departamento de vigilância, prevenção e controle das IST do HIV/AIDS e das hepatites virais, foram identificadas algumas ações pontuais em Farmacovigilância. Em 2017, através do ofício circular nº 73/2017-DIAHV direcionado às coordenações estaduais e coordenações municipais de IST/HIV-Aids do Rio de Janeiro e São Paulo, alertava-se sobre o monitoramento dos eventos adversos do medicamento antirretroviral Dolutegravir (DTG) de 50 mg. Dois anos após, em 2019, é lançado por parte da DIAHV/SVS o manual de Farmacovigilância do Dolutegravir, com as instruções de

operações do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE., 2019). Observa-se que, apesar da gerência de Farmacovigilância da Anvisa ser o órgão responsável pela Farmacovigilância no país, em nenhum desses documentos foi citado a Anvisa ou mesmo o CNMM. O que representa uma ação isolada do departamento DIAHV/SVS.

A OPAS vem desenvolvendo em vários países das Américas o fortalecimento da Farmacovigilância de malária. Em 2021, o Brasil foi o primeiro a implantar e concluir o projeto piloto chamado “Fortalecimento da Farmacovigilância e Adesão ao Tratamento da Malária na Região das Américas (VigilADMa)” na cidade de Manaus (AM), realizado em parceria com o Ministério da Saúde, a Anvisa, a Fundação de Vigilância em Saúde (FVS) do Amazonas e a Fundação de Medicina Tropical de Manaus e Secretaria Municipal de Saúde de Manaus. Esse projeto tem o objetivo de monitorar o composto 8-aminoquinolina, presente no antimalárico Primaquina. Esse composto causa efeitos adversos em quem tem deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), como hemólise grave e pode até levar à óbito (OPAS CONCLUI PROJETO PILOTO DE FARMACOVIGILÂNCIA DE MALÁRIA NO BRASIL - OPAS/OMS | ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, [s.d.]).

Portanto, como se pode ver, os programas de saúde pública, apesar de terem o elemento “medicamento” forte, poucos fazem o monitoramento da segurança desses produtos. Essa constatação indica que apesar dos programas serem bem estabelecidos e considerados essenciais para a saúde de qualquer país, a Farmacovigilância muitas vezes permanece incorretamente percebida, principalmente pelos países pobres, pois passa a ser vista como um serviço de luxo e, por consequência, eles não destinam recursos suficientes para investir em sistemas de monitoramento da eficácia e segurança dos seus medicamentos, já que os principais recursos são direcionados para reduzir a morbimortalidade pelas doenças-alvo do programa, relegando a Farmacovigilância a terceiros planos e desconsiderando-a como um componente da saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

Portanto, embora o relatório final da 1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (2003) tenha recomendado uma atenção farmacêutica a partir do princípio da equidade do SUS, os usuários que necessitam de maiores cuidados farmacoterapêuticos devem ser acompanhados por um profissional qualificado, a fim de resolver e prevenir aos reais e potenciais problemas relacionados aos medicamentos, em

especial nos programas de saúde, como: Tuberculose, Hanseníase, Hipertensão, Diabetes, DST/AIDS, Planejamento Familiar, Saúde da Criança e Saúde Mental. Verifica-se, então, que essa recomendação ainda não foi adotada, com exceção as pontuais experiências acima relatadas (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE CIÊNCIA, 2007).

Diante disso, afere-se que os implementadores das políticas de saúde desses programas muitas vezes não estão interessados no monitoramento dos EAM ou subestimam a importância das reações adversas para projetar a segurança dos medicamentos e garantir uma boa aderência ao tratamento. Em alguns casos, discutir essas atividades ou mesmo passar informações sobre esses possíveis EAM é percebido como impacto negativo sobre o programa, preferindo esconder ou minimizar esses riscos (WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

No entanto, mediante o atual cenário mundial da pandemia da Covid-19, surge uma grande oportunidade para aproximar a Farmacovigilância dos sistemas de saúde, afinal os profissionais de saúde, confrontados com as decisões de tratamento na ausência de dados de ensaios clínicos randomizados confiáveis, terão que usar os dados observacionais da vida real disponíveis sobre os benefícios e danos do tratamento. A revisão oportuna dos dados recebidos e a detecção de sinal em tempo real podem fornecer informações de segurança importantes para os profissionais de saúde (CHANDLER et al., 2020).

A integração da Farmacovigilância com a prática clínica dos programas de saúde, principalmente nos programas de assistência farmacêutica e nos de imunizações devido o atual cenário pandêmico, é uma oportunidade única e uma necessidade urgente em todo o mundo, em especial nos países de baixa renda. Posto que eles precisarão lidar com os mesmos desafios dos países ricos, mas com recursos muito mais limitados (CHANDLER, 2020; CHANDLER et al., 2020; SHRESTHA et al., 2021).

Portanto, inserir as ações de Farmacovigilância no programa de saúde pública deve ser visto como uma oportunidade importante para o conectar o serviço de saúde local a uma ampla rede nacional de sistema de Farmacovigilância e deve ser visto como um investimento obrigatório na saúde pública dos países (WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO, 2006).

## 2.6 Métodos de Vigilância e os Sistemas de Informação em Vigilância Sanitária e Farmacovigilância

### 2.6.1- Métodos de Vigilância em Farmacovigilância

É indiscutível que as RAM representam uma carga a mais na saúde individual e coletiva e uma fonte de ônus econômico adicional para os pacientes, seus prestadores de cuidados e os sistemas de saúde que os tratam. Também está claro que os Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), apesar de serem o padrão-ouro para avaliar a eficácia dos medicamentos, eles apresentam deficiências e não são suficientes para detectar e avaliar a frequência de RAM raras ou graves (HERDEIRO et al., 2012; SHARRAR; DIECK, 2013; SULTANA; CUTRONEO; TRIFIRÒ, 2013).

Por tais motivos é importante que os medicamentos sejam monitorados quando forem aprovados para o mercado. Isso consolida a vigilância pós-comercialização (Vigipós) e faz com utilizem as informações dos relatos espontâneos, estudos retrospectivos de bancos de dados com períodos longos de monitoramentos e buscas ativas de RAM. A Vigipós, revela-se, então, com extrema importância, já que dessa forma o medicamento será utilizado nas condições reais de uso e numa população maior e heterogênea e é nessa fase que geralmente são identificadas a maioria das RAM raras e graves (HERDEIRO et al., 2012; LASSER et al., 2002).

Portanto, a vigilância sobre a ocorrência de possíveis EAM em todos os níveis assistenciais, incluindo hospitais, é importante para avaliar a relação risco/benefício do uso de medicamentos, principalmente em crianças e idosos (FABRETTI et al., 2018).

Se voltarmos um pouco a explicação da palavra vigilância, veremos que ela remete ao verbo vigiar, do latim *vigilare*, e, de acordo com o dicionário Aurélio da Língua Portuguesa, significa observar atentamente, estar atento, estar de sentinela, estar alerta. A ‘vigilância’ está historicamente relacionada aos conceitos de saúde e doença presentes em cada época e lugar, às práticas de atenção aos doentes e aos mecanismos adotados para tentar impedir a disseminação das doenças (VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2011).

Depois de 1950, o conceito de vigilância passa a ter um sentido mais amplo. Elas saem da “observação sistemática de doentes e seus contatos” para “um acompanhamento sistemático de eventos adversos à saúde na comunidade”. Evoluem da vigilância das pessoas e das doenças para a de riscos à saúde. Neste conceito é perfeitamente cabível a vigilância dos

medicamentos (SETA; REIS; PEPE, 2011; TEIXEIRA et al., 2018; VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2011).

Portanto, a vigilância é entendida como a observação sistemática e contínua da frequência, da distribuição e dos determinantes dos eventos de saúde e suas tendências na população. Inclui, também, a análise, interpretação e retroalimentação de dados coletados de forma sistemática, em geral utilizando métodos que se distinguem por seu aspecto prático, uniformidade e rapidez, mais do que por sua precisão e nível de cobertura (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE- OPAS/BR, 2010).

Os dois principais métodos de vigilância utilizados no campo da saúde são: vigilância passiva e a vigilância ativa. Alguns autores incluem também a vigilância sentinela, que tanto pode ser utilizada como método ativo ou como vigilância passiva, sendo, portanto, considerado um método misto.

No método passivo, a notificação espontânea é especialmente útil para identificar sinais de EAM relativamente raros, graves e inesperados e eles são a base da Farmacovigilância, que formam bancos de dados de notificações espontâneas, como o Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) nos Estados Unidos, *EudraVigilance* na União Europeia (UE) e, atualmente, o *VigiMed* no Brasil, no entanto esse método possui algumas limitações, já comentada anteriormente, que é a subnotificação. (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

A fim de superar o desafio da subnotificação de EAM, gestores de sistemas de Farmacovigilância cada vez mais utilizam os métodos de vigilância ativa de EAM como complementar ao método passivo, principalmente nesse panorama pandêmico da Covid-19, que diversas agências reguladoras já se manifestaram tanto sobre a preocupação em subnotificação, como pela notificação tardia dos EAM dos produtos utilizados no combate ao Coronavírus.

Os métodos ativos, buscam identificar suspeitas de eventos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos, proporcionando uma maior sensibilidade na identificação, confirmação, caracterização e quantificação de possíveis riscos de EAM. Esse método permite executar uma vigilância tanto na monitorização de pacientes tratados com um determinado medicamento quanto nas reações adversas ou nos subgrupos da população (mulheres grávidas, neonatos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou hepática etc.), bem

como em grandes bancos de dados que contêm informações em saúde ou um grupo específicos de medicamentos que fazem parte de um programa de gerenciamento de risco (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020c).

Os métodos ativos comumente utilizados para a identificação de EAM são: o seguimento farmacoterapêutico, a revisão retrospectiva ou prospectiva de prontuários. Embora esses métodos ativos demonstrem altas taxas de detecção de EAM, eles são manuais, necessitam de profissionais experientes e o seu custo torna impraticável o monitoramento contínuo desses eventos em hospitais (HWANG et al., 2008). No entanto, a utilização de rastreadores para guiar a revisão tem ganhado notoriedade na prática dos serviços de Farmacovigilância, pois são capazes de detectar um número maior de reações em um menor tempo (LOPES A. ARTHUR., CABRAL P. LEANDRO., 2013; ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013).

Como alternativa aos métodos manuais, cada vez mais utiliza-se os métodos baseados em aprendizado de máquina, que são abordagens baseadas em dados que podem apoiar a descoberta e a exploração de padrões estatísticos a partir de grandes quantidades de dados, descritas por múltiplas variáveis e que vem apresentando robustez frente a erros aleatórios (ZHAO et al., 2015).

Esses métodos, que têm a ajuda computacional, suportam bem as áreas onde é necessário analisar grandes quantidades de dados, como a bioinformática, tornando-se uma técnica fundamental, principalmente na análise de "big data" (ZHAO et al., 2015). No caso do monitoramento de segurança de medicamentos pós-comercialização, em que o processo de descoberta geralmente depende de amostras grandes, algoritmos computacionais de detecção de sinal foram desenvolvidos com a finalidade de detectar sinais de potenciais EAM (HAUBEN et al., 2005; ZHAO et al., 2015).

Portanto, avaliações de bancos de dados espontâneos, combinados com estudos observacionais em tempo real usando big data de reclamações de seguros, registros eletrônicos de saúde e grandes bancos de dados de morbidades e mortalidades podem permitir a geração de sinais de segurança em Farmacovigilância mais eficiente para explorar quaisquer problemas de segurança de medicamentos que surjam (CHANDLER et al., 2020).

Dentre os métodos ativos que podem ser utilizados os recursos computacionais, está o rastreamento de EAM utilizando os códigos da CID-10. Esse método parece ser

razoável, pois diversos setores da saúde utilizam esses códigos para padronizar e registrar os diagnósticos das doenças e outros problemas de saúde identificados em suas instituições. Essas informações ficam disponíveis à baixo custo em muitos serviços de saúde, podendo muito bem ser utilizados para estimar a carga de EAM, como já foram utilizadas em diversos outros países (DURRIEU et al., 2014; HOHL et al., 2014; PATEL et al., 2007) e, mais recentemente, no Brasil (MARTINS et al., 2018; MOTA et al., 2012; ROZENFELD, 2007b).

Embora todas essas abordagens que podem ser utilizadas nos bancos de dados sejam inerentemente exploratórias ou geradoras de hipóteses, elas podem fornecer *insights* sobre os sinais de segurança e padrões de eventos adversos relatados para um determinado produto, em relação a outros da mesma classe ou de todos os outros produtos, colaborando assim para a redução da subnotificação de EAM nos sistemas de Farmacovigilância (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2005; HARPAZ et al., 2013; UPPSALA MONITORING CENTRE- UMC, 2012).

### ***2.6.2 – Sistemas de Informações em Vigilância Sanitária***

A informação é fundamental para a alimentação de processos racionais e contínuos dos sistemas de informações, favorecendo ao gestor para a tomada de decisão. Até a década de 70, boa parte dos principais indicadores de saúde da população brasileira era obtida por métodos indiretos por meio de estimativas baseadas em dados censitários e pesquisas amostrais. Com exceção a alguns estados das regiões Sudeste e Sul, poucas unidades da federação possuíam sistemas de informação e as informações sobre o perfil epidemiológico eram obtidas por meio de estimativas, que restringiam-se, no geral, a fornecer indicadores desagregados por Regiões, Estados, ou regiões metropolitanas (ALMEIDA; ALENCAR, 2000).

Na área da Saúde existem muitos dados capazes de gerar informações de interesse para o gestor e para a população e que podem ser acessados de maneira simples e objetiva. Quando eles são tratados adequadamente, podem permitir a extração de informações importantes para um melhor conhecimento e realizar uma intervenção positiva nos aspectos deficitários de várias áreas, como saúde, segurança, entre outras (LIMA, 2016).

O avanço da tecnologia computacional na década de 80 facilitou a expansão dos sistemas de informações. No início dos anos 90, o Ministério da Saúde e Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (ABRASCO), realizou um amplo diagnóstico

dos sistemas de informação em saúde de abrangência nacional e definiram as principais diretrizes para a superação dos problemas encontrados, tais como: a) falta de uma maior padronização e normatização e de documentação dos sistemas; b) dificuldades de compatibilizar as informações; c) dificuldade de acesso às informações (ALMEIDA; ALENCAR, 2000).

Com a ampla disseminação do uso da microinformática, que agilizou a produção e disseminação da informação em saúde, associado ao movimento de descentralização da gestão em saúde no SUS, que estendeu o processo de tomada de decisão em saúde a todos os níveis da sociedade, iniciou-se uma intensa discussão sobre a necessidade também de descentralizar a produção da informação, pois para a tomada de decisão local, gestores e profissionais de saúde e a população necessitavam expandir seu conhecimento por meio da busca, coleta e análise de informação (ALMEIDA; ALENCAR, 2000; PATRIOTA, 2009).

No transcorrer dos anos 90, várias atividades para o fortalecimento dos Sistemas em Informação em Saúde (SIS) foram desenvolvidas, em especial para os sistemas direcionados à vigilância epidemiológica e aos dados vitais em saúde, como o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e o de Nascidos Vivos (SINASC). Em 1996, o Ministério da Saúde em conjunto com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), criou a RIPSa (Rede Integrada de Informações para Saúde) definindo os indicadores básicos de saúde do país e constituindo-se em um fórum técnico das diversas agências produtoras de informações de saúde e usuários informações (ALMEIDA; ALENCAR, 2000).

Ao contrário da rápida evolução dos SIS direcionadas à vigilância epidemiológica (SIM, SINASC, SINAN, SIAB) e à assistência à saúde (SIH, SIA) nos últimos 30 anos, na vigilância sanitária esse processo se deu de uma forma lenta, apesar do grande volume de informações produzidas e o conhecimento gerado no processo de regulação. Antes da discussão propriamente dita sobre a evolução dos SIS em Farmacovigilância é necessário apresentar um breve contexto histórico sobre os SIS em Vigilância sanitária.

Com a criação da Anvisa, surgiu a necessidade de reavaliar os sistemas de informações herdados da antiga SNVS e planejar as estratégias de desenvolvimento e implementação dos novos sistemas pra VISA, em especial a criação de sistema corporativos. Foi quando em 2001, surgiram novos sistemas direcionados as funções típicas de regulação sanitária, como o “Sistema de Produtos e Serviços sob a Vigilância Sanitária (Datavisa), o sistema de peticionamento eletrônico, o Sistema Nacional de Informação em Vigilância

Sanitária – Sinavisa e a criação de um banco de dados de Legislação em VISA- Visalegis (GAMARSKI; MOTA, 2010).

O Datavisa agregou os diversos bancos de dados existente da extinta SNVS, relacionados ao registro de produtos, em um único banco e que teria como grande novidade o acesso restrito aos coordenadores de visa estadual previamente cadastrados através de uma ferramenta de consulta *online* direcionadas às informações sobre os processos, produtos e empresas submetidos à regulação sanitária. Esse sistema reunia as informações sobre o cadastro de produtos e empresas, com controle na tramitação e arquivamento de documentos na Anvisa na Agência (DATAVISA - ANVISA, [s.d.]).

O sistema de peticionamento eletrônico foi iniciado em 2003 e possibilitou a empresa a formalizar seus pedidos junto à Anvisa e obter informações a partir do preenchimento de formulários específicos. Ele permite, por exemplo, que seja gerada a Guia de Recolhimento da União, a GRU, para pagamento da Taxa de Fiscalização em Vigilância Sanitária (TFVS). Esse sistema propiciou uma nova forma do controle de arrecadação e do controle de protocolização de documentos (GAMARSKI; MOTA, 2010).

A Portaria Nº. 2.473/2003 estabeleceu as normas para a programação pactuada das ações de VISA no SUS e definiu as obrigações referentes aos sistemas de informação nas três esferas. Coube ao governo federal a gestão do Sistema Nacional de Informação em Vigilância Sanitária (Sinavisa), que compreendia as informações técnicas e gerenciais produzidas pelas áreas da Anvisa, enquanto aos governos estaduais e municipais, a implantação, gestão e atualização do Sinavisa. A ideia original do Sinavisa foi derivada da Vigilância Sanitária de Goiás e foi o ponto de partida para o desenvolvimento do sistema nacional. A Anvisa proveu o *hardware* e *software* necessário às Vigilâncias Sanitárias Estaduais, assim como um *link* de comunicação com Brasília para que todos os Estados pudessem utilizar o Sinavisa (GAMARSKI; MOTA, 2010).

O objetivo do Sinavisa era dotar a Vigilância Sanitária de ferramentas gerenciais e operacionais capazes de agilizar registros, análises e, sobretudo auxiliar a instituição no planejamento e execução de ações, tanto para o corpo técnico quanto para gestão de VISA. Inicialmente o sistema utilizava a tecnologia SQL SERVER 2000 como banco de dados e a tecnologia ASP (*Active Server Pages*) como ambiente de programação, possibilitando a comunicação através da internet entre os níveis Centrais, Regionais e Municipais (ESTADO DO GOIÁS/SECRETARIA DE SAÚDE DO GOIÁS, 2002).

No início o Sinavisa funcionou de forma irregular, com baixa adesão entre os estados e não havia nenhuma rotina estabelecida de intercâmbio de dados entre os usuários do sistema e a Anvisa. Naquele momento existiam diversas versões do sistema em utilização pelos estados, ambiente ideal para que os sistemas não interagissem como idealizado na sua concepção. Para resolver esse problema, no segundo semestre de 2004, a Anvisa, resolve assumir o desenvolvimento do sistema, no intuito de formar uma base única. Os módulos de informações prioritário do sistema foram: Cadastro, Inspeção, Termo de Ajustes de Metas (TAM) e Sistema de Produtos Dispensados de Registro (Prodir) (GAMARSKI; MOTA, 2010).

Várias tentativas foram realizadas para difundir o uso do Sinavisa nos Estados e Municípios, com capacitações regionais para usuários e administradores do sistema, no entanto, não obteve a adesão em todos os entes da federação. Em 2015 o Sinavisa estava presente em pouco mais de 1,4 mil municípios ( $\pm 25\%$ ) do Brasil (SINAVISA - ANVISA, [s.d.]).

Esse sistema teve apoio durante a gestão da diretora Maria Cecília Martins Brito, que tinha sido a gestora desse sistema em Goiás. Após a sua saída, pouca atenção foi dada ao sistema na agência, e as atividades relativas ao sistema foram descontinuadas. Atualmente alguns estados e municípios, ainda continuam a usar esse sistema nas ações de VISA.

Em Minas Gerais, no período de 2011 a 2015 a Superintendência de Vigilância Sanitária estadual, por meio do Projeto de Fortalecimento da Vigilância em Saúde, implantou nas 28 regionais do estado, o Sistema Integrado de Gestão da Vigilância Sanitária – SIGVISA. Inicialmente esse sistema informatizado foi implantado na VISA Estadual, mas com a possibilidade de expansão aos municípios. O SIGVISA permitiu a organização do processo de trabalho, como a atualização e manutenção dos cadastros de estabelecimentos, programação de inspeções, elaboração de relatórios de inspeção, entre outras funcionalidades<sup>6</sup>.

Como se pôde ver, os primeiros esforços para a organização dos sistemas de informações em Vigilância Sanitária se concentraram nas funções cartoriais de registros, o que dificulta o aprimoramento das complexas ações de Vigilância Sanitária. Talvez parte da constatação de que a área de VISA, se comparada com outras áreas da saúde, apresente menos produção científica, seja devido a ausência de sistemas de informações que suportem a

---

<sup>6</sup> <http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/?q=node/6577>

inserção dos conhecimentos produzidos na área, ficando esses, em sua grande maioria, registrados em editores de textos eletrônicos e ou arquivados dentro dos processos físicos (GAMARSKI; MOTA, 2010). É importante que os gestores de Vigilância sanitária saibam que dados inteligentes economizam tempo para tomadas de decisões importantes, que podem salvar vidas.

#### *2.6.2.1- Sistemas de Informação na Vigilância pós-Comercialização: A evolução dos sistemas de Informação em Farmacovigilância no Brasil.*

Um dos objetivos de um sistema de notificação de EAM é garantir que outras pessoas em risco de desenvolver algum dano à saúde com o uso de medicamentos sejam protegidas por medidas de regulação sanitária e de controle de saúde pública. Com o aumento do uso de medicamentos, muitas questões importantes de segurança também surgiram, ampliando a necessidade de um sistema para identificar e eliminar esses riscos associados aos medicamentos em tempo hábil. Para isso as ferramentas utilizadas em Farmacovigilância estão cada vez mais sofisticadas e projetadas para aumentar a probabilidade de detectar sinais de segurança antes e depois do registro do produto. Entre essas ferramentas destacam-se os sistemas informatizados de captação, análise e interpretação de dados de EAM (BREWSTER et al., 2008; WADHWA et al., 2021).

No Brasil, a primeira tentativa para criar um sistema de informatizado de Farmacovigilância foi em 1995, quando a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) formou uma comissão de técnicos com conhecimentos em Farmacoepidemiologia para desenhar o Sistema Nacional de Registro de Reações Adversas-SINARRA, que além dos EAM, esse sistema englobaria os eventos das áreas de alimentos e agrotóxicos. Por questões políticas internas do MS, a proposta de criação desse sistema não foi colocada em prática (ARRAIS, 1999; COELHO, 1998).

Três anos depois, São Paulo é o primeiro estado brasileiro a implantar a vigilância da pós-comercialização/pós-uso, com a instituição oficial do Programa Estadual de Redução de Iatrogenias – PERI – por meio da Resolução SS 72, em 1998, definindo o Centro de Vigilância Sanitária - CVS como órgão coordenador do programa. Em 2005 foi instituído o Núcleo de Farmacovigilância vinculado à Divisão Técnica de Produtos de Interesse à Saúde (DITEP) e foi desenvolvido um sistema informatizado para a notificação *on-line* de reações adversas a medicamentos, o primeiro no país. Posteriormente, caberia uma possível adaptação

desse sistema para as notificações de desvio de qualidade de medicamentos, chamado *Periweb* (SÃO PAULO, 2021).

No nível federal, uma das primeiras experiências com notificações voluntárias de EAM, deu-se com a implantação da Unidade de Farmacovigilância (UFARM), da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa, em 2000, através da página eletrônica da Anvisa. Essa notificação era realizada em formulários de notificação e recebido via *e-mail* na UFARM. Depois eram avaliadas e armazenadas, de forma manual, no banco de dados denominado BDFARM, que consistia em uma planilha eletrônica de Excel® (BALBINO; DIAS, 2010; MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018; SÃO PAULO, SECRETARIA DE SAÚDE, COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS, 2005).

Enquanto a UFARM não apresentava um sistema informatizado de coleta e processamento das notificações de EAM, os relatos de casos também poderiam ser enviados para Anvisa via correios, ou mesmo por denúncias encaminhadas à ouvidoria da Agência e eram armazenadas, também de forma manual, no banco de dados denominado Sistema de Farmacovigilância (Sisfarmaco) (BALBINO; DIAS, 2010; MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

Com a implantação do Projeto Hospitais Sentinelas na Anvisa, em maio de 2003, o órgão passou a ter o seu primeiro sistema de informações informatizado, denominado SINEPS. Ele teria o objetivo de gerenciar as notificações de desvios da qualidade e eventos adversos da rede sentinela e de proceder investigação e resolução dos casos notificados de medicamentos (Farmacovigilância), produtos para saúde (Tecnovigilância) e sangue (Hemovigilância), de forma compartilhada e *on-line* com as vigilâncias sanitárias locais (sistema *workflow*) (MELCHIOR, 2020).

Em novembro de 2004 foi iniciada na Anvisa a discussão sobre a necessidade de reformular e unificar os diversos modos de recebimento de notificações (ou reclamações) pós-registro de produtos, já que os sistemas informatizados existentes na agência não abrangiam adequadamente essas demandas. Com o crescimento, cada vez mais, de produtos farmacêuticos importados ou não, no mercado nacional, era imperativo o compartilhamento de informações de segurança desses produtos, já que eles circulavam e eram utilizados em todo o país. O resultado dessas discussões foi o desenvolvimento do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) (GAMARSKI; MOTA, 2010).

No final de 2006 a Anvisa lançou oficialmente, via *web*, o Notivisa. Inicialmente esse sistema só abrangeu as áreas de Tecnovigilância, Hemovigilância, Queixas Técnicas de Medicamentos, Vacinas e outros imunobiológicos, Cosméticos, Vigilância de Saneantes. Por decisão gerencial, o módulo de eventos adversos de medicamentos não foi desenvolvido juntamente com os demais. Com alegações sobre a complexidade do sistema de Farmacovigilância, o módulo foi desenvolvido em parceria da Anvisa com a Pfizer, sendo entregue à Anvisa em 04 de março de 2008, 15 meses depois do Notivisa em funcionamento (COFFITO PARTICIPA DO LANÇAMENTO DE SISTEMA SOBRE PRODUTOS PARA A SAÚDE, [s.d.]).

O Módulo de Farmacovigilância era bastante extenso e com uma aparência física muito diferente dos demais, inclusive com diferente sistema gerenciador de banco de dados. Enquanto nos módulos elaborados sob comando da Gerência-Geral de Tecnologia da Informação (GGTIN) da Anvisa era possível uma maior facilidade de manipulação dos dados, como a exportação do banco de forma integral, no banco de Farmacovigilância desenvolvido em parceria com a Pfizer, essa ação não era permitida com a mesma simplicidade.

O módulo de Farmacovigilância no Notivisa tratava-se de um formulário eletrônico de notificação com cinco divisórias de blocos de informações, com seus respectivos campos de entrada da informação, a saber: 1) informações gerais sobre o evento adverso; 2) sobre os medicamentos e a empresa; 3) informações sobre o paciente ou usuário; 4) outras informações e 5) pendências identificadas na notificação (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008).

Em um estudo feito por Mota *et al* (2020), ao analisar o desempenho do módulo de EAM do Notivisa e avaliar oito atributos previstos em diretrizes para avaliação de sistemas de vigilância da saúde pública, os autores consideraram que somente dois atributos foram satisfatórios (validade e erro preditivo positivo) e deficitário para os demais seis (simplicidade, aceitabilidade, representatividade, completude, consistência e oportunidade).

Observa-se que dentre os seis atributos deficitários, a simplicidade (que representa a facilidade em realizar notificações de EAM,) explica, pelo menos em partes, a subnotificação encontrada pelo mesmo autor no seu estudo do Notivisa (MOTA; VIGO; DE SOUZA KUCHENBECKER, 2019). A ausência da simplicidade na utilização do sistema impede o ato natural de notificar e dificulta a aceitabilidade dele por parte dos notificadores,

isso faz com que as questões mais complexas não sejam respondidas, deixando diversas variáveis em branco e impedindo a completude e consistência do sistema.

O parâmetro da qualidade “Oportunidade” reflete a agilidade do sistema em cumprir com suas etapas do processo de vigilância em tempos oportunos definidos. Nesse parâmetro, também o Notivisa não teve um bom desempenho, pois apresentava dificuldade de obtenção de dados atualizados e oportunos sobre os EAM. A falta de oportunidade do sistema dificultava a tomada de decisões, fazendo com que aumentasse a probabilidade das ações de prevenção e controle, por meio de medidas sanitárias, não fossem implementadas no momento mais adequado (MOTA; VIGO; DE SOUZA KUCHENBECKER, 2019).

Não há o que duvidar sobre o avanço que o Sistema Notivisa representou para a Farmacovigilância no Brasil. Ele proporciona, mesmo com limitações, o registro rápido e fácil das notificações, pois antes de seu surgimento, o registro e armazenamento dos dados eram efetuados em planilhas eletrônicas de Excel, com grandes riscos de perdas de informações. Atrelado ao fato que muito raramente esses dados eram utilizados para a produção científica, fato que cresceu de forma positiva após o uso do Notivisa, pois, mesmo com grandes dificuldades, permitia a extração dos dados nas três esferas de governo (local, estadual e federal).

No entanto, com a evolução das novas tecnologias de sistemas de informações *online* e a constante necessidade de estabilizar o Notivisa para as operações básicas, com constantes manutenções que o sistema requeria, aliada a incapacidade de importar séries de dados ou exportar o banco de dados para análise, surgiu a necessidade de substituir esse sistema por outros mais modernos e que apresentasse ferramentas analíticas mais práticas e rápidas (VOGLER et al., 2020).

Essa oportunidade de mudança do sistema de Farmacovigilância foi acelerada quando o Brasil, como membro do Programa da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos (PIDM/OMS), desde 2001, passou a ter obrigação de enviar notificações de suspeitas de RAM ao VigiBase em um formato compatível com o padrão internacional para transmissão eletrônica de relatórios de estudos de caso individuais (ICSRs), ou seja, no formato E2B. Este formato é uma estrutura padronizada e contém todos os elementos de dados relevantes para avaliar os relatos de casos e o Notivisa não era compatível com o formato ICH E2B (VOGLER et al., 2020).

Mediante essas necessidades, depois de um longo período de negociação entre a diretoria da Anvisa e fornecedores de diferentes sistemas de informações, liderado pelo Escritório de Farmacovigilância da Anvisa (PVO), ficou decidido no início de 2018, a adoção do *VigiFlow* como sistema oficial de notificação dos ICSRs no Brasil. Inicialmente, esse sistema foi desenvolvido para a agência reguladora suíça, a *Swissmedic*. Hoje, ele é oferecido a centros nacionais em países de baixa e média renda para gerenciar dados de Farmacovigilância com baixo custo (VOGLER et al., 2020).

Para a escolha do novo sistema do SINAF, a Anvisa realizou uma análise sobre as suas necessidades e determinou que essa nova ferramenta deveria atender as diretrizes do ICH, ser de baixo custo, estabilizar o recebimento das notificações, ter características de um sistema amigável com os notificantes e possuir ferramentas analíticas para a detecção de sinais. Na avaliação efetuada por Vogler *et al.*, (2020), foi verificado que o *VigiFlow* atendia as maiorias de suas necessidades. Nessa análise foram identificadas também os desafios que esse novo sistema trará para o monitoramento da segurança dos medicamentos e as suas limitações de uso, que no Brasil conhecemos como *VigiMed*.

O *VigiFlow* é um sistema baseado na *web*, não necessita instalações locais, dispensando aos gestores dos sistemas dos países colaboradores a realização de *back-ups* ou manutenção. A exigência que o *VigiFlow* requer é a necessidade de um acesso de boa qualidade à Internet; como uma das desvantagens, ele não apresenta nenhuma funcionalidade *off-line* disponível. O acesso à Internet é criptografado e todos os dados armazenados no *VigiFlow* podem ser acessados apenas por usuários autorizados (UMC | SOBRE VIGIFLOW, [s.d.]).

Os desafios e as limitações, inicialmente, percebidas no *VigiFlow* pela equipe de Vogler *et al.*, (2020) eram que esse sistema não permitiria integração com sistemas locais das autoridades reguladoras nacionais, que por consequência impediria a utilização da base de dados da Anvisa de produtos autorizados e da base de dados dos atuais usuários do Notivisa. Além do sistema não ser personalizável, ou seja, os gestores brasileiros não conseguem fazer mudanças no sistema para adaptações locais.

No *VigiMed* inicialmente foi disponibilizado o Módulo Cidadão e Profissional de Saúde (*eReporting*) e o Módulo VISAS e Serviços de Saúde (*VigiFlow*). Por fim, em outubro de 2020, foi lançado o Módulo Empresa (*eReporting Industry*). O *VigiMed* Empresas é compatível com o padrão internacional harmonizado no Guia E2B do ICH, utiliza termos

padronização de acordo com o MedDRA e o WHODRUG (Dicionário de Medicamentos da OMS), permite a inclusão de informações adicionais em anexo, é uma plataforma estável e, não tem custos para os usuários<sup>7</sup>.

É compreensível os desafios e obstáculos que esse novo sistema terá pela frente, visto que o Brasil é um país com características continentais e com toda a complexidade da descentralização do seu sistema de saúde. Acrescenta-se a isso todo o processo de adaptabilidade que os profissionais de saúde terão que fazer ao migrar o seu hábito de usar o Notivisa para o *VigiFlow*.

Na era tecnológica, a boa condução da informação por parte dos gestores da saúde garante uma melhor tomada de decisão e melhor uso dos recursos e finanças (MARIN HF, 2013). Independente de todos os recursos positivos que o novo sistema apresenta em detrimento ao Notivisa, é necessário que as funcionalidades apresentadas pelo novo sistema sejam atrativas para os notificadores, e problemas ao serem identificados no sistema como a subnotificação ou o atraso do envio dos relatos de casos sejam mais bem gerenciados.

Nas ações de segurança de medicamentos, possuir sistemas de informações simples, capaz de captar notificações oportunas de eventos adversos e queixas técnicas dos medicamentos, é imprescindível para uma intervenção sanitária eficaz, principalmente porque o mercado dos medicamentos é globalizado e necessita de informações rápidas e oportunas para harmonizar as medidas de prevenção e combate. Cita-se como exemplos as suspeitas de medicamentos falsificados ou com problemas de qualidade, que podem trazer sérios danos à saúde do paciente/consumidor (IVAMA; HOFMEISTER; NORONHA, 2005).

Portanto, como em qualquer outra atividade do setor da saúde, a informação deve ser percebida como um redutor de incertezas, um instrumento para detectar focos prioritários, levando a um planejamento responsável e a execução de ações que condicionem a realidade às transformações necessárias (CERQUEIRA et al., 2019). Dessa forma, sistemas de informações em Farmacovigilância robustos e efetivos é um instrumento de apoio que possibilita o conhecimento do perfil farmacoepidemiológico da sociedade e subsidia as ações de regulatórias e o desenvolvimento das políticas públicas em saúde, contribuindo para a qualificação das ações dos sistemas de Farmacovigilância.

---

<sup>7</sup> <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/vigimed-empresas>

### 2.6.2.2 Potencial dos sistemas de informações hospitalar (SIH) e de mortalidade (SIM) para os sinais de segurança em Farmacovigilância

O uso de grandes volumes de dados, chamado de *big data*, é um elemento que tem contribuído para prever e compreender com mais detalhes os riscos à saúde pública e personalizar tratamentos para subpopulações mais específicas e homogêneas. O termo *big data* é definido como os conjuntos de dados massivos que são complicados e muito além da capacidade das ferramentas convencionais de análise para capturar, assimilar, armazenar e interpretar os dados em um tempo apreciável. *Big data* pode ser, ainda, caracterizada por três componentes principais: volume de dados (estruturados e não estruturados), variedade de dados (homogeneidade de dados) e velocidade de dados (ALHARTHI; KROTOV; BOWMAN, 2017).

A crescente incorporação da informática aos serviços de saúde favoreceu a agilidade na produção das informações e a disseminação/divulgação delas, por meio do acesso fácil, o que permite efetuar melhorias nas informações para a promoção e prevenção da saúde. A magnitude dessas informações é também de interesse epidemiológico e a disseminação e uso, certamente, contribuirão para aperfeiçoá-las. De certo há de se considerar que às limitações dificultam o seu uso em outras áreas de vigilância epidemiológica, seja ela relacionada com a coleta seja na codificação dos dados e no seu armazenamento, na necessidade de longos processos e cruzamentos de arquivos para a extração da informação ou nas dificuldades da divulgação. Isso sem levar em conta que uma parte deles são delimitados para fins administrativos (DE MATOS, GUACIRA CORRÊA; DELLAMORA, 2013; MONTEIRO, 2008).

Com o aumento da pressão pela transparência dos gastos públicos em saúde, tem aumentado a quantidade e variedade de dados que não eram possíveis anteriormente. Cria-se, então, uma demanda por novas formas de análise de dados complexos, conhecido como *data mining*. No Brasil, alguns exemplos de sucesso, usando essas análises, são as pesquisas em vigilância e previsão de riscos futuros, intervenções direcionadas e compreensão de doenças mais imediatas, como o uso da técnica de *linkage* dos bancos de dados mantidos pela Secretaria de Vigilância à saúde (SVS) do Ministério da Saúde, como o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), Sistema de Informações Hospitalar (SIH) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) (CHIAVEGATTO FILHO, 2015; DOLLEY, 2018).

Na vigilância de medicamentos, tem crescido o interesse no desenvolvimento de métodos e ferramentas capazes de superar os desafios dos tradicionais sistemas de Farmacovigilância e o uso de *big data* tem um lugar importante nessa área, devido aos crescentes volumes de informações médicas informatizadas e disponíveis na forma de registros eletrônicos de saúde, dados administrativos de internações hospitalares ou de reclamações de saúde, registros de monitoramento de doenças, óbitos e prescrições de medicamentos (TRIFIRÒ; SULTANA; BATE, 2018).

O crescente papel dos *big data* na Farmacovigilância inclui a detecção de sinais, comprovação e validação de sinais de segurança de medicamentos ou vacinas. Cada vez mais novas fontes de informação, como mídia social, são consideradas. Nesse contexto, a aplicação de algoritmos para a mineração de dados, tem despontado como promissores. Essas estratégias funcionam de forma complementar, auxiliando os profissionais de saúde na identificação de sinais de alerta dignos de investigação (KOUTKIAS; JAULENT, 2015; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2011; PEPE; NOVAES, 2020).

O Brasil possui grandes bases de dados nacionais, de dados vitais, de morbidade e de produção de serviços, de abrangência nacional, comparáveis as que existem em diversos países desenvolvidos, com uma produção anual de grande volume de dados, disponíveis via internet pelo Datasus/MS de forma gratuita e acessível, embora o percentual de aproveitamento ainda não é satisfatório quando considera-se a riqueza dessas informações para o planejamento e gestão da saúde pública (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009).

Dentre as grandes fontes de dados que são consideradas de interesse dos cientistas de Farmacovigilância, temos no Brasil dois grandes bancos de dados de saúde pública, alimentados pelos hospitais brasileiros, o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) que permitem estudos de baixo custo, com boa cobertura geográfica e informações sobre morbimortalidade da população brasileira. Estes bancos são utilizados em alguns estudos de farmacoepidemiologia, sendo demonstrada sua viabilidade como fonte de informações para a identificação de sinais de segurança em Farmacovigilância (HOHL et al., 2014; MARTINS et al., 2018; PÊGO et al., 2018; ROZENFELD, 2007b).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) deixa acessível, a qualquer usuário, as informações de todas as hospitalizações ocorridas em hospitais públicos ou conveniadas com

o SUS, de acordo com a determinação da Portaria MS nº 147, de 28 de fevereiro de 2012. Segundo dados do Datasus, em 2020 foram registradas no SIH, cerca de 11 milhões de internações hospitalares, por ano no País<sup>8</sup>. O que representa, aproximadamente, 70% a 80% do total das hospitalizações realizadas em todo o país. Esse percentual altera quando se trata das internações em grandes cidades (capitais ou municípios, polos de referências de serviços hospitalares) à medida que cresce o poder aquisitivo dos residentes (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009).

O SIH foi criado em 1991 com a intenção de substituir o Sistema de Assistência Médico-Hospitalar da Previdência Social (SAMHPS) em uso desde 1981. Ele operacionaliza o sistema de pagamentos das internações dos hospitais públicos e/ou conveniados ao SUS. Ao longo do tempo, esse sistema foi modificado e com isso houve melhorias significativas nas informações, colaborando para o conhecimento da situação de saúde da população que utiliza o SUS no Brasil e apresentando elementos importantes para o planejamento das ações de saúde (CERQUEIRA et al., 2019).

Apesar do SIH não ter sido criado sob a perspectiva de avaliar a assistência hospitalar, tem possibilitado a geração de informações importantes, através dos dados obtidos do instrumento de coleta, denominado Autorização de Internação Hospitalar (AIH) (CERQUEIRA et al., 2019).

Os resultados dos dados de morbidades – sejam eles explorados nas variáveis de diagnóstico principal (DIAG\_PRINC), diagnóstico secundário (DIAG\_SECUND) e diagnósticos secundários de 1 a 9 (DIAGSEC1 a DIASEC9) ou informações do perfil do paciente, permitem estudos importantes para o diagnóstico em saúde e elaboração do perfil epidemiológico com o intuito de formular políticas públicas para a melhoria da saúde da população (LOBATO; REICHENHEIM; COELI, 2008).

Portanto, o SIH, pela riqueza das informações sobre a saúde do paciente e a ampla cobertura que o sistema apresenta, torna-se um instrumento valioso para as ações de Vigilância Sanitária. Do mesmo modo, tem grande potencial para cada vez mais ser explorado, principalmente, para o conhecimento das internações derivadas do uso de bens e serviços sob Vigilância Sanitária, utilizando as informações para a construção de indicadores que possam medir e monitorar a situação sanitária do Brasil.

---

<sup>8</sup>Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>>. Acessado em: 15/12/2021

O Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM), desenvolvido pelo Ministério da Saúde, é resultado da unificação de mais de quarenta modelos de instrumentos utilizados ao longo dos anos para coletar dados sobre mortalidade no país. Possui variáveis que permitem, a partir da causa mortis atestada pelo médico, construir indicadores e processar análises epidemiológicas que contribuam para a eficiência da gestão em saúde. O SIM foi criado em 1975 com a publicação da Lei nº 6.259, de 30/10/1975, que instituiu o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica - SNVE e foi informatizado em 1979, com a finalidade de reunir dados quantitativos e qualitativos sobre óbitos ocorridos no Brasil (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009).

A alimentação desse sistema é obrigatória em todos os municípios do país e as informações que são armazenadas produzem indicadores que subsidiam os gestores, tornando-o, assim, uma importante ferramenta de gestão na área da saúde que subsidia a tomada de decisão em diversas áreas da vigilância e assistência à saúde. A nível federal, sua gestão é de responsabilidade da Secretaria de Vigilância à Saúde e nos níveis estaduais e municipais às suas respectivas secretarias de saúde (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/DATASUS, 2011; MORAIS; COSTA, 2017).

Diante aos seus objetivos de produzir informações epidemiológicas, o SIM possui um conjunto de variáveis capaz de identificar o perfil epidemiológico da mortalidade, com variáveis características de pessoas (Sexo, idade, raça/cor, escolaridade), tempo (data do óbito) e lugar (local do óbito, a unidade da federação da origem da informação). O sistema também possui um módulo disponível pela web, em que é possível o acesso a base de dados nacionais para registros e consultas de investigação, como óbitos infantis e neonatais e de gestantes e mulheres em idade fértil.

Assim como o SIH, o SIM utiliza a CID-10 para o registro das causas de óbitos e as variáveis que são preenchidas com esses códigos são: causa básica da morte (CAUSABAS), causa básica original (CAUSABAS\_O), linha A (LINHAA), linha B (LINHAB), linha C (LINHAC), linha D (LINHAD).

Apesar do SIM ser bastante utilizado em estudos em saúde pública, ainda existem muitas críticas a esse sistema devido à subnotificação, a omissão de dados no preenchimento, grande número de registros de mortes por causas desconhecidas, falta de integração e duplicidades de informações. No entanto, cada vez mais essas limitações são vencidas por

meio de capacitação e sensibilização da importância desse sistema como suporte à gestão, principalmente aos médicos e estudantes de medicina, para o correto preenchimento das Declarações de Óbitos – DO (LAURENTI; JORGE; GOTLIEB, 2009; MORAIS; COSTA, 2017; SANTOS; BOING, 2018).

Em um estudo realizado por Moraes & Costa, (2017), os autores avaliaram os indicadores de qualidade do SIM com profissionais e gestores e concluíram que esse sistema, não obstante a receber críticas sobre a qualidade do seu banco de dados, possuía funcionalidades que atendiam aos usuários, era efetivo à gestão, apresentava um desempenho adequado e uma interface robusta.

Nos últimos anos, as publicações científicas direcionadas a segurança dos medicamentos utilizando os bancos de dados do SIH e SIM tem aumentado no Brasil. Podemos dizer, então, considerando o potencial de informações desses sistemas, que tanto a produção científica nacional como a aplicação dessas estratégias nos serviços de Farmacovigilância no Brasil é muito tímida, até mesmo com as recomendações das GVP do FDA e EMA em realizar buscas ativas de sinais de segurança em outros sistemas de informações.

Os estímulos para que os técnicos de Farmacovigilância utilizassem as grandes bases de dados da saúde do MS, os métodos e o raciocínio epidemiológico foram muito incitados durante a gestão do Nuvig no período de 2005 a 2008, o que resultou no surgimento de uma nova competência da gerência de Farmacovigilância que era “a utilização dos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde para apoiar o diagnóstico epidemiológico de Farmacovigilância no País” (RESOLUÇÃO-RDC Nº 61, DE 3 DE FEVEREIRO DE 2016 - IMPRENSA NACIONAL, [s.d.]). A inclusão dessa competência na área foi inovadora, pois encorajava a gerência de Farmacovigilância a incorporar outros SIS do SUS, para auxiliar o diagnóstico farmacoepidemiológico do País.

Nesse período, foram efetuadas diversas oficinas de trabalho, regionais e nacional, coordenadas pelo Nuvig, inclusive com salas de aulas com computadores para o treinamento em utilização das grandes bases de dados de mortalidade e de internações nas ações da Vigipós (MELCHIOR, 2020). Foi identificado um conjunto mínimo de CID considerados como importantes para o monitoramento da Vigipós e com ajuda da ferramenta *Tabwin* do Ministério da Saúde, eram extraídos os casos suspeitos de eventos adversos de acordo com

cada área de interesse (Farmacovigilância, Tecnovigilância, Serviços de saúde, vigilância dos EA de Cosméticos e Saneantes).

Apesar da área de Farmacovigilância ter descrito em suas competências o uso de outras bases de dados em saúde, pouco se observou a efetividade dessa atividade. Depois de algumas mudanças de gestores, novos projetos foram surgindo e outros descontinuados. Quase três anos depois, novamente o regimento interno da Anvisa sofreu outras modificações e com a publicação da RDC n° 255/2018 é extinta das competências da GFARM a utilização dos diversos sistemas de informações do SUS para apoio complementar das ações de Farmacovigilância no País.

Entende-se que, para o enfrentamento adequado dos principais problemas e desafios postos aos profissionais e gestores do SUS, é fundamental contar com o conhecimento sobre a situação de saúde e de seus determinantes e condicionantes para uma melhor intervenção. No Brasil, o Sistema de Informação em Saúde (SIS) é composto por diferentes subsistemas que produzem uma enorme quantidade de dados referentes a atividades setoriais em saúde criando *big data* nacional e que são essenciais para identificar o perfil epidemiológico do país (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE., 2015).

O uso de diferentes informações em saúde potencializa a análise de situação de saúde. Isso faz com que o gestor de saúde de uma população possa identificar, de forma mais eficiente, as necessidades e prioridades em saúde, de modo a permitir a utilização das informações e do conhecimento produzido nas atividades de planejamento, definição de prioridades, alocação de recursos, avaliação dos programas implementados, e, retroalimentar os sistemas de atenção à saúde (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE., 2015).

Com a retirada dessa competência, fica evidente que os gestores da área desconheciam o potencial de informações que os subsistemas do SIS tinham para complementar o diagnóstico do perfil farmacoepidemiológico do país, em relação aos eventos adversos de medicamentos, ficando limitado somente ao sistema Notivisa.

## 2.7 O Ensino e Pesquisa da Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância.

*Há pessoas que desejam saber só por saber, e isso é curiosidade; outras, para alcançarem fama, e isso é vaidade; outras, para enriquecerem com a sua ciência, e isso é um negócio torpe; outras, para serem edificadas, e isso é prudência; outras, para edificarem os outros, e isso é caridade.*  
Santo Agostinho

A farmacoepidemiologia é o “estudo do uso e dos efeitos das drogas em um grande número de pessoas” (STROM; TUGWELL, 1990). Com a ocorrência de diversos problemas de segurança de medicamentos, em 1984, foi proposto uma nova disciplina que integrasse a epidemiologia e eventos relacionados às drogas (NWOKEJI et al., 2007).

Com o crescente interesse no campo, em 1985, em Minneapolis – EUA, ocorreu a 1ª Conferência Internacional em Farmacoepidemiologia e, em 1989, foi fundado a Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (ISPE), com o objetivo de trocar informações científicas e para o desenvolvimento de políticas, educação e defesa para o campo da farmacoepidemiologia, incluía áreas como Farmacovigilância, pesquisa de utilização de medicamentos, revisão comparativa da eficácia e gerenciamento de risco terapêutico (SOBRE PHARMACOEPIDEMIOLOGY-PHARMACOEPI.ORG - INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOEPIDEMIOLOGY, [s.d.]).

Os primeiros pesquisadores brasileiros a alertar sobre o risco relacionado ao uso de medicamentos foram Lacaz, Colbert e Teixeira. Eles são considerados pioneiros na universidade brasileira sobre o tema, ao introduzir, ainda na primeira metade da década de 70, os primeiros cursos de extensão de farmacoterapia com enfoque ao uso racional de medicamentos. Outra importante influência foi a vinda dos professores chilenos e espanhóis da área de farmacoepidemiologia ao Brasil. Eles entusiasmaram-se com alguns trabalhos nos hospitais universitários ao focar nas reações adversas a medicamentos, o que resultou em algumas teses de mestrados e doutorado, nas décadas de 70 e 80 (CASTRO, 1999).

Nesse período ainda havia no Brasil um afastamento do farmacêutico, do seu campo profissional, resultado ainda da legislação de 1931, que permitiu que o leigo assumisse a propriedade das farmácias no país. Os farmacêuticos ficaram limitados a assumir, apenas, a desprezível função de “responsável técnico”, sem a devida prestação do serviço farmacêutico. Indignado com essa situação, em 1966, Pouchet Campos, inicia uma série de discussão sobre novos rumos para o ensino farmacêutico (LORANDI, 2006).

Nos anos 70, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) defende a presença do farmacêutico na farmácia orientado para as questões de saúde pública, fazendo da farmácia um local de educação em saúde, onde o uso do medicamento deve, obrigatoriamente, passar por um crivo ético, acima de tudo. Em 1974, o CFF realizou uma análise do ensino farmacêutico e constatou que somente 4% dos alunos matriculados nas faculdades de Farmácia optavam pela formação em dispensação. O que deixava óbvio o pouco interesse pelo único âmbito privativo do farmacêutico, e a farmácia passava a ser reconhecida como um estabelecimento meramente comercial (LORANDI, 2006).

Para contra-atacar o pensamento hegemônico da farmácia como comércio, iniciou-se um movimento vigoroso, nacional e internacional, para a sua valorização, como exemplo a força do movimento farmacêutico na homeopatia, a atuação dos farmacêuticos nos hospitais, na vigilância sanitária de algumas cidades e no posicionamento político frente aos grandes temas da Saúde Pública (LORANDI, 2006).

Embalado no movimento de valorização do farmacêutico, nasceu em 1979 no Serviço de Farmácia do Hospital Universitário Onofre Lopes, na Universidade Federal do Rio Grande do Norte, o primeiro Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM). Esse centro tinha o objetivo de implementar e difundir o uso racional de medicamentos com informações confiáveis e isentas de interesses. Oito anos depois, em 1987, foi criado o Serviço de Informação sobre Medicamentos (SIM) do Hospital Universitário Antônio Pedro, na Universidade Federal Fluminense, em Niterói/RJ, este seria o marco inicial das informações prestadas aos profissionais de saúde e a população em geral sobre a segurança dos medicamentos no Brasil. Contudo, esses dois serviços tiveram pouco apoio institucional e não tiveram continuidade, encerrando suas atividades precocemente (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, 2020).

Entre os anos de 1985 e 1987, reconhecendo as dificuldades da política de vigilância sanitária de medicamentos vigente no País, a Dimed solicita apoio aos professores Juan Ramon Laporte e Gianni Tognoni, que em parceria com a Escola de Saúde Pública, no Rio de Janeiro resultou na tradução, pela pesquisadora Suely Rozenfeld, do livro *Epidemiologia do Medicamento*, de Laporte e Tognoni, que foi considerado inovador por ser o único livro escrito em Português sobre o assunto, na época (CASTRO, 1999).

O apoio ao uso racional de medicamentos cresceu nas universidades brasileiras, nos grupos de defesa do consumidor, nos centros de informação sobre drogas e associações de

profissionais de saúde, principalmente na década de 1990. No início dos anos 90, embalado pela oficina do professor Gianne Tognoni, em São Paulo para incentivar a formação de profissionais em Farmacoepidemiologia inicia-se uma grande produção científica sobre a segurança dos medicamentos nas universidades brasileiras (CASTRO, 1999).

No Ceará, com a necessidade de promover o uso racional de medicamentos, um núcleo de pesquisa e extensão criou em julho de 1990 o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) na Universidade Federal do Ceará (UFC). O GPUIM foi oficializado em 1995, através da resolução n.º 8 do conselho universitário da UFC. Esse núcleo objetivou a acessibilidade às informações sobre medicamento, de forma confiável e atualizada, especialmente aos profissionais de saúde (FRANCELINO, 2007).

Logo em seguida, em novembro do mesmo ano, em São Paulo, foi criada a Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobravime), que foi considerada como de extrema importância para o incentivo de estudos e investigações científicas sobre diferentes aspectos dos medicamentos. A Sobravime realizou quatro congressos, onde foram apresentados diversos trabalhos com foco em diversos aspectos da questão dos medicamentos. Essas e outras conquistas deram um grande passo nas atividades de Farmacovigilância no Brasil (CASTRO, 1999; FONTELES et al., 2009).

Cada vez mais a temática sobre o uso racional de medicamentos se fortalecia nas universidades, proporcionando um terreno fértil para discussões sobre a política de segurança de medicamentos no Brasil. A parceria entre o Conselho Federal de Farmácia e a OPAS possibilitou a elaboração do “Projeto para implantação de uma Rede Nacional de Centros de informação sobre Medicamentos”, nascendo assim o Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim), que começou suas atividades efetivamente em 1994, mesmo ano em que foi criado na Universidade Federal do Ceará o CIM/UFC (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, 2020; CASTRO, 1999).

Desde então diversos CIM/SIM foram criados, possibilitando o surgimento de uma rede brasileira denominada Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Sismed), que teve em 1996 uma sucessão de encontros nacionais da rede CIM/SIM para consolidar esse sistema. Essas reuniões tinham como objetivo fortalecer o Sismed, trocar experiências, uniformizar procedimentos, estabelecer estratégias, buscar fontes de financiamento, realizar programas de pesquisa, executar atividades de educação continuada e produzir publicações sobre medicamentos, visando o seu uso racional (VIDOTTI et al., 2000).

Em novembro de 1996 foi realizado em Fortaleza, o I Seminário Brasileiro de Farmacoepidemiologia, promovido pelo GPUIM/UFC. Em abril de 1997, a OPAS promoveu uma reunião, na Argentina, intitulada *Guia para el establecimiento y funcionamiento de centros de Farmacovigilância en América Latina*, contribuindo para a aceleração do processo de implantação da Farmacovigilância no Brasil (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, 2020; CASTRO, 1999).

O GPUIM da UFC se especializou em estudos de fase IV ou de pós-comercialização e tem como principais atividades àquelas relacionadas à extensão, constituídas pelo CIM, Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE), Centro de Estudos em Atenção Farmacêutica (CEATENF) e Centro de Estudos e Apoio à Assistência Farmacêutica (CEAAF). Uma contribuição marcante do grupo deu-se através dos estudos com o Misoprostol, medicamento indicado para o tratamento de úlceras pépticas que, por conter propriedade abortiva, era utilizado de forma indiscriminada pela população para interrupção da gravidez. Em consequência dos resultados de pesquisa deste grupo, autoridades competentes passaram a regulamentar e restringir o uso do medicamento no país (COÊLHO et al., 1994).

As pesquisas do GPUIM ganharam destaque em âmbito internacional com a veiculação de uma reportagem no jornal *The New York Times* e a publicação de uma carta aos editores intitulada *Misoprostol and congenital malformations*, na renomada revista científica “*The Lancet*”. Portanto, o GPUIM é um dos grupos pioneiros no ensino e a prática da Farmacoepidemiologia, Farmacovigilância e Uso Racional de Medicamentos e liderou a formação do primeiro programa de pós-graduação em Farmácia Clínica do Brasil (A REGRA DA ANVISA QUE PROLONGA O SOFRIMENTO DE MULHERES | ATUALIDADE | EL PAÍS BRASIL, [s.d.]; GUZZO, 2021; SPERANCINI et al., 2012).

Outra pesquisa de destaque nacional efetuada pelo GPUIM foi o monitoramento do uso abusivo de medicamentos à base de benzidamina. Alertados por um farmacêutico de uma farmácia comercial sobre o aumento das vendas do medicamento Benflogin® (comprimido e solução) por carroceiros de produtos de reciclagens de Fortaleza (CE), o GPUIM realizou uma pesquisa de campo e foi constatado o abuso do fármaco. Os usuários, em sua maioria, eram jovens do sexo masculino, com idade acima dos dezoito anos (MOTA et al., 2010; SILVA; MELO; COELHO, 1997).

Em abril de 1997, sob a coordenação da Agência Reguladora de Medicamentos da Argentina (ANMAT), em parceria com a OPAS, ocorreu uma reunião no intuito de capacitar profissionais de saúde para implantar “Centros de Farmacovigilância” na América Latina, o que contribuiu para a aceleração do processo de implantação da farmacovigilância no Brasil e ao início de um projeto do CIM/UFMS para sensibilização de médicos pediatras para a Notificação de Reações Adversas a Medicamentos e Imunobiológicos em Menores de 12 Anos (CASTRO, 1999)

No início de 1997 a UFC, através do GPUIM e a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA-CE), celebrou um convênio para implantar um sistema de vigilância de RAM (Sistema de Farmacovigilância do Ceará - Sinface). A estratégia utilizada foi a ampla distribuição da ficha de notificação entre os profissionais de saúde e a implantação progressiva da Farmacovigilância em unidades hospitalares do SUS. Todo esse trabalho foi efetuado através das farmácias hospitalares, com a participação de estudantes do curso de Farmácia da UFC, com o objetivo de organizar, em cada hospital, uma comissão de Farmacovigilância, envolvendo, além de farmacêuticos, médicos e profissionais de enfermagem. Esse convênio é considerado um símbolo de conexão entre a Universidade e o serviço público de saúde do Ceará, caracterizando um exemplo de pesquisa translacional, em que o conhecimento científico acadêmico reduziu o distanciamento entre a universidade e o serviço público de saúde (COELHO, 1998).

Não há dúvidas de que a expansão da informação científica sobre a segurança de medicamentos pode ser atribuída à maior conscientização e interesse acadêmico nesse campo. Os centros universitários de farmácia têm desempenhado um papel importante por meio de ensino, capacitação, pesquisa, desenvolvimento de políticas, investigações clínicas, e dos serviços clínicos para o fortalecimento do uso racional e do monitoramento de EAM (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Cada vez mais o ensino da Farmacovigilância é implementado na prática de ensino, pesquisa e extensão universitária, devido à busca do conhecimento por profissionais de saúde de diversas áreas, como os que atuam no mercado regulador (como importados, laboratórios e indústrias farmacêuticas) e em serviços de saúde (hospitais, centros e unidades de saúde). Dessa forma, é possível capacitá-los para aplicar as ações em Farmacovigilância conforme as legislações vigentes para detectar, avaliar, compreender e prevenir os eventos

adversos ou qualquer problema relacionado aos medicamentos (VARALLO; PLANETA; MASTROIANNI, 2017).

O desenvolvimento das discussões sobre o uso racional de medicamentos e a inserção da farmacoepidemiologia e Farmacovigilância como disciplina não teria ocorrido sem os esforços colaboradores da universidade ao redor do mundo e da própria indústria farmacêutica que necessitava cada vez mais de profissionais bem capacitados para aplicar os métodos farmacoepidemiológicos para estimar os danos associados aos medicamentos durante sua comercialização (MOSCOU; KOHLER; MAGAHAN, 2016; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

No Brasil, durante o V Congresso em Saúde Coletiva que ocorreu no ano de 2000, em Salvador- Ba, ocorreu uma oficina de trabalho com uma rica discussão sobre a formação dos Recursos Humanos para a Vigilância Sanitária. Nesse mesmo ano, os diretores da Anvisa demandaram para as universidades, estímulos para a criação de cursos para a formação de pessoal especializado<sup>9</sup>. As preocupações com a formação profissional em vigilância sanitária e com a produção de conhecimentos por meio da pesquisa científica e do desenvolvimento tecnológico tiveram presente desde a criação da ANVISA. No ano seguinte, embalado pela 1ª Conferência Nacional de Vigilância Sanitária, a Abrasco cria o Grupo temático de Vigilância Sanitária (GTVISA) (GT VIGILÂNCIA SANITÁRIA - GT VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

Em 2002, em São Paulo, aconteceu o 1.º Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária (SIMBRAVISA). Nele foi perceptível que as relações estabelecidas pela ANVISA com a comunidade acadêmica e científica da área estavam em bom caminho, sendo constatado o interesse pela consolidação dos Centros Colaboradores em Vigilância Sanitária durante o Painel realizado “Desafios e Possibilidades dos CECOVISAS”. Inicialmente estava em discussão com USP e a UFBA, no entanto, a proposta era iniciar o projeto com no mínimo, 5 centros, depois entraram os centros colaboradores da ENSP-Fiocruz e o NESCON-UFMG (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003a, 2003b).

Com vistas a melhoria na formação do profissional de VISA e na necessidade de aprofundar as relações entre o saber (conhecimento científico), o saber-fazer (tecnologias aplicáveis) e o saber-ser (parâmetro ético) em saúde pública, a Anvisa lançou o convênio para

---

<sup>9</sup><https://www.youtube.com/watch?v=Qhpo-8H5goI&t=1355s>

constituir Centros de Colaboração em Vigilância Sanitária (CECOVISA). Esse convênio tinha o objetivo de inserir a vigilância sanitária nas universidades, fomentando a reflexão e a produção do conhecimento nessa área, considerada, até então, um campo de práticas (GOMES, 2009).

Baseado nas necessidades do SNVS, o convênio CECOVISA foi desenvolvido em três eixos estruturantes: a) Ensino, através da Formação e capacitação de Recursos Humanos; b) Pesquisa e desenvolvimento em VISA (Pesquisa); e c) disseminação do conhecimento, através de assessorias, consultorias e produções culturais em VISA, com realizações de eventos, desenvolvimento de ações na área da informação e comunicação em Vigilância Sanitária, incluindo a produção de material didático-pedagógico. (QUEM SOMOS | CECOVISA, [s.d.]).

A formação desses centros aconteceu nos núcleos de pesquisas universitárias, como o Instituto de Saúde Coletiva da Bahia (ISC) da Universidade Federal da Bahia, a Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) e a Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (Ensp/Fiocruz) e o NESCON-UFMG. Segundo Ediná Costa (2021)<sup>10</sup> Nesse período a gestão da Anvisa mantinha um diálogo intenso com a sociedade e demais instancias do SNVS, sendo observado nitidamente uma gestão participativa, com criação de câmaras técnicas, câmaras setoriais, inclusive uma câmara de ensino e pesquisa, com criação de pós-graduações em vigilância sanitária no INCQS.

Dentre as atividades de pesquisa e ensino desenvolvidas pelo centro colaborador (CECOVISA) da ENSP/Fiocruz, estavam os estudos sobre a segurança de medicamentos (Antimoniato de Meglumina), pesquisas e seminário internacional sobre eventos adversos, formação de uma rede para descentralização do ensino da VISA e cursos de Especialização em VISA, dentro do projeto 'Ensp em Movimento', além da mostra cultural 'Vigilância Sanitária e Cidadania' e diversos boletins em vigilância sanitária.

No meio dessas discussões da parceria entre VISA e as universidades brasileiras, aconteceu em 2004, a 12ª Conferência Nacional de Saúde, que identificou a pesquisa como insumo estratégico no processo de aumento da equidade no cuidado à saúde da população e definiu como diretriz a elaboração, implementação e acompanhamento da Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde, que favoreceu ainda mais a parceria VISA/Academia.

---

<sup>10</sup> <https://www.youtube.com/watch?v=Qhpo-8H5goI&t=1355s>

Com a identificação de lacunas na produção de conhecimentos e na formação de recursos humanos, a 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, em 2005, apontou como prioritárias as linhas temáticas de financiamento de pesquisa para diversas áreas da farmácia, dentre elas, os estudos de utilização de medicamentos e farmacoepidemiologia; a Farmacovigilância; o uso racional e educação em saúde (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE CIÊNCIA, 2007).

Dois anos depois, em 2006, o Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) promoveu em Brasília, o 1º Fórum de Ensino e Pesquisa em Atenção Farmacêutica (AF), no Âmbito do SUS. Esse evento teve como objetivo promover o intercâmbio entre os pesquisadores universitários para formar uma rede nacional de investigação na área e discutir aspectos metodológicos relevantes para a avaliação do impacto da AF e a sua consolidação como prática, nas citadas áreas essenciais. Nesse fórum foram organizados grandes debates sobre o papel do ensino universitário na formação do farmacêutico para o SUS e as pesquisas como instrumento resolutivo para as necessidades da saúde pública (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE CIÊNCIA, 2007).

Em 2007 o CECOVisa da FSP/USP evoluiu e lançou a Cátedra Anvisa/USP de Vigilância Sanitária e ampliou as ações de pesquisa e de ensino desenvolvidas por diversas unidades da USP na área de vigilância Sanitária. Segundo a professora Sueli Gandolfi Dallari, a Cátedra irá permitir o desenvolvimento de pesquisas em vigilância sanitária que beneficiarão o país, além de formar profissionais para atuar na área<sup>11</sup>.

No ano seguinte, em agosto de 2008, o CECOVisa da Bahia (ISC/UFBA) planejou e coordenou, em Salvador, o seminário nacional sobre ensino e pesquisa em VISA no Brasil. O balanço das experiências apresentadas neste seminário confirmou um crescimento acelerado e uma produção relevante decorrente de pesquisas e cursos, deixando claro que as iniciativas como o GTVISA/ABRASCO, programa de pós-graduação do INCQS, CECOVisas e SIMBRAVIsas foram essenciais para sensibilizar os gestores e profissionais de VISA para a promoção de debates e discussão sobre a importância da parceria dos órgãos de VISA com a Pesquisa e do Ensino nas universidades (COSTA et al., 2008).

Com esse ambiente favorável do Ensino e pesquisa em vigilância sanitária nas universidades, foi criado na Anvisa em 2010, a Câmara Técnica de Pesquisa (Catepe) pela Portaria nº 1.385 de 2010. Essa Câmara tem como finalidade assessorar a Anvisa nas matérias

---

<sup>11</sup> <https://agencia.fapesp.br/usp-e-anvisa-lancam-catedra-sobre-vigilancia-sanitaria/8024/>

relativas à pesquisa e educação em Vigilância Sanitária para o SNVS e teve como seus primeiros membros titulares professores das universidades da Bahia, de Minas Gerais, Rio de Janeiro e da Fiocruz (CÂMARA TÉCNICA DE PESQUISA - ANVISA, [s.d.]).

Em 2012 a Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) reúne os esforços de ensino, pesquisa e extensão de docentes, desenvolve um projeto de pesquisa e que mais tarde, em 2015 foi expandido para projeto de extensão. Em 2017 esse projeto se transforma no Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos da Faculdade de Farmácia UFRJ (Observium). Esse observatório de medicamentos tem o objetivo de promover a divulgação da produção científica relevante e disponibilizar informações confiáveis e atualizadas sobre medicamentos, quanto à segurança e utilização, que são requisitos indispensáveis para garantir o uso racional de medicamentos (OBSERVÍUM, 2017).

As instituições de ensino podem contribuir e muito, quanto ao aspecto científico da produção de dados e registro dos trabalhos em farmacovigilância, no entanto, devem considerar a experiência do fazer dos profissionais de VISA, bem como no processo de formação, capacitação e atualização dos profissionais da área.

É inegável o que os incentivos do setor público possibilitaram as universidades nacionais na inclusão de algumas disciplinas nos cursos de saúde, como Farmácia, Medicina e Enfermagem. Contudo, o acesso as informações atualizadas e clinicamente relevantes sobre os medicamentos, ainda é insuficiente. Mesmo com todos os esforços do setor público de VISA, a Farmacovigilância, por si só, ainda, não está incorporada nas grades curriculares como disciplina dos cursos de graduação da área de saúde. A pesquisa e a capacitação em cursos de pós-graduação nessa área permanecem negligenciadas por muitas escolas de Ciências da Saúde e o tempo dedicado ao ensino de Farmacovigilância nas universidades é insuficiente (BARRETO, MARIANA; MONTAGNA, 2014; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005; SMITH; WEBLEY, 2013).

Alguns estudos brasileiros têm demonstrado que os profissionais de saúde saem das universidades com pouca formação em farmacologia, farmacoepidemiologia e/ou Farmacovigilância. Em um estudo realizado com os profissionais de enfermagem do Rio de Janeiro em 2009, identificou-se que apenas 14% desses profissionais disseram que foi durante a graduação universitária que ouviram falar sobre a temática de evento adverso (SILVA;

CUNHA; MOREIRA, 2011) Em um estudo sobre a prescrição de medicamentos de uso sistêmicos por odontólogos, 30% da amostra não considerava a farmacologia muito importante na sua vida profissional e 44,8% dos pesquisados consideraram insuficientes os seus conhecimentos nesta área (CASTILHO; PAIXÃO; PERINI, 1999).

Em uma revisão sistemática sobre as causas de subnotificação de eventos adversos, os profissionais relataram com frequência que parte da subnotificação é devido principalmente ao baixo conhecimento sobre os conceitos e processos relacionados à Farmacovigilância (VARALLO et al., 2014). Em outro estudo com profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros, 65,9% dos participantes revelaram que os ensinamentos acerca de EAM, adquiridos na universidade, foram insuficientes (PONCIANO, ÂNGELA MARIA DE SOUZA; CARVALHO, DIANA MAUL DE; SANTOS, 1998).

Embora tenha crescido o número de artigos sobre farmacoepidemiologia no Brasil, desde os anos 90, essas deficiências têm impactado a produção científica sobre o tema. A produção de conhecimento e a implementação de ações no campo da farmacoepidemiologia é incipiente e há uma discrepância quantitativa quando comparado aos realizados nos países da Europa e América do Norte. Esse resultado demonstra a necessidade de ações governamentais, políticas educacionais, sanitárias e capacitação dos profissionais de saúde direcionadas para a melhoria na segurança da utilização dos medicamentos, uma vez que estes estudos complementam as informações dos ensaios clínicos controlados no período pós comercialização (BALDONI, 2011; DE MATOS, GUACIRA CORRÊA; DELLAMORA, 2013).

No entanto, esse problema com o ensino universitário no tema “Farmacovigilância” não está restrito às universidades brasileiras e aos cursos de Farmácia. De um modo geral, tanto no nível nacional quanto no internacional, o ensino universitário de Farmacovigilância, na graduação e pós-graduação, tem merecido pouca atenção nos planos curriculares e tem sido pouco contemplado, o que eventualmente pode justificar o fraco envolvimento dos profissionais de saúde na notificação de suspeitas de reações adversas, situação descrita internacionalmente (PÊGO et al., 2018).

Pesquisadores do Reino Unido demonstraram que a quantidade de tempo dedicado ao ensino de Farmacovigilância na graduação e pós-graduação de farmácia é baixa. Em um inquérito transversal feito para obter dados relativos ao ensino da Farmacovigilância nas escolas de farmácia, foi confirmado que para 54% dos entrevistados o tempo dedicado ao

ensino dos alunos de farmácia sobre seu papel na Farmacovigilância foi de menos de 4 horas no curso de 4 anos e 38% gastaram entre 4 e 8 horas. Considerando a importância da notificação espontânea para segurança de medicamentos e a mudança no papel do farmacêutico, os pesquisadores ingleses sugeriram dedicar mais tempo à Farmacovigilância nos cursos de graduação em farmácia, para que os novos farmacêuticos ficassem mais informados sobre o importante papel que desempenham na segurança dos medicamentos (SMITH; WEBLEY, 2013).

Um outro estudo avaliou a extensão do ensino sobre o esquema do Cartão Amarelo do Comitê de Segurança de Medicina e reações adversas a medicamentos nas Escolas de Medicina e Farmácia do Reino Unido, por meio de um questionário auto aplicado aos diretores das universidades desses dois cursos. Nos cursos de farmácia, o conhecimento sobre o cartão amarelo foi maior (79%) do que nos de medicina (57%). Na metade das faculdades de medicina, os diretores entrevistados não achavam que os problemas atuais de Farmacovigilância seriam úteis para os seus alunos (COX et al., 2004).

Em um estudo do tipo Conhecimento, Atitudes e Práticas (CAP), feito com profissionais dentistas no Iran, cerca de 90% dos entrevistados afirmaram que o conhecimento sobre o processo, o objetivo e a importância de um sistema de Farmacovigilância não foram objetos de aprendizados na universidade (TALATTOF, 2015). Em um outro estudo, incluíram 151 faculdades de farmácia (privadas e públicas) de 22 países da liga árabe com o objetivo de avaliar a disponibilidade, extensão e tipo de currículo de ensino das disciplinas de farmacoeconomia, farmacoepidemiologia, Farmacovigilância, segurança do paciente nesses países. Os resultados apontaram que somente 22 faculdades (14,6%) ofereciam a disciplina de Farmacovigilância e 51 (33,8%) ofereciam a farmacoepidemiologia, evidenciando uma clara lacuna no ensino dessas disciplinas nos cursos de farmácia nos países árabes (ALGHAMDI; ALBALAWI; ALSHAMMARI, 2021).

Em Portugal são poucas as universidades com cursos de mestrado integrado às Ciências Farmacêuticas, Ciências Médicas, Enfermagem e outras, que ministram o ensino da Farmacovigilância na graduação. Correa-Nunes AM (1998) identificou que a formação e práticas em Portugal, dos profissionais de saúde, eram limitadas e essa dificuldade tornava-se crucial, uma vez que o sistema de Farmacovigilância depende fundamentalmente da atividade dos notificadores. Esses estudos reforçam a necessidade de uma maior sensibilização e

adequação do ensino universitário às áreas da saúde para disciplinas como farmacoepidemiologia e Farmacovigilância para os futuros profissionais de saúde.

Diante do que foi exposto em relação a outras localidades, no que tange a importância de tais disciplinas para os atuais e futuros profissionais da saúde, sabemos que nosso país tem um perfil demográfico que indica alguns desafios, quando nos é lembrado que o Brasil está em constante processo de mudanças, com queda nas taxas brutas de natalidade, o aumento de mortalidade de doenças crônicas coexistindo com as doenças parasitárias e infecciosas e a estrutura etária mantendo o ritmo de envelhecimento, com uma grande transição da estrutura etária no século XXI (PERFIL DEMOGRÁFICO DO BRASIL ATÉ 2100 E DESAFIOS DA COVID-19, [s.d.]).

Diante desse panorama, pessoas mais velhas tendem a tomar mais medicamentos do que a população em geral e apresentam mais comorbidades, sendo necessário uma maior atenção para os eventos adversos e possíveis interações entre os medicamentos. Além disso, a Farmacovigilância em tempos de pandemia do Covid-19 tem desempenhado papéis em outras disciplinas voltadas para o domínio da pesquisa e desenvolvimento farmacêutico. Inclui-se, assim, a farmacologia clínica e não clínica, assuntos regulatórios, manufatura e assuntos médicos (BENINGER, 2021; DATTA S, 2015; LOPEZ-GONZALEZ; HERDEIRO; FIGUEIRAS, 2009).

No cenário de um futuro próximo, a educação e o treinamento precisam ser mais eficazes e eficientes na preparação dos profissionais, em especiais aqueles que trabalham diretamente com medicamentos, como os da área médica, farmacêutica, enfermagem e odontologia, além disso é necessário que haja uma atualização contínua nos currículos de Farmacovigilância, devido a constantes mudanças nas diretrizes e novas informações sobre a segurança de medicamentos, com uma boa capacidade de adaptação às necessidades do público (BECKMANN et al., 2014; SMITH; DARRACOTT, 2011).

Portanto, sabe-se que as intervenções educacionais na área de Farmacovigilância são componentes importantes da educação e do treinamento dos profissionais de saúde, à medida que seu papel na tomada de decisão e no monitoramento da terapia medicamentosa se expande e atualizam o conhecimento. Isso traz maior conscientização para a área da segurança de medicamentos (PAGOTTO; VARALLO; MASTROIANNI, 2013). Contudo, é necessário que os cursos da área de saúde dediquem mais tempo para essas disciplinas, sendo imprescindível a integração entre a indústria, a universidade, a autoridade regulatória e os

serviços de saúde pública seja cada vez mais fortalecida, pois pode ser uma importante via para a mudança desse panorama, integrando a Farmacovigilância com a prática clínica e a saúde pública (BECKMANN et al., 2014; BELLO; UMAR, 2011; NWOKEJI et al., 2007; SOUZA; BONAMIGO, 2019; THOMAS; ZACHARIAH, 2017).

## 2.8 Desafios para a segurança de medicamentos na Pandemia da Covid-19

*“Não se opor ao erro é aprová-lo, não defender a verdade é negá-la.  
Toma cuidado com o homem de um só livro”*

*São Tomás de Aquino*

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada sobre uma nova doença viral respiratória identificada em Wuhan, na China. Em março de 2020, a OMS declarou que o mundo estava enfrentando uma nova pandemia. O sequenciamento genético sugeriu ser um Betacoronavírus ligado ao vírus da SARS (SARS-CoV-2), também chamado de COVID-19. Algumas semanas após a notificação, a disseminação de ferramentas diagnósticas em laboratórios de virologia de todo o mundo permitiu diagnosticar os primeiros casos. Muito rapidamente, numerosas propostas terapêuticas com pouca base farmacológica foram apresentadas, tornando a demanda por drogas efetivas para controlar a doença como a maior prioridade da saúde (MOLIMARD; RICHARD; CRACOWSKI, 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO, 2020).

Esse vírus se liga à enzima ECA2 presente nas células humanas e possui um poder de disseminação entre humanos que foi responsável pela maior crise sanitária dos últimos 100 anos. Os desafios enfrentados pelas sociedades, diante de todos os impactos sofridos mundialmente, demandaram um empenho global para o enfrentamento da crise e uma corrida sem precedentes para a identificação de alguma terapêutica para combater o vírus, que já apresentava um rastro de mortes e morbidades assustadores; e, monitorar a segurança dos medicamentos nesse cenário seria uma prioridade óbvia (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2021; CHANDLER et al., 2020).

Várias drogas como remdesivir, ribavirina, Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ) apresentaram resultados *in-vitro* satisfatórios na inibição da replicação viral do SARS-CoV-2. Baseado nesses estudos, fármacos já conhecidos associados a antibióticos macrolídeos, como Azitromicina, mesmo com resultados de estudos com fragilidades, receberam recomendações globais como terapia medicamentosa contra o Covid-19, e estão sendo prescritos no regime *off label*, podendo representar riscos à saúde, com eventos adversos cardíacos sérios (BORBA et al., 2020; GÉRARD et al., 2020; HUANG et al., 2020; MOLIMARD; RICHARD; CRACOWSKI, 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO, 2020).

Essa pandemia tornou o trabalho de Farmacovigilância de grande importância em todo o mundo. A rapidez para difundir as informações modificou a forma de trabalhar nos centros de Farmacovigilância e no próprio UMC, onde passou-se a relatar os casos de EAM com antecedência, em vez de esperar por mais informações. Interações e compartilhamento de dados entre centros nacionais de Farmacovigilância e programas de imunização também foram incentivados por meio de sessões de treinamento conjuntas para mostrar a várias partes interessadas como as ferramentas UMC/OMS poderiam apoiar a colaboração (UPPSALA MONITORING CENTER- UMC, 2021).

Nessa pandemia, também, foi identificado uma ampla disseminação paralela de informações, que tem sido chamado de “Infodemia”. O termo é associado ao compartilhamento excessivo de informações não homogeneamente acuradas, em resposta a uma situação aguda como a atual pandemia. Amplificado pelos eficientes e múltiplos meios de divulgação de forma inadequada, causa medo coletivo (GARCIA; DUARTE, 2020).

Entre as consequências da infodemia, podemos citar a dificuldade em triar fontes idôneas, a amplificação de rumores e a desinformação, a manipulação de informações com diferentes interesses, o consumo em massa e rápido de notícias falsas, tanto pela população quanto por profissionais de saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2020). Como exemplo, podemos lembrar a ampla divulgação de matérias relacionadas às diferentes formas de tratamento da COVID-19 durante a vigência da pandemia, embora sem requisitos mínimos científicos de segurança, eficácia ou efetividade (ASSOCIAÇÃO MÉDICOS PELA VIDA FAZ MANIFESTO SOBRE TRATAMENTO PRECOCE - HOSPITAIS BRASIL, [s.d.]). Como resultado, observamos estímulo coletivo ao uso irracional e irresponsável de medicamentos, seja atendido por prescrições médicas, por vezes não baseadas em evidências, ou pela automedicação.

Parte dessa infodemia era apoiada e divulgada por evidências científicas fracas e pode ter influenciado o comportamento de muitas pessoas em vários países. No Brasil, isso é evidenciado pelo uso dos medicamentos do chamado “tratamento precoce” ou “kit-covid”, que é uma combinação de medicamentos sem evidências científicas conclusivas para o uso com essa finalidade que inclui a Hidroxicloroquina ou Cloroquina, associada a Azitromicina, a ivermectina e a nitazoxanida, além dos suplementos de zinco e das vitaminas C e D (KIT COVID: QUANDO O “PLACEBO” MATA – HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA,

AZITROMICINA E CEFTRIAXONA APRESENTAM REAÇÕES ADVERSAS | RECONTA AÍ, [s.d.]).

A prescrição e o uso desses medicamentos *off label* para tratar ou prevenir a COVID-19 recebeu contornos de grande credibilidade quando foram divulgados e o seu uso foi incentivado amplamente nas mídias sociais (WhatsApp, Facebook e Instagram) por profissionais médicos, autoridades públicas e nas páginas oficiais de Internet de Secretarias de Saúde, Ministério da Saúde e Governo Federal do Brasil (APLICATIVO TRATECOV RETIRADO DO AR PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE APÓS PEDIDO DO CFM - PORTAL CRM-PR, [s.d.]; BOLSONARO INSISTE EM “TRATAMENTO PRECOCE” CONTRA COVID-19 MESMO SEM COMPROVAÇÃO; NÃO HÁ MEDICAMENTOS PARA PREVENIR A DOENÇA, MOSTRAM ESTUDOS | CORONAVÍRUS | G1, [s.d.]; GRUPO DE MÉDICOS DEFENDE TRATAMENTO SEM EFICÁCIA COMPROVADA CONTRA COVID-19 EM JORNAIS - 23/02/2021 - EQUILÍBRIO E SAÚDE - FOLHA, [s.d.]; SECRETARIA DE SAÚDE DE NATAL RECOMENDA USAR IVERMECTINA PARA PREVENIR E TRATAR CORONAVÍRUS; SAIBA COMO, [s.d.]).

Essas informações comunicadas de maneira sensacionalista e equivocadas, podem ter influenciado o comportamento de muitas pessoas em vários países, particularmente usuários frequentes de mídia social, com riscos potenciais associados ao perigo do uso desses medicamentos. Os eventos reais ou potenciais relacionados a esse comportamento se enquadram amplamente na categoria de erros terapêuticos e exigiram que as autoridades regulatórias de saúde agissem imediatamente com ações de incentivos aos ensaios clínicos para verificar os benefícios e a segurança de tratamentos potencialmente eficazes; implementassem atividades de comunicação adequadas com emissão de alertas de segurança; e, ativassem estratégias de minimização de risco (TUCCORI et al., 2020).

Para conter a onda de desinformações, em julho de 2020 e fevereiro de 2021, o FDA emitiu dois relatórios para combater a infodemia da Covid-19. O primeiro foi sobre a revogação do uso de Hidroxicloroquina e Cloroquina para tratar a Covid-19, e o segundo para enfatizar que não há nenhuma evidência confiável de que, alimentos ou suas embalagens sejam fontes prováveis de transmissão viral da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (COVID-19 UPDATE: USDA, FDA UNDERSCORE CURRENT EPIDEMIOLOGIC AND SCIENTIFIC INFORMATION INDICATING NO TRANSMISSION OF COVID-19 THROUGH FOOD OR FOOD PACKAGING | FDA,

[s.d.]; FDA CAUTIONS AGAINST USE OF HYDROXYCHLOROQUINE OR CHLOROQUINE FOR COVID-19 OUTSIDE OF THE HOSPITAL SETTING OR A CLINICAL TRIAL DUE TO RISK OF HEART RHYTHM PROBLEMS | FDA, [s.d.]; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2005).

A pandemia COVID-19 apresentou vários desafios para a organização e fluxo de trabalho dos reguladores de medicamento em todo o mundo, em especial aos envolvidos nos processos de Farmacovigilância e registro de produtos. Para superar esses desafios, controlar e reduzir os desgastes da pandemia diversas agências reguladoras tiveram que modificar ou criar legislações para facilitar o acesso e o monitoramento da segurança das diversas tecnologias indicadas para o combate da pandemia, bem como a emissão de alertas sobre a possível redução das notificações de EAM, causada pelo absenteísmo dos profissionais, impactando de forma negativa o tratamento dos pacientes e a notificação dos eventos adversos nesses pacientes. A preocupação com a subnotificação dos EAM se deu, principalmente, devido ao conjunto de terapias (medicamentos, dispositivos médicos) utilizados para conter a pandemia, que foi identificado e que foi utilizado, muitas vezes de forma experimental (*off label*) (CHANDLER et al., 2020).

É extremamente importante que os países compartilhem informações sobre suspeitas de efeitos colaterais dos medicamentos usados para tratar COVID-19. Assim como é essencial o esforço conjunto para minimizar os atrasos nas notificações de EAM relacionados ao COVID-19 e as dificuldades na avaliação de causalidade, devido a fatores como grandes variações na apresentação clínica, a polifarmácia, comorbidades associadas, interação droga-droga e droga-doença que impede a avaliação de causalidade apropriada. A troca de experiência entre os países para superar esses desafios é imprescindível, para que eles possam se beneficiar da experiência uns dos outros o mais rápido possível. Para isso, o *Uppsala Monitoring Centre-UMC* disponibilizou em sua página eletrônica algumas diretrizes para ajudar os usuários a encontrar relatórios de eventos adversos vinculados aos tratamentos COVID-19 (DUTTA et al., 2021; UPPSALA MONITORING CENTRE- UMC, 2021).

Um grande desafio, também, apresentado durante a condução da pandemia, foi a adequada avaliação dos protocolos e avaliações da relação do risco-benefício dos estudos dos medicamentos para tratar a doença. Nesse desafio os comitês de ética têm um papel fundamental para que seja garantido a correta coleta de dados e evitar a dispersão de

informações com efeitos prejudiciais na qualidade dos estudos, como ocorrido com o artigo retratado sobre questões de segurança da Hidroxicloroquina, o que representou um importante aprendizado (MEHRA; RUSCHITZKA; PATEL, 2020; TUCCORI et al., 2020).

Na área de Farmacovigilância, um outro grande desafio foi a implementação de sistemas de notificação espontânea de EAM dos medicamentos utilizados na Pandemia, já que no cenário pandêmico, o perfil de risco-benefício desses produtos não estavam claro. E, naquele momento, foi muito importante estimular também a notificação espontânea de RAM dos próprios pacientes, dada a probabilidade de problemas relacionados à automedicação com uma maior frequência na avaliação desses relatórios (DUTTA et al., 2021; TUCCORI et al., 2020).

Nos EUA, o FDA publicou um guia com recomendações para a indústria sobre a notificação de eventos adversos pós-comercialização de medicamentos, produtos biológicos, dispositivos médicos, produtos combinados e suplementos dietéticos durante uma pandemia. Assim, foi criada a “*Emergency use authorizations*”, que em cada autorização de uso desses produtos emergencial tem um espaço dedicado a notificação dos eventos adversos. Com essas ações, o FDA reconheceu a magnitude dos eventos adversos que podem ser ocasionados com o uso de medicamentos e produtos para saúde utilizados no combate à Pandemia da Covid-19 e, de forma proativa, se posicionou, o máximo possível, para manter a vigilância desses eventos (ADVERSE EVENT REPORTING FOR MEDICAL DEVICES UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OR DISCUSSED IN COVID-19-RELATED GUIDANCE DOCUMENTS | FDA, [s.d.]; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2020).

A apreensão com a possibilidade da existência de subnotificação dos EAM, por partes das agências reguladoras, é compreensível, pois é de conhecimento de todos que os estudos clínicos pré-mercados (Fase I a III) não são suficientes para identificar todos os possíveis eventos adversos que o medicamento possa apresentar. Nesse momento de pandemia principalmente, pois são utilizados medicamentos e produtos sem a indicação testada nos seus estudos clínicos (uso *off-label*).

No Canadá, a agência Health Canada (HC) emitiu uma série de anúncios de medidas de emergência e documentos de orientação desde que a COVID-19 foi declarada uma pandemia global. O HC emitiu um aviso aos fabricantes, importadores e titulares de registros sanitários à obrigatoriedade de relatar os EAM que chegarem ao seu conhecimento e

informa que continuará a usar o banco de dados existente (*Canada Vigilance*) para monitorar e analisar eventos adversos a produtos de saúde. Também foi exigido que os fabricantes, importadores e titulares de registros desenvolvessem um plano de continuidade de negócios (BCP) que descrevessem e justificassem as ações tomadas em relação aos relatórios de EAM<sup>12</sup>.

Na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA), com a preocupação semelhante da FDA, publicou um comunicado reforçando a importância do monitoramento das notificações dos eventos adversos no cenário pandêmico. Em outubro de 2020, ela emitiu uma orientação detalhada com recomendações para o processamento e envio das notificações dos eventos adversos causados pelas tecnologias médicas utilizadas nos pacientes com Covid-19, inclusive com orientação para o uso da codificação, com os termos específicos do MedDRA COVID-19, no sistema *VigiFlow* da OMS, de acordo com a diretriz ICH E2B de transmissão de dados eletrônicos de eventos adversos de medicamentos (EMA, 2020).

Na França, logo nas primeiras semanas da pandemia, foi organizada a estrutura para o manejo clínico de pacientes com COVID-19, fornecida por relatórios do Conselho Superior de Saúde Pública, baseado em uma avaliação científica usando os dados disponíveis na época, incluindo o “Projeto de P&D da OMS. A emergência de saúde levou em consideração os medicamentos com base em resultados *in vitro* ou dados obtidos de outras doenças coronavírus (Remdesivir, Lopinavir + Ritonavir, Cloroquina e Hidroxicloroquina). Vinte dias depois do uso experimental desses medicamentos, em 26 de março de 2020, por meio de um intenso monitoramento para detectar novos sinais de segurança para esses medicamentos, a rede de 31 centros regionais franceses de Farmacovigilância (RPVCs) alertou a Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde (ANSM) sobre a ocorrência de dois casos graves de ADRs cardiovasculares relatados com Hidroxicloroquina (GRANDVUILLEMIN et al., 2021).

A pandemia COVID-19 apresentou desafios aos reguladores de medicamento em todo o mundo. No entanto, nos países de baixa renda, onde há acesso irrestrito a todas as classes de medicamentos sem orientação profissional, o uso irracional de medicamentos é alto e o cumprimento das regulamentações desse uso é baixo, aliado as crenças de que qualquer coisa à base de plantas é seguro e a desconfiança das instituições governamentais e das

---

<sup>12</sup>Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/notice-industry-mandatory-reporting-requirement-covid-19-pandemic.html>>. Acessado em:19/12/2021

evidências baseadas em ciência, esses comportamentos tornam-se desafios gritantes (OGAR et al., 2020).

Nos países da África Subsaariana, que apresentam baixos níveis de alfabetização, com sistemas de saúde precários e de baixa capilaridade espacial, com mais da metade da população sem acesso à serviços de saúde e de bem-estar social adequados, estabelecimentos e equipamentos precários, carência de material e uma grande quantidade de medicamentos de qualidade duvidosa, torna ainda mais desafiadoras as ações de Farmacovigilância em tempos pandêmicos. E mesmo em tempos normais, esses sistemas já apresentarem grandes dificuldades, com baixa participação dos profissionais nas notificações de EAM (MONIÉ; FRÉDÉRIC, 2020; OGAR et al., 2020).

No Quênia e em Senegal, com a previsão de enfrentar a escassez de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e as tensões no mercado mundial de testes de diagnósticos médicos para o combate da Covid-19, que geram especulações financeiras graves para os países mais pobres, os dois países passaram a produzir internamente esses produtos. É provável que tenham recebido aprovação acelerada, baseado em dados de segurança limitados. E, apesar de ser uma iniciativa elogiável, elas aumentam a carga dos sistemas regulatórios africanos, que já são normalmente sobrecarregados, tendo ainda que garantir a segurança desses produtos. Nesse cenário é necessário que tanto os profissionais de saúde e os de segurança de medicamentos estejam vigilantes sobre esses riscos e fortaleçam os sistemas de Farmacovigilância em todo a África (MONIÉ; FRÉDÉRIC, 2020; OGAR et al., 2020).

Na América Central e Caribe, diversas autoridades regulatórias também tomaram medidas para enfrentamento da pandemia pelo novo coronavírus. Em Cuba, o *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos* (CECMED) priorizou a avaliação e aprovação de estudos clínicos relacionados à Covid-19, concedeu autorizações excepcionais em casos de emergência conforme determinado em regulamentação, priorizou os trâmites de importação de produtos necessários ao enfrentamento do COVID-19 e priorizou ao máximo a avaliação de qualquer tecnologia sanitária para prevenir ou tratar a COVID-19. Na área de educação e Farmacovigilância, a CECMED emitiu alertas de produtos falsificados que prometiam prevenir ou curar a COVID-19 e estabeleceu mecanismos de vigilância ativa e proativa para medicamentos, para o tratamento da doença <sup>13</sup>.

---

<sup>13</sup>Disponível em: <<https://www.cecmecmed.cu/noticias/coronavirus-declaracion-oficial-cecmecmed>>. Acessado em: 23/12/2021

No México, o governo disponibilizou um hot site dedicado à COVID-19, contendo diversas informações aos profissionais de saúde e população em geral e fez prorrogação de diversos prazos legais na área da saúde<sup>14</sup>. Foram publicadas 143 resoluções relacionadas aos medicamentos de interesse para o manejo e controle da doença, além de divulgar em sua página eletrônica, as principais ações em combate à Covid-19<sup>15</sup>.

No Panamá, o Ministério da Saúde disponibilizou todas as publicações relacionadas à COVID-19 em uma única página, com informações sobre as medidas preventivas, boletins epidemiológicos da doença no país<sup>16</sup> e publicou, também, todos os seus planos e guias para o combate da Covid-19<sup>17</sup>.

Na América do Sul, a Agência Reguladora de Medicamentos (ANMAT) emitiu informes esclarecendo que não existia evidência científica da influência do uso de anti-hipertensivos na transmissão e evolução da doença causada pelo novo coronavírus<sup>18</sup>. Publicou a lista atualizada dos produtos de diagnóstico in vitro para detecção da COVID-19<sup>19</sup> e restringiram a venda de ventiladores mecânicos invasivos<sup>20</sup>.

Na Colômbia, o INVIMA facilitou a importação e fabricação de EPI como produtos para a saúde vital não disponíveis, assim como os géis antibacterianos e soluções tópicas desinfetantes durante a emergência de saúde pública pela COVID-19<sup>21</sup>, avaliação acelerada de protocolos de investigação com medicamentos para COVID-19<sup>22</sup> e diversos esclarecimentos sobre a inexistência de informação, até aquele momento, de tratamento farmacológico para prevenção ou cura para a COVID-19. Atualizou, em abril de 2020, a informação sobre a ausência de evidências no uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina<sup>23</sup>.

---

14Disponível em: <<https://sidofqa.segob.gob.mx/notas/5594139>>. Acessado em: 23/12/2021

15Disponível em: <<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/cofepris-informa?idiom=es>>. Acessado em: 23/12/2021

16Disponível em: <<http://www.minsa.gob.pa/destacado/coronavirus-covid-19>>. Acessado em: 23/12/2021

17Disponível em: <<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/planes-protocolos-y-guias-covid-19-0>>. Acessado em: 23/12/2021

18Disponível em: <<https://bit.ly/3ahEyiQ>>. Acessado em: 23/12/2021

19Disponível em: <<https://bit.ly/2QHx9l8>>. Acessado em: 27/12/2021

20Disponível em: <<https://bit.ly/2xFZ52p>>. Acessado em: 27/12/2021

21Disponível em: <<https://www.invima.gov.co/web/guest/continuidad-de-la-declaratoria-como-vital-no-disponible-de-los-reactivos-de-diagnostico-in-vitro-para-covid-19?redirect=/web/guest/noticias-2020>>. Acessado em: 27/12/2021

22Disponível em: <<https://bit.ly/2WBDIJN>>. Acessado em: 27/12/2021

23Disponível em: <<https://bit.ly/3avwrhX>>. Acessado em: 27/12/2021

O Instituto de Saúde Pública do Chile (ISP) publicou, em março de 2020, orientações para farmácias para a dispensação de medicamentos que tiveram atribuição de efeitos contra a COVID-19. O comunicado tinha como foco os medicamentos Azitromicina, Cloroquina e Hidroxicloroquina, bem como autorização de forma excepcional, aos laboratórios farmacêuticos e farmácias magistrais, para fabricação de gel higienizante para as mãos. O Ministério da Saúde do país disponibilizou uma página eletrônica dedicada ao plano de ação nacional contra o Coronavírus<sup>24</sup>.

No Brasil, a Anvisa adotou novas medidas regulatórias por meio da publicação da RDC N° 346, de 12 de março de 2020. Essa resolução definiu os critérios e procedimentos extraordinários e temporários para a certificação de BPF para fins de registro e alterações pós-registro de insumo farmacêutico ativo, medicamento e produtos para saúde em virtude da emergência de saúde pública internacional do novo Coronavírus.

Em 17 de maio de 2020, foi publicado a RDC n° 348/20, que tratou sobre as possíveis ampliações de prazo de validade de medicamentos, do registro de medicamentos destinado a indicação terapêutica específica para prevenção ou tratamento da doença causada pelo novo Coronavírus, da inclusão de nova indicação terapêutica ou ampliação de uso relacionada ao tratamento, prevenção e controle de complicações decorrentes da COVID-19 e sobre o risco de desabastecimentos de medicamentos durante a pandemia (RESOLUCAO N° 348-ANVISA, [s.d.]).

No intuito de garantir o mercado interno de insumos farmacêuticos para o combate da pandemia, no dia 20 de março de 2020, foi publicado a RDC n° 352/2020, que estabeleceu que as substâncias Cloroquina, Hidroxicloroquina, Azitromicina e seus sais, em forma de matéria-prima, produto semielaborado, produto a granel e produto acabado necessitavam de autorização prévia da ANVISA para sua exportação (RESOLUCAO N° 352-ANVISA, [s.d.]). Nos meses seguintes, novas resoluções são publicadas com esse mesmo objetivo, que foram a RDC n° 370/2020, 13 de abril: inclusão das substâncias Fentanila, Midazolam, Etossuximida, Propofol, Pancurônio, Vancurônio, Rocurônio, Succinilcolina, Ivermectina, seus sais, éteres e ésteres; RDC n° 371/2020, 16 de abril: inclusão da substância Nitazoxanida, seus sais, éteres e ésteres e a RDC n° 381/2020, 13 de maio: inclusão das substâncias Heparina sódica suína e bovina, Enoxaparina sódica, Rivaroxabana, Edoxabana, Apixabana, Dabigratana, Varfarina e Fondaparinux, seus sais, éteres e ésteres.

---

<sup>24</sup>Disponível em: <<https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/>>. Acessado em: 30/12/2021

No dia 28 de maio, foi publicado a RDC nº 392, de 26 de maio de 2020, que definiu os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionalidades a requisitos específicos das BPF e de importação de medicamentos e insumos farmacêuticos, em virtude da emergência de saúde pública decorrente da Covid-19. Também ficaram definidos os procedimentos extraordinários e temporários para às petições de registros de produtos biológicos e produtos para diagnóstico *in vitro* e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos com indicação terapêutica específica para prevenção ou tratamento da doença causada pelo novo Coronavírus (COVID-19) ou diagnóstico *in vitro* para SARS-CoV-2 (RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 415, DE 26 DE AGOSTO DE 2020 - RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 415, DE 26 DE AGOSTO DE 2020 - DOU - IMPRENSA NACIONAL, [s.d.]).

Na área da Farmacovigilância, a Anvisa disponibilizou um link para o preenchimento de um formulário próprio para a notificação, pelos profissionais de saúde, de evento adverso e queixa técnica envolvendo os dispositivos médicos e medicamentos utilizados nos pacientes com Covid no endereço da agência<sup>25</sup> (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020d).

Por saber que existe uma tendencia de aumento de notificações de eventos adversos, quando é realizado atividade de “relato estimulado” (HOFFMAN et al., 2014), a GFARM emitiu “consultas restritas” para captar suspeitas de EAM de determinados medicamentos que estavam sendo bastante utilizados na pandemia do Covid-19. Além disso, foram emitidas diversas orientações e alertas, por correio eletrônico, aos profissionais de saúde dos hospitais sentinelas para monitorar de forma intensiva o uso dos medicamentos Cloroquina e o seu análogo, Hidroxicloroquina. E depois, a Anvisa disponibilizou em seu site uma carta aos profissionais da saúde, elaborado pela indústria farmacêutica Sanofi, sobre os riscos de eventos adversos com o uso da Hidroxicloroquina (SANOFI, 2020).

Para fortalecer o programa de acesso à informação e dar maior visibilidade e *feedback* aos notificadores, pacientes e cidadãos em geral, foi disponibilizado em janeiro de 2022 o painel de notificações de Farmacovigilância. A plataforma possibilita a consulta dos dados de notificações de EAM e vacinas de forma anônima, em cumprimento ao disposto na lei de acesso à informação e na lei de proteção de dados pessoais. Esse painel alerta para a

---

<sup>25</sup>Disponível em <<https://pesquisa.Anvisa.gov.br/index.php/114757?%20lang=pt-BR>>. Acessado em:30/12/2021

compreensão dos dados apresentados, evitando que os usuários façam interpretações duvidosas ou errôneas a respeito do dado extraído no painel (CONFIRA O PAINEL DE NOTIFICAÇÕES DE FARMACOVIGILÂNCIA — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

Outras ações de enfrentamento ao Coronavírus também foram desenvolvidas para o SNVS, tais como: a elaboração de um painel interno para acompanhamento do comportamento dos produtos prioritários no contexto da pandemia; participação no programa de monitoramento analítico de kits de diagnóstico da Covid-19; informações técnicas acerca do uso do Ibuprofeno na infecção pela COVID-19; acompanhamento de casos notificados e ampliação de estratégia de busca ativa, referente aos medicamentos de uso *off label* para tratamento da COVID-19 (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020d).

### **2.9.1 A vigilância dos eventos adversos relacionadas às vacinas contra Covid-19**

Em um cenário absolutamente novo, diante de um intenso processo de propagação do novo coronavírus, suscitou uma corrida sem precedentes pelo desenvolvimento, fabricação e liberação do uso de vacinas em larga escala, capazes de conter o aumento da Covid-19 em tempo nunca visto, sendo considerado pela *Science Magazine*, o maior avanço de 2020. Ao mesmo tempo, forçou o processo regulatório mundial a se modificar para atender as necessidades das populações. Isso se deu, para além da flexibilização do ambiente regulatório, por meio de um esforço multicêntrico e multissetorial para permitir investimentos internacionais intensos voltados para o avanço científico para a produção de imunizantes de forma nunca vista antes (ANTENOR, 2020; FORMAN et al., 2021).

As vacinas Covid-19 foram amplamente distribuídas para a população de muitos países após a aprovação para uso emergencial pela Organização Mundial da Saúde e suas respectivas agências regulatórias. Em março de 2021, mais de 40 vacinas estavam em ensaios clínicos de fase 3 ou haviam recebido aprovação condicional para uso de emergência contra a Covid-19. As vacinas Pfizer, BioNTech, Moderna, Oxford, AstraZeneca e Johnson e Johnson foram aprovadas para uso emergencial por várias autoridades regulatórias. Até 19 de junho de 2021, 78 vacinas candidatas estavam em desenvolvimento em 201 ensaios com diferentes estágios de andamento. No entanto, persistem mitos, medos, rumores e equívocos, principalmente no que diz respeito a eventos adversos (NANICHE et al., 2021; SHRESTHA et al., 2021).

A constituição de sistemas adequados de Farmacovigilância dessas vacinas com mecanismos efetivos de monitoramento e avaliação rígidas dos dados sobre a eficácia e os eventos adversos à medida que as vacinações são introduzidas na população representa outro grande desafio para os governos (FORMAN et al., 2021). Em 26 de novembro de 2021, a OMS designou a variante da COVID-19 B.1.1.529 como uma variante de preocupação denominada Ômicron, no entanto as outras variantes de preocupação ainda estão em circulação e são: Alfa, Beta, Gama e Delta. Estudos recentes apontam que, apesar das respostas diferentes, todos os imunizantes funcionam no combate a essas variações do Vírus que provoca a Covid-19 (IMPACTO DA CORONAVAC NO SISTEMA IMUNE INDICA QUE VACINA PROTEGE CONTRA ÔMICRON, DIZ GERENTE DE INCIDENTES DA OMS - INSTITUTO BUTANTAN, [s.d.]).

Até 31 de janeiro de 2022, mais de 10 bilhões de doses tinham sido aplicadas e 4,2 bilhões de pessoas estavam totalmente vacinadas, correspondendo a 53,6% de pessoas totalmente vacinadas no mundo (MAPA MUNDIAL DA VACINAÇÃO - PESQUISA GOOGLE, [s.d.]). Apesar do avanço de pessoas vacinadas, a distribuição tem sido muito desigual, com 40 doses/100 indivíduos na América do Norte *versus* 1,1 doses/100 indivíduos na África (NANICHE et al., 2021). Como gesto de solidariedade, o Brasil realizou uma doação de vacinas contra a COVID-19 a outros países em caráter de cooperação humanitária internacional, se tornando o primeiro país da América Latina a fazer doações por meio do COVAX e o primeiro país de média renda a realizar doações por meio do mecanismo internacional (BRASIL ANUNCIA DOAÇÃO DE VACINAS CONTRA COVID-19 A OUTROS PAÍSES POR MEIO DO MECANISMO COVAX - OPAS/OMS | ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, [s.d.]).

Foram distribuídas mais de 1.0 bilhão de doses de vacinas COVID-19 em toda a Europa e 842.288.799 doses foram aplicadas, totalizando 70,4% da população adulta da EU totalmente vacinada, até 1 de fevereiro de 2022<sup>26</sup>. Até o momento, a agência considera que as vacinas COVID-19 autorizadas são seguras e eficazes. Elas foram avaliadas em dezenas de milhares de participantes em testes clínicos e atenderam aos padrões científicos da EMA para segurança, eficácia e qualidade e continuam sendo continuamente monitoradas e avaliadas através das atualizações mensais de segurança realizadas pelo *The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC, sigla em inglês) (SAFETY OF COVID-19 VACCINES | EUROPEAN MEDICINES AGENCY, [s.d.]; VACINAS SEGURAS CONTRA A COVID-19 PARA OS EUROPEUS | COMISSÃO EUROPEIA, [s.d.]).

Nos Estados Unidos, até o dia 1 de fevereiro de 2022, haviam sido aplicadas 541 milhões de doses, o que representa uma cobertura vacinal de 64,1% em toda a população<sup>27</sup>. O FDA tem usado rotineiramente diferentes métodos de triagem para monitorar a segurança das vacinas para COVID-19 e para avaliar os Eventos Adversos de Interesse (AEI) potenciais relacionados a essas vacinas. Em julho de 2021, foram identificados quatro eventos adversos, foram eles: embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, trombocitopenia imune e coagulação intravascular, disseminada após a vacinação em pessoas com 65 anos ou mais que receberam as vacinas da Pfizer / BioNTech. Após as análises, esses eventos são considerados

---

<sup>26</sup> [COVID-19 Vaccine Tracker | European Centre for Disease Prevention and Control \(europa.eu\)](https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/prevention-and-control-of-communicable-diseases/news-and-events/news/2022/02/covid-19-vaccine-tracker). Acesso em 03/02/2022

<sup>27</sup> Mapa da Vacinação no mundo. Acesso em 03/02/2022.

como não preocupantes e continuam a afirmação de que os benefícios conhecidos da vacinação COVID-19 superam em muito os riscos potenciais para contrair o vírus (INITIAL RESULTS OF NEAR REAL-TIME SAFETY MONITORING OF COVID-19 VACCINES IN PERSONS AGED 65 YEARS AND OLDER | FDA, [s.d.]).

No Brasil desde o início da pandemia, diversas estratégias têm sido aplicadas em busca de aprimorar a comunicação de eventos adversos pós-vacinais, através de encontros com fabricantes e detentores de registro das vacinas distribuídas no país a fim de prestar orientação para a melhoria da qualidade das notificações dos eventos adversos no VigiMed. O objetivo é agilizar a investigação sobre a causalidade entre o evento adverso e a vacina aplicada (VACINAS CONTRA COVID-19 E EVENTOS ADVERSOS: NOTIFICAÇÕES — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

No final de dezembro de 2020, através da RDC/ANVISA nº 444 de 10/12/2020, a Agência estabeleceu, pela primeira vez em sua história, a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional. Nessa norma, foi determinado que os eventos adversos graves, relacionados à vacina destinada ao uso emergencial, em caráter temporário, deveriam ser comunicados à Anvisa em até 24 horas por meio do sistema VigiMed e as notificações de eventos adversos não graves oriundas dos estabelecimentos de saúde deveria ser feita no sistema *e-SUS Notifica* (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021).

Observa-se que somente para a notificação do evento adverso das vacinas de uso emergenciais, o MS envolveu dois diferentes sistemas para que os profissionais de saúde realizem notificações de eventos adversos. Essa diversidade de sistemas também foi identificada em diversos estados da federação com a criação de sistemas próprios e, com isso, diluem ainda mais as notificações para o sistema oficial brasileiro de captação de EAM, que é o VigiMed.

Em março de 2021, com a publicação da RDC n.º 475/2021, ficaram estabelecidos os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de Autorização Temporária de Uso Emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2) (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021). Nesse documento se repetiu a

diversidade de sistemas de notificação de eventos adversos associados a esses produtos e que pode confundir e desestimular o notificante, aumentando assim a subnotificação de EAM no nosso país.

No Brasil, dados disponibilizados no mapa mundial da vacinação, até 24 de janeiro de 2021, haviam sido aplicadas 356 milhões de doses de vacinas, com 149 milhões de pessoas totalmente vacinadas, o que representa até essa data, 70,2% da população totalmente vacinadas (MAPA MUNDIAL DA VACINAÇÃO - PESQUISA GOOGLE, [s.d.]).

Para lidar com esse cenário de emergência em saúde pública, em especial ao monitoramento dos eventos adversos das vacinas contra a Covid-19, a Anvisa publicou o “Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós-Autorização de Uso Emergencial: Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o enfrentamento da COVID-19”. No plano estão descritas as atividades desenvolvidas pela Gerência de Farmacovigilância em sua rotina, acrescidas de estratégias específicas para o monitoramento dos produtos usados na pandemia da COVID-19. Baseiam-se nas informações do SINAF (Sistema Nacional de Farmacovigilância), nas boas práticas de Farmacovigilância, no PNI, nas recomendações de organismos internacionais e na cooperação entre as autoridades reguladoras de vários países do mundo (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL E VIGILÂNCIA SANITÁRIA., 2021).

A implementação de abordagens de Farmacovigilância ativa contribui para uma melhor cobertura da vigilância farmacoepidemiológica dos medicamentos COVID-19 e as práticas eficazes de comunicação. O enquadramento positivo dos efeitos colaterais leves e a abordagem da desinformação sobre os efeitos adversos da vacina devem constar como estratégias nos planos de ações dos órgãos reguladores e gestores de saúde para reduzir as preocupações com os efeitos adversos das vacinas (RIEF, 2021).

No Brasil, diversos comunicados e alertas foram emitidos, como a alteração de bula e o comunicado da suspensão da vacina Oxford/Astrazeneca/Fiocruz em gestantes. Além do alerta sobre a não intercambialidade das vacinas nas primeiras e segundas doses e os alertas sobre o risco aumentado dos erros de vacinações (CAPUCHO, 2021).

Na última quinzena de 2021 após avaliação técnica das exigências realizadas pela Anvisa à empresa Pfizer, foi aprovada a indicação da vacina *Comirnaty*® para imunização contra Covid-19 em crianças de 5 a 11 anos de idade que será aplicada em duas doses de 0,2 mL (equivalente a 10 microgramas), com pelo menos 21 dias de intervalo entre as doses

(BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

Com essa aprovação, reacendeu o campo de batalha entre o presidente da República e o seu pequeno grupo de apoio, inclusive o Ministro da Saúde, contra a Anvisa. O próprio Presidente da República recomendou cautela e disse aos pais de crianças que não acreditassem nas propagandas favoráveis às vacinas e fez questionamentos em suas redes sociais, “qual o interesse das pessoas taradas por vacinas”, levantando indícios de corrupção ao presidente da Anvisa (PRESIDENTE DA ANVISA REBATE BOLSONARO SOBRE SUSPEITAS LEVANTADAS CONTRA AGÊNCIA: “SE RETRATE” - JORNAL O GLOBO, [s.d.]).

Em sua incansável luta contra a vacinação para o combate à Covid-19, o Presidente que respondeu aos jornalistas, no auge das mortes por covid “E daí? O que você quer que eu faça?” e afirmou que o vírus provocava apenas uma “gripezinha”, um “resfriadinho”, continuou a proferir uma série de falas equivocadas, propagando que não existia eventos adversos com mortes em crianças de 5 a 11 anos, mesmo o Ministério da Saúde brasileiro tendo registrado centenas de óbitos de crianças por Covid nessa mesma faixa etária. Ainda que a comunidade científica reforce que as medidas de proteção, distanciamento social e imunização são fundamentais para o controle e redução da pandemia, as posições de Bolsonaro acabam repercutindo entre parte da população e abatendo as ações de controle da doença (HUR, DOMÊNICO UHNG; SABUCEDO, JOSÉ MANUEL; ALZATE, 2021; THE LANCET, 2020).

Em resposta, a Anvisa divulgou o Parecer Público de Avaliação de Medicamentos (PPAM) e o plano de gerenciamento de riscos da vacina, com diversas informações sobre a análise do registro, dentre elas, a avaliação de segurança do produto, e concluiu que o processo atendia de forma satisfatória aos dispositivos legais, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, RDC nº 413/2020, IN nº 65/2020 e RDC nº 415/2020 (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA/GERENCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS, 2021).

Após a aprovação da Vacina para crianças de 5 a 11 anos, diretores e servidores da Anvisa passaram a receber ameaças de morte, fazendo com que a agência pedisse investigações e proteção policial para os servidores ameaçados. Irresignado com a decisão da Anvisa, como presente de Natal, o Ministério da Saúde no dia 22/12/2021, decide realizar

uma consulta pública para decidir sobre a utilização de vacinas para crianças entre 5 e 11 anos.

Embora que essa disposição do MS dê ares de democratização à questão, essa mais parece ser a continuidade de uma batalha, já que nenhuma outra vacina teve esse tratamento quando na sua introdução no PNI, neste caso, mas parece uma decisão política do que técnica. Em resposta, o Conselho Nacional de Saúde- CNS publica a nota pública: Frente Pela Vida repudia consulta pública do governo sobre vacinação em crianças contra Covid-19, solicitando o cancelamento da consulta pública e a imediata disponibilização da vacina pelo PNI. A maioria das pessoas que partiram da consulta foram contra a prescrição médica para vacinar as crianças, contra a obrigatoriedade da vacinação e a priorização das crianças com comorbidades (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE - NOTA PÚBLICA: FRENTE PELA VIDA REPUDIA CONSULTA PÚBLICA DO GOVERNO SOBRE VACINAÇÃO EM CRIANÇAS CONTRA COVID-19, [s.d.]; MAIORIA É CONTRA PRESCRIÇÃO MÉDICA PARA VACINAR CRIANÇAS, DIZ MINISTÉRIO - NACIONAL - ESTADO DE MINAS, [s.d.]).

Em janeiro de 2022, o advogado-geral da União, Bruno Bianco, enviou uma petição para o Supremo Tribunal Federal-STF solicitando a suspensão de qualquer campanha de vacinação de crianças e adolescentes em desacordo com as diretrizes do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19. Nesse documento a AGU alegou que 58 mil crianças e adolescentes (de 0 a 17 anos) tomaram doses da vacina contra a Covid-19 fora dos padrões estabelecidos pela Anvisa e pelo PNI (AGU APONTA ERROS EM APLICAÇÃO DE 58 MIL DOSES DE VACINA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES | CNN BRASIL, [s.d.]).

Essa petição foi duramente criticada por um dos diretores da Anvisa, Alex Campos, que considerou “uma espécie de obscurantismo institucional, e de golpe à vacinação das crianças”, e que os dados poderiam ser utilizados para ampliar o debate sobre o aperfeiçoamento da vacinação e não colocar em dúvidas a capacidade de milhões de enfermeiros e outros profissionais de saúde, que estão nas salas de vacinações desde os anos 70. Na opinião do diretor, essa informação da AGU é um desrespeito ao SUS e que só servirá para criar conflitos entre estados e municípios (DIRETOR DA ANVISA: AGU ATUA COM OBSCURANTISMO SOBRE VACINAÇÃO INFANTIL, [s.d.]) (ALJEBAB; CHOONARA; CONROY, 2017).

Foram muitas as repercussões na mídia brasileira sobre a vacinação para a Covid-19 em crianças de 5 a 11 anos. E infelizmente, a maioria delas não foram em forma de um debate técnico-científico sobre a eficácia e segurança das vacinas e sim, na continuidade da batalha entre os que negavam a Ciência (manutenção da posição político-partidário) e os que acreditam e defendiam a Ciência como forma de proteção à vida.

No entanto, nesse cenário de “show de horrores” que vivemos, com cortes severos no orçamento público e a supervalorização da economia em detrimento às vidas humanas, aliado ao um discurso utilizado indiscriminadamente pelo Presidente da República e alguns representantes do alto escalão do governo brasileiro, fomenta discórdias na população e, provoca um ambiente com insegurança e maior desregulação. A condução da saúde pública nessa pandemia, faz com que a companhia circense “*Barnum & Bailey*”<sup>28</sup> mais pareça um conto de fadas, fazendo sentindo a célebre frase de Tom Jobim, “O Brasil não é para principiantes”.

O atual panorama pandêmico mundial propicia a pesquisa e produção de várias terapias com potencial para tratar infecções por coronavírus, principalmente de vacinas em grande escala para atender a demanda global. Aliado a isso, aumenta a valorização da segurança dessas tecnologias, principalmente nesse atual momento, pela aplicação de vacinas em larga escala em curso, fazendo que o monitoramento dos eventos adversos seja uma prioridade. Todavia, o Brasil que tem uma longa história de campanhas de vacinação bem-sucedidas e suas fábricas de produção de vacinas financiadas pelo Estado, desperdiçou essa enorme vantagem de produzir vacinas em grande escala para atender a demanda global na pandemia (HUR, DOMÊNICO UHNG; SABUCEDO, JOSÉ MANUEL; ALZATE, 2021; VÍRUS EM ALTA, POCAS DOSES: COMO BRASIL PERDEU CHANCE DE GARANTIR VACINAS CONTRA A COVID-19 - INFOMONEY, [s.d.]).

Os desafios do monitoramento dos eventos adversos pós-vacinal (EAPV) são de longa data e os das vacinas contra a Covid-19 não são diferentes. Diversos estudos já apresentaram essas barreiras, tais como a subnotificação dos eventos adversos vacinais, relatos de associações temporais e diagnósticos não confirmados, notificações incompletas e

---

<sup>28</sup> “*Barnum e Bailey*” era companhia de circo itinerante americana anunciada como “O Maior Espetáculo da Terra” e que tinha como uma das atrações, pessoas com anomalias, o que fez ficar conhecido como o “Show de Horrores”. Fonte: Wikipédia

dados com viés que também dificultam em calcular as taxas de incidências, o desconhecimento dos profissionais de saúde em identificar, relatar e investigar os casos (DE OLIVEIRA et al., 2020; PACHECO et al., 2018), além da pouca expertise em análise de impacto das ações do monitoramento dos EAM, incluindo os EAPV por parte do PNI e da Anvisa, como já foi demonstrado anteriormente.

No entanto, essas barreiras ficam quase intransponíveis quando não se observa uma perfeita harmonia entre algumas entidades públicas parceiras no desenvolvimento dessas ações. No meio da maior crise sanitária dos últimos 100 anos, continuaram as trocas de farpas entre o MS e a Anvisa, quando o próprio ministro da saúde desconhece a responsabilidade mútua no monitoramento desses eventos, ao afirmar que “a segurança da vacina é competência da Anvisa”. Ao fazer esse pronunciamento o representante máximo da saúde brasileira deixa claro o completo desconhecimento de que as ações de Farmacovigilância das vacinas contra a Covid-19 são realizadas de forma cooperada e integrada entre o MS e a Anvisa, sob a coordenação do Ministério, como previsto no manual de vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós-vacinação (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE., 2021; BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]).

### 3 JUSTIFICATIVA

A terapia medicamentosa moderna mudou a maneira de gerenciar e controlar as doenças e sua racionalidade baseia-se em dois pilares essenciais: segurança e eficácia. Em contrapartida, a segurança do uso de medicamentos no mundo contemporâneo é afetada por desvios no uso racional de medicamento. A automedicação e/ou prescrições inadequadas, incluindo indicações *off-label*, desnecessárias ou em situações contraindicadas, fortemente estimuladas por propagandas em diferentes mídias, expõe os pacientes a riscos importantes de EAM ainda pouco estudados (ABDALLA; DE CASTILHO, 2017; DATTA S, 2015; SÉRGIO ARRAIS et al., 1997).

Os EAM constituem causas importantes de morbimortalidade no mundo, mas, mais fortemente, nos países menos desenvolvidos que carecem de sistemas regulatórios fortes e atuantes (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005). Além disso – e em parte por consequência disso – a subnotificação de EAM complica esse contexto, à medida em que impede aos gestores da saúde e aos técnicos de regulação sanitária dimensionar adequadamente o problema e identificar mais claramente seus determinantes.

O mercado brasileiro de medicamentos é o principal mercado da América Latina, estando à frente de México, Colômbia e Argentina e é o 7º em faturamento no ranking das 20 principais economias mundiais (SINDUSFARMA, 2020). A venda de medicamentos no Brasil gerou um faturamento de R\$ 85,9 bilhões em 2019 e o valor da comercialização cresceu 7,9% em relação a 2018. Em 2019, foram identificados 5.897 produtos cadastrados e em comercialização no país. O faturamento dos medicamentos novos apresentou maior representatividade no mercado, somando mais de R\$ 30,5 bilhões, seguido do valor da categoria de biológicos (R\$ 21,8 bilhões) e de similares (R\$ 17,2 bilhões) (DIVULGADOS DADOS DO ANUÁRIO SOBRE A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL — PORTUGUÊS (BRASIL), [s.d.]).

Considerando as características do mercado interno de medicamentos, caracterizado pela predominância de produtos desnecessários e muitas vezes inadequados, intensamente propagandeados para o público em geral, associado ao investimento que o governo brasileiro tem feito nos últimos 20 anos em estratégias para melhorar o acesso aos medicamentos e a qualidade da assistência farmacêutica por meio de iniciativas como a

regulamentação dos genéricos<sup>29</sup>, o Programa Farmácia Popular,<sup>30</sup> o QualifarSUS<sup>31</sup> entre outros; é esperado um aumento no consumo dos medicamentos no país e, por conseguinte, o crescimento de eventos adversos de medicamentos (BERTOLDI et al., 2016; SÉRGIO ARRAIS et al., 1997).

A agência reguladora de medicamentos brasileira tem intensificado o arcabouço regulatório na área de segurança de medicamentos. No entanto, o tema da Farmacovigilância apresenta espaço para aprimoramento, principalmente no que se refere a melhoria do SINAF, com ênfase nas práticas de notificação de EAM e incentivos para que uma maior diversidade de profissionais de saúde participe desse sistema, no intuito de reduzir à subnotificação dos EAM e identificar os EAM graves e raros e seus determinantes.

Em contrapartida, o Brasil dispõe de robustos sistemas de informação com informações sobre a morbidade hospitalar e sobre a mortalidade geral da população – que têm sido pouco explorados para estudos de Farmacovigilância, considerando a magnitude e a cobertura desses sistemas, que podem ser utilizados como umas das estratégias para reduzir a subnotificação dos EAM.

Dessa forma, o presente trabalho se justifica à medida em que explora temas sobre o perfil das notificações e dos notificadores, os conhecimentos, atitudes e práticas relacionados a Farmacovigilância entre profissionais de saúde e, particularmente, os motivos que os levam a não notificar um EAM (subnotificação). Assim como os fatores associados a gravidade dos EAM no contexto da pandemia do Covid-19 e os fatores associados à morte hospitalar em pacientes com EAM hospitalizados, aprofundando temas relevantes da Farmacovigilância no Brasil ainda pouco explorados na literatura.

Essas evidências poderão subsidiar a implantação ou aprimoramento de medidas regulatórias de Farmacovigilância voltadas para a segurança do paciente no Brasil e contribuir para o fortalecimento da área no SUS e no direcionamento de novos estudos científicos.

---

<sup>29</sup> Lei dos Genéricos-Lei n° 9.787, de 10 de fevereiro de 1999

<sup>30</sup> Farmácia Popular-(Decreto n° 5.090, de 20 de maio de 2004

<sup>31</sup> Qualisus-Portaria GM/MS 1.214

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Geral

- Analisar o perfil da notificação e dos participantes do sistema de Farmacovigilância do Brasil, com ênfase nos fatores associados à subnotificação, à gravidade e aos óbitos hospitalares em pacientes que apresentam EAM.

### 4.2. Específicos

- Aferir conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais de saúde em relação a Farmacovigilância e à notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil;

- Investigar os fatores associados à subnotificação de EAM entre os profissionais de saúde nas diferentes regiões brasileiras;

- Identificar os códigos da CID-10 mais utilizados na literatura como rastreadores de EAM;

- Avaliar o potencial de rastreabilidade de EAM no conjunto de códigos da CID-10 nos bancos de dados de morbidade e mortalidade;

- Estimar os fatores associados à gravidade das RAM em pacientes com Covid-19 notificados durante a pandemia, em 2020, no Brasil;

- Detectar os fatores associados ao óbito hospitalar em pacientes com diagnósticos suspeitos de EAM na admissão ou durante a internação hospitalar no SUS.

## 5 MÉTODOS

Nessa sessão será apresentada a descrição geral dos procedimentos metodológicos desenvolvidos na tese. Os resultados serão apresentados em artigos científicos, apresentados de acordo com a pergunta de pesquisa para a abordagem dos subtemas, conforme apresentado no quadro abaixo:

Quadro 2- Procedimentos metodológicos do desenvolvimento da tese.

Macro Tema	Tema	Subtema 1	Pergunta de pesquisa 1	
Medicamentos	Farmacovigilância	Descrição do sistema e seus participantes	Quem são os participantes do SINAF e quais os seus conhecimentos, atitudes e práticas em Farmacovigilância?	
		<b>Artigo desenvolvido</b>		
		1- Avaliação dos conhecimentos, atitudes e práticas em Farmacovigilância dos profissionais de saúde no Brasil		
		<b>Subtema 2</b>	<b>Pergunta de pesquisa 2</b>	
		Subnotificação de EAM e seus fatores associados	Qual o nível de subnotificação existente no SINAF e quais os fatores influenciadores?	
		<b>Artigo desenvolvido</b>		
		2- Subnotificação de eventos adversos a medicamento entre profissionais de saúde no Brasil: estimativa baseada na pesquisa nacional de Farmacovigilância		
		<b>Subtema 3</b>	<b>Pergunta de pesquisa 3</b>	
		Métodos de vigilância ativa	Quais estratégias podem ser utilizadas para impulsionar a identificação e captação dos eventos adversos para o SINAF?	
		<b>Artigos desenvolvidos</b>		
		3- Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos: uma revisão sistemática		
		4- Abordagem computacional com os códigos da CID-10 para o rastreamento de eventos adversos de medicamentos em big-data da saúde no Brasil.		
		<b>Subtema 4</b>	<b>Pergunta de pesquisa 4</b>	
		Fatores de riscos associados aos eventos adversos graves e raros	quais os fatores associados aos eventos adversos graves e raros com relação ao uso de medicamentos no tratamento da COVID-19 e nas internações gerais no SUS?	
		<b>Artigos desenvolvidos</b>		
		5- Fatores associados a morte hospitalar em pacientes com eventos adversos a medicamentos no Brasil, de 2011 a 2020		
6- Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de Farmacovigilância brasileiro				

A seguir é apresentada uma síntese dos métodos que foram utilizados nessa tese para responder as perguntas da pesquisa e os objetivos propostos. Em cada artigo, estão descritos detalhadamente os métodos usados.

### **Artigo 1:**

#### **Título: Avaliação dos conhecimentos, atitudes e práticas em Farmacovigilância dos profissionais de saúde no Brasil.**

Trata-se de estudo observacional, transversal, baseado em questionário de pesquisa semelhante ao utilizado pela Autoridade Regulatória Australiana (*Therapeutic Goods Administration – TGA*<sup>32</sup>, durante o período de 21 de janeiro e 22 de abril de 2019 e coordenada pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Toda a análise foi feita com auxílio do software *Stata*® versão 15. As correlações de Pearson foram usadas para identificar a associação existente entre as proporções de respostas adequadas das dimensões conhecimento, atitudes e práticas. Foi usado o teste *Fisher's exact*, quando apropriado, e  $P < 0,05$  foi considerado significativo.

### **Artigo 2:**

#### **Título: Subnotificação de eventos adversos a medicamento entre profissionais de saúde no Brasil: estimativa baseada na pesquisa nacional de Farmacovigilância.**

Trata-se de estudo transversal com etapas descritiva-exploratória e analítica. Foi baseado em três questões de um inquérito efetuado pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA) entre os dias de 21 de janeiro e 22 de abril de 2019. Por meio de link de acesso no site da ANVISA<sup>33</sup> um questionário com questões sobre Farmacovigilância e notificação de EAM foi aberto para ser respondido por qualquer profissional de saúde do Brasil. O critério de inclusão utilizado foi: ser profissional de saúde de nível superior. O critério de exclusão foi ter respondido 80% ou menos das perguntas relativas à subnotificação de EAM.

Na etapa analítica, foram estimados modelos de regressão logística bruta (bivariada) e ajustada (multivariável). Inicialmente, na análise bivariada foram identificadas

---

<sup>32</sup> Disponível em <<https://www.tga.gov.au/adverse-events-side-effects-reporting-survey>> Acesso em: 19/01/2019

<sup>33</sup> <http://portal.Anvisa.gov.br/noticias>

variáveis candidatas à análise múltipla com nível de significância de  $p < 0,20$ . Posteriormente, nos modelos multivariáveis, o método *stepwise (backwards)* guiado manualmente foi utilizado para eliminar uma a uma as variáveis menos relevantes estatisticamente, até que apenas variáveis explicativas com significância estatística ( $p < 0,05$ ) permanecessem no modelo final. Medidas de associação *odds ratio* (OR) ajustados e seus intervalos de 95% de confiança (IC95%) foram estimados. Toda a análise foi feita com auxílio do software Stata® versão 15.

### **Artigo 3:**

#### **Título: Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos: uma revisão sistemática.**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, registrada no PROSPERO n.º CRD42019120694<sup>34</sup>. Este estudo seguiu as diretrizes para relatórios do PRISMA. Para maior clareza, delimitação na pesquisa e direcionamento durante as estratégias de buscas da literatura, foi utilizada a ferramenta designada pelo acrônimo PICO para formular a seguinte questão de partida: *quais são os principais códigos da CID utilizados como rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos nos sistemas de informação de saúde?*

Para avaliação da qualidade e dos vieses em estudos observacionais, foi criado um instrumento com alguns critérios originados de três instrumentos: sistema GRADE, Critérios do York Center e Critérios de Loney.

Para calcular a concordância dos códigos da CID-10 identificados para cada autor, foram construídos testes de hipóteses unilaterais a fim de verificar se o determinado código possui concordância minimamente suficiente para ser incluído em determinada categoria, essas que foram compostas por códigos com concordância maior que um ponto de corte  $c$ , sendo  $c$  alguma estatística de ordem: primeiro, segundo ou terceiro quartil das concordâncias observadas. Para avaliar se cada  $p_i$  é significativamente maior que  $c$ , adotou-se o teste de proporções binomial exata, dado por  $H_0: p_i \leq c$ ,  $H_1: p_i > c$ ; em que  $i = 1; \dots; 1105$ .

Para controlar o número de hipóteses rejeitadas erroneamente, foi utilizada a técnica de *false discovery rate* (fdr). Para a análise estatística foi utilizado o software R. As

---

<sup>34</sup> Protocolo disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>

funções *binom.test* e *p.adjust*, ambas contidas no pacote *Stats*. Optou-se por escolher *fd* igual a 0,20, ou seja, no máximo 20% das hipóteses nulas foram rejeitadas erroneamente.

Para classificar cada CID de acordo com o grau de concordância, definiu-se uma nova variável “grau” com valores: 0 - Insuficiente, 1 - Baixo, 2 - Mediano e 3-Alto. Para cada CID são realizados três testes de hipótese, se *p<sub>i</sub>* for significativamente maior que o primeiro, segundo ou terceiro quartil das concordâncias, este código terá grau 1 (concordância baixa), 2 (mediana) ou 3 (alta), respectivamente, caso contrário, grau 0 (concordância insuficiente).

#### **Artigo 4:**

##### **Título:Abordagem computacional com os códigos da CID-10 para o rastreamento de eventos adversos de medicamentos em big-data da saúde no Brasil.**

Trata-se de estudo transversal, descritivo, com as informações originais dos dados administrativos obtidos do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde brasileiro-SIH-SUS, dos dados do Sistema de Informação de Mortalidade- SIM e das notificações de suspeitas de EAM realizadas no Sistema de notificação em Vigilância Sanitária – Notivisa, referentes ao período de 2009 a 2018.

Estudo descrito conforme lista de verificação do Relatórios de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE).

Os diagnósticos codificados pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10<sup>a</sup> revisão (CID-10) foram utilizados para identificar o diagnóstico dos eventos adversos e os medicamentos envolvidos nos eventos, no SIM e no SIH. A lista de códigos utilizada no estudo para rastrear as suspeitas de EAM no SIH e SIM foi resultado de uma ampla revisão sistemática que incluiu 33 artigos que utilizaram os códigos da CID-10 como rastreadores de EAM, e adotando análises estatísticas, foi possível avaliar a concordância entre pesquisadores para cada código proposto como rastreador.

Critérios de seleção para compor a lista rastreadora:

- 1) inclusão, como rastreadores de EAM, de todos os códigos da CID-10, com alta e média concordância entre avaliadores de acordo com o artigo 2;

2) todos os códigos da CID-10, independentemente do nível de concórdância que tenha na sua descrição a frase: “Induzido/devido/associada/efeito adverso de /causada por medicação / droga.”;

3) todos os códigos, que sejam reconhecidos na literatura como associados à prováveis eventos adversos, como exemplo o código L51.1 – Eritema Multiforme bolhoso.

A lista final desse estudo, incluiu 731 códigos classificados em diversos capítulos da CID-10, que foram utilizados para rastrear nos bancos de dados SIH e SIM todos os registros que possuíam, no mínimo um CID-EAM, compondo assim o banco de dados final para análises das internações que tiveram suspeitas de EAM.

As variáveis de interesse foram categorizadas e descritas por meio de frequências absolutas e relativas e as análises foram feitas com auxílio do software Stata® versão 15.

#### **Artigo 5:**

##### **Título: Fatores associados a morte hospitalar em pacientes com eventos adversos a medicamentos no Brasil, de 2011 a 2020.**

Trata-se de estudo analítico observacional do tipo caso-controle, com as informações originais dos dados administrativos do SIH-SUS, no período de 2011 a 2020. Os dados foram extraídos do site do Ministério da Saúde.

Este estudo está relatado seguindo a diretriz de Relatórios de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE). A população do estudo foi formada por todas as internações pagas pelo SUS, no período de 2011 a 2020, que apresentaram no mínimo um código CID-EAM que compõe a lista de códigos rastreadores, como diagnóstico do paciente, em uma ou mais das seguintes variáveis assim denominadas na AIH: diagnóstico principal (DIAG\_PRINC), diagnóstico secundário (DIAG\_SECUN), diagnósticos Secundários de 1 a 9 (DIAGSEC1 a DIASEC9).

Foram considerados como “casos” as internações da população de estudo que tivesse na Variável MORTE, o conteúdo 1, que indica morte durante a internação. Os controles atendiam todos os critérios de caso, no entanto a alta hospitalar foi devida a melhora, cura, transferências, alta a pedidos, alta administrativa ou por outros motivos, exceto pelo óbito.

Para as análises foram utilizadas o Índice de Gini e o índice de Desenvolvimento Humano Municipal – IDHM, obtidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE do Censo de 2010 e site do Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil<sup>35</sup>.

Na etapa de análise estatística descritiva as variáveis de interesse foram categorizadas e descritas por meio de frequências absolutas e relativas. Na etapa analítica, foram estimados modelos de regressão logística bruta (bivariável) e ajustada (multivariável) com a abordagem da modelagem hierarquizada, baseado em uma estrutura conceitual que melhor descreve a hierarquia das relações entre fatores de risco e o desfecho estudado.

#### **Artigo 6:**

**Título: Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de Farmacovigilância brasileiro.**

Trata-se de estudo transversal, com etapas descritiva-exploratória e analítica, utilizando como fonte de dados os relatórios de segurança de casos individuais (ICSR, em inglês) encaminhados à Anvisa. A população foi constituída pelos pacientes com COVID-19 que apresentaram RAM e foram notificados no Sistema Brasileiro de Farmacovigilância entre 1º de março de 2020 e 15 de agosto de 2020. Este estudo está relatado seguindo a diretriz de Relatórios de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE).

A avaliação da causalidade foi realizada usando-se o método WHO-UMC (Organização Mundial da Saúde-Centro de Monitoramento de Uppsala). Todos os fármacos com o status de “interação” nos relatos foram considerados suspeitos, conforme o guia do ICH E2B (R3). A gravidade das RAM foi classificada segundo o guia Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH, Genebra, Suíça) que considera como RAM grave qualquer reação que resulte em morte, ameaça à vida, que cause internação hospitalar ou prolongue a internação, resulte em incapacidade, persistente ou significativa, ou que cause anomalia congênita.

A fonte de dados avaliada foi o VigiMed. Foram incluídos os ICSR dos pacientes com COVID-19 notificados no VigiMed no período do estudo e excluídos os relativos a erros de medicação, inefetividade ou queixas técnicas dos medicamentos inseridas no VigiMed de forma errônea. Foram avaliadas as variáveis relativas às características do notificador (Unidade da Federação de residência, profissão), do paciente

---

<sup>35</sup> Disponível em: (<http://www.atlasbrasil.org.br/ranking>). Acesso em 01/01/2020

(sexo, idade, número de fármacos consumidos, doenças concomitantes), dos medicamentos envolvidos (classe terapêutica, dose cumulativa, grau de suspeição) e das RAM (tipo, gravidade, causalidade). Os medicamentos foram classificados de acordo com a ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*)<sup>13</sup>. As RAM foram classificadas com a terminologia MedDRA, versão 23.0 8, apresentadas por sistema-órgão-classe (SOC) e terminologia preferida da reação (PT).

Na etapa descritiva as variáveis de interesse foram categorizadas e descritas por meio de frequências relativas. As proporções de RAM foram avaliadas com o uso de estimativas pontuais ou intervalos de 95% de confiança (IC95%). Na etapa analítica, os dados foram submetidos à regressão logística não condicional, tendo como variável dependente “reação grave (sim, não)” e como explicativas (independentes) as variáveis sexo, faixa etária, presença de comorbidades e medicamentos usados. Para variáveis qualitativas, foram realizados os testes não paramétricos Qui-quadrado de Pearson quando os tamanhos amostrais fossem grandes e exato de Fisher quando fossem pequenos. Para comparar médias e medianas das amostras com distribuição normal foi utilizado o teste t, e quando em amostras pequenas ou com variâncias não homogêneas, o teste de Mann-Whitney. Foram estimados os modelos de regressão logística bruta e ajustada.

## **6 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA**

Os estudos que compõem a tese foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará (UFC), com o parecer de aprovação no 4.083.486 e CAE no 02066818.3.0000.5054.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Avaliação dos Conhecimentos, Atitudes e Práticas em Farmacovigilância dos profissionais de saúde no Brasil

O artigo “*Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil*” foi publicado em setembro de 2020 no “*Journal of Young Pharmacists*” doi: [10.5530/jyp.2020.12.71](https://doi.org/10.5530/jyp.2020.12.71). (Qualis Farmácia B3 / Novo Qualis B2). Número de citações até 25/01/2022: 5

Figura A: Página inicial do artigo “*Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil*”, publicado no periódico *Journal of Young Pharmacists* em setembro 2020.

J Young Pharm, 2020; 12(3) : 255-260.Original Article

A multifaceted peer-reviewed journal in the field of Pharmacy  
www.jyoungpharm.org | www.phcog.net

## Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2,\*</sup>, Elisabeth Carmen Duarte<sup>1</sup>, Karla de Araújo Ferreira<sup>1,4</sup>, Yannie Silveira Gonçalves<sup>1,4</sup>,  
Marcelo Vogler de Moraes<sup>1,4</sup>, Paulo Sergio Dourado Arrais<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa)/Inspection General Office, Brasília-DF, BRAZIL.  
<sup>2</sup>PhD Student at the Graduate Program of Pharmaceutical Sciences - Federal University of Ceará (UFC), Fortaleza-CE, BRAZIL.  
<sup>3</sup>Tropical Medicine Center, Faculty of Medicine, University of BRASÍLIA.  
<sup>4</sup>National Medicines Monitoring Center (CNMM) / Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), BRAZIL.  
<sup>5</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing, Federal University of Ceará, Fortaleza-CE, BRAZIL.

**ABSTRACT**  
**Background:** Adverse Drug Events represent a public health problem with high morbidity and mortality rates around the world. Knowledge, attitudes and practices of health professionals toward pharmacovigilance and reporting these events are important factors to promote safe drug therapy use. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate knowledge, attitudes and practices of health professionals and reporting of Adverse Drug Events by health professionals in Brazil. **Methods:** across-sectional study with a pretested questionnaire available on the website of the Brazilian drug regulatory agency. Pharmacovigilance related knowledge, attitudes and practices and Adverse Drug Events reporting were evaluated and correlations were estimated. **Results:** In total, 76 health professionals responded to the survey. The general knowledge, attitudes and practices was of 57.7% for pharmacists, 56.9% for nurses and 40% for physicians (40% considered to be a poor level). When evaluating performance by region, one physician (100%) from the South region and one nurse from the Central-West (83.3%) performed best on this indicator. Professionals in the age group older than 45 years and those with postgraduate degrees had the best performance in knowledge, attitudes and practices. The statistical analysis was performed with the software Stata version 15. **Conclusion:**

The study identified knowledge, attitudes and practices deficiencies in pharmacovigilance and mapped its main weaknesses, which makes it possible to better delineate measures to address these challenges and improve the Brazilian national pharmacovigilance system. **Key words:** Adverse Drug Reaction Reporting Systems, Health Knowledge, Attitudes, Practice, Patient Safety, Pharmaco-epidemiology, Product Surveillance, Postmarketing.

**Correspondence**  
**José Romério Rabelo Melo**  
<sup>1</sup>Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa)/Inspection General Office, Brasília-DF, BRAZIL.  
<sup>2</sup>PhD Student at the Graduate Program in Pharmaceutical Sciences - Federal University of Ceará (UFC), Fortaleza-CE, BRAZIL.  
Phone: +085-98208-3808  
Email: romerio.pgc@gmail.com  
DOI: 10.5530/jyp.2020.12.71

**INTRODUCTION**  
Modern drug therapy has improved the way of managing and controlling diseases and is based on two essential factors: safety and effectiveness.<sup>1</sup> Adverse drug event (ADE) continue to be a public health problem and its incidence is increasing worldwide,<sup>2</sup> with high rates of morbidity and mortality, especially among more vulnerable groups, such as children and elderly. Besides that, it can severely affect the costs of healthcare systems.<sup>2</sup> Spontaneous reporting of suspected ADE is one of the main pharmacovigilance tools, especially after the marketing authorization for a new drug. It is vital for the rapid detection of serious and rare ADE, guiding hypotheses of causality, investigation priorities and regulatory measures. However, it depends on the adequate knowledge, attitudes and practices of the health professionals towards the ADE notification. Since 2010, there has been an upward trend in knowledge, attitude and practice (KAP) studies among healthcare professionals, especially in developing countries and in pharmacy epidemiology field.<sup>3-6</sup> KAP research in the field of pharmacovigilance has not yet been extensively used, particularly in Brazil. However, some local studies indicate deficiencies regarding drug safety monitoring, knowledge about ADE and ADE notification forms.<sup>7</sup> In this context, this study aims to assess the KAP among health professionals regarding pharmacovigilance and reporting ADE in Brazil.

**MATERIALS AND METHODS**  
**Study design**  
A cross-sectional questionnaire-based survey was conducted from January to April 2019, coordinated by the National Drug Monitoring Center (CNMM) of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). No identification of the subjects was required and, therefore, it was not necessary to submit the study to Brazilian Research Ethics Committees, following Resolution No. 510/2016 of the National Health Council.  
**Study questionnaire**  
The questionnaire used in this study was based on a questionnaire from a similar survey conducted by the Australian Regulatory Authority (Therapeutic Goods Administration). The original questionnaire was translated into Portuguese language and, after semantic adaptation made by pharmacovigilance specialists, it was pretested with a sample of 174 Brazilian health professionals (data was not used in the analysis of this study). The questionnaire was divided into four sections: demographic characteristics, knowledge (Table 1), attitude (Table 2) and practice towards ADE reporting and pharmacovigilance (Table 3).

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

Journal of Young Pharmacists, Vol 12, Issue 3, Jul-Sep, 2020255

Fonte: *Journal of Young Pharmacists*. Disponível em: <https://www.jyoungpharm.org/article/1482>

\*Artigo com modificações no tamanho para adequar as exigências da revista.

## **Avaliação dos Conhecimentos, Atitudes e Práticas em Farmacovigilância dos profissionais de saúde no Brasil.**

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2\*</sup>; Elisabeth Carmen Duarte<sup>3</sup>, Karla de Araújo Ferreira<sup>1,4</sup>; Yannie Silveira de Gonçalves<sup>1,4</sup>; Marcelo Vogler de Moraes<sup>1,4</sup>; Paulo Sergio Dourado Arrais<sup>5</sup>.

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização-GGFIS, Brasília-DF, Brasil.
2. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-CE, Brasil
3. Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília- UnB.
4. Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), Gerência de Farmacovigilância, Agência Nacional de Vigilância Sanitária
5. Departamento de Farmácia. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-CE, Brasil

\*Autor Correspondente

E-mail: [romerio.pgcf@gmail.com](mailto:romerio.pgcf@gmail.com) / [romerio.melo67@gmail.com](mailto:romerio.melo67@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** Os eventos adversos a medicamentos (EAM) representam um problema de saúde pública, com altas taxas de morbimortalidade no mundo. Conhecimento, atitudes e práticas (CAP) de profissionais de saúde em relação à Farmacovigilância e a notificação de EAM são elementos importantes para promover a segurança no uso de medicamentos.

**Objetivo:** o objetivo desse estudo foi avaliar o CAP em Farmacovigilância dos profissionais de saúde no Brasil. **Metodologia:** Estudo transversal. Questionário pré-testado disponibilizado on-line no site da agência reguladora de medicamentos do Brasil (Anvisa) Foi avaliado o CAP relacionado à Farmacovigilância segundo a classe profissional, região e faixa etária e estimadas as correlações entre as suas dimensões. **Resultados:** Responderam 761 profissionais de saúde. O CAP-total dos farmacêuticos foi de 57,7% (nível baixo), enfermeiros 56,9% e médicos 40%. No desempenho do CAP-Total por região, um médico do sul (100%) e os enfermeiros do centro-oeste (83,3%) tiveram um bom desempenho nesse indicador. Os profissionais na faixa etária > 45 anos e os que possuíam pós-graduação foram os que tiveram os maiores CAP-totais. **Conclusão:** O estudo identificou deficiências no CAP em Farmacovigilância e mapeou as principais falhas o que torna possível um melhor delineamento nas medidas para o enfrentamento desses desafios e o aprimoramento do sistema nacional de Farmacovigilância brasileiro.

**Palavras-chave:** Farmacoepidemiologia, Segurança do Paciente, Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos, Vigilância de Produtos Comercializados.

## ABSTRACT

**Background:** Adverse Drug Events represent a public health problem with high morbidity and mortality rates around the world. Knowledge, attitudes and practices of health professionals toward pharmacovigilance and reporting these events are important factors to promote safe drug therapy use. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate Knowledge, attitudes and practices of health professionals and reporting of Adverse Drug Events by health professionals in Brazil. **Methods:** across-sectional study with a pretested questionnaire available online on the website of the Brazilian drug regulatory agency. Pharmacovigilance related Knowledge, attitudes and practices and Adverse Drug Events reporting were evaluated, and correlations were estimated. **Results:** In total, 761 health professionals responded to the survey. The overall knowledge, attitudes and practices was of 57.7% for pharmacists, 56.9% for nurses and 40% for physicians 40% (considered to be a poor level). When evaluating performance by region, one physician (100%) from the South region and one nurse from the Central-West (83.3%) performed well on this indicator. Professionals in the age group older than 45 years and those with postgraduate degrees had the best performance in knowledge, attitudes and practices. The statistical analysis was performed with the software State version 15. **Conclusion:** The study identified knowledge, attitudes and practices deficiencies in pharmacovigilance and mapped its main weaknesses, which makes it possible to better delineate measures to address these challenges and improve the Brazilian national pharmacovigilance system.

**Keywords:** Adverse Drug Reaction Reporting Systems, Health Knowledge, Attitudes, Practice, Patient Safety, Pharmacoepidemiology, Product Surveillance, Post marketing.

## INTRODUÇÃO

A terapia medicamentosa moderna mudou a maneira de gerenciar e controlar as doenças e sua racionalidade se baseia em dois pilares essenciais: segurança e eficácia.<sup>1</sup> O evento adverso a medicamentos (EAM) se refere à ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento<sup>2</sup>. Os EAM continuam sendo um problema de saúde pública e sua incidência vem aumentando no mundo,<sup>3</sup> com altas taxas de morbimortalidade, principalmente nos grupos mais vulneráveis como crianças e idosos, além de impactar nos custos dos sistemas de saúde<sup>4,5,6</sup>.

A Farmacovigilância é responsável por desenvolver atividades relacionadas à detecção, avaliação, e prevenção de problemas relacionados à medicamentos e tem como principais objetivos o uso racional e seguro de medicamentos, avaliação e comunicação de risco e benefícios dos medicamentos no mercado, e a educação e informação aos pacientes<sup>2</sup>. Relatos voluntários de suspeitas de EAM é uma das principais ferramentas de Farmacovigilância na fase pós-mercado, e são vitais para a detecção rápida de EAM graves e raros, importantes para a formulação de hipóteses de causalidades, início de investigações e tomadas de medidas regulatórias.

Um efetivo sistema de monitoramento de medicamentos depende muito da participação de todos os profissionais de saúde, do grau de cooperação e comunicação entre os profissionais e o centro de Farmacovigilância, que deve compartilhar entre esses atores, a responsabilidade pelo uso seguro dos medicamentos. No entanto, é necessário que esses profissionais tenham conhecimentos e sejam capacitados nas ações de Farmacovigilância.

Diversos estudiosos, em especial da área de Farmacoepidemiologia, já utilizaram os instrumentos de inquérito do tipo *knowledge, Attitude, and Practice* (KAP) dos profissionais de saúde na área de Pharmacovigilance<sup>7,8,9</sup>. Desde 2010 estudos do tipo KAP apresenta tendência de crescimento, e em especial nos países em desenvolvimento<sup>7</sup>. As pesquisas CAP na área de Farmacovigilância visam facilitar a compreensão que esses profissionais têm a respeito do tema de segurança de medicamentos, além de obter informações peculiares, tais como o processo de identificação, os critérios adotados para notificações de EAM de uma população específica, facilitando assim a identificação da intervenção educacional mais apropriada para cada grupo de profissionais pesquisados, e consequentemente fortalecendo a cultura de segurança ao paciente.

No Brasil, o uso de inquéritos do tipo KAP na área de Farmacovigilância ainda não foram extensivamente utilizados, no entanto, alguns estudos locais apontam deficiências nos processos que envolvem o monitoramento da segurança dos medicamentos, conhecimento insuficiente sobre EAM<sup>10</sup> e dos formulários de notificação de EAM<sup>11</sup>. Nesse contexto, esse estudo tem o objetivo de avaliar o conhecimento, atitudes e práticas entre profissionais de saúde em relação a Farmacovigilância e a notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal, baseado em questionário de pesquisa semelhante utilizado pela Autoridade Regulatória Australiana (*Therapeutic Goods Administration* – TGA<sup>36</sup> durante o período de 21/janeiro e 22/abril de 2019 e coordenada pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O Instrumento original foi traduzido para o português (Brasil) em seguida realizado adequação semântica por especialistas em Farmacovigilância e foi submetido a um pré-teste com 174 profissionais de saúde brasileiros, no entanto esses dados não foram usados na análise final desse estudo. O questionário final foi composto por 14 questões, em quatro seções que extraíram informações sobre as três dimensões distintas - conhecimentos, atitudes e práticas (CAP).

A pesquisa foi inserida no contexto da rotina prática das ações de Farmacovigilância da Anvisa/MS e do CNMM/BR e realizada mediante acordo de cooperação técnica entre a Anvisa e o Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos-Sindusfarma e por não exigir identificação dos sujeitos na pesquisa, seguindo a Resolução nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa. Para manter a anonimização, privacidade e confidencialidade dos sujeitos em todas as etapas do estudo, os questionários foram identificados somente com um código numérico.

A seção I do questionário continha perguntas que identificavam as características sociodemográficas dos participantes (região de residência, faixa etária e escolaridade (possuir ou não pós-graduação)). A sessão II identificou o nível conhecimento dos profissionais em Farmacovigilância, com a seguinte pergunta: dentre as opções abaixo,

---

<sup>36</sup> <https://www.tga.gov.au/adverse-events-side-effects-reporting-survey>

qual a que melhor descreve seu conhecimento em Farmacovigilância? A seção III avaliou a atitude dos profissionais frente a duas questões: “qual a principal razão motivadora para notificar EAM? e “Baseado nos últimos EAM notificados, quais foram os critérios para definir suas decisões? Para finalizar, a seção IV tratou sobre as práticas profissionais no campo da Farmacovigilância, tais como o destino das notificações encaminhadas, local de busca da informação sobre o medicamento de interesse, quais as situações que eles consultavam as bulas de medicamentos, qual a fonte de acessos a essas bulas e a aplicação dos seus conhecimentos de Farmacovigilância na sua prática profissional.

Os profissionais de saúde foram convidados a participar da pesquisa através de notícia divulgada no site da ANVISA<sup>37</sup> e por meio de e-mails convites encaminhados para as instituições da rede sentinela, conselhos profissionais, sindicatos e associações de indústrias farmacêuticas e associações médicas. O questionário foi autoaplicável, disponível online por 90 dias no site da Anvisa. Foram considerados como critérios de inclusão ser enfermeiro, farmacêutico ou médico e ter respondido no mínimo 50% de todos os itens do questionário. Foram excluídos os questionários respondidos sem a categoria profissional identificada.

Foram realizadas análises das dimensões que compõem o CAP (conhecimento, atitude, prática) e do indicador CAP-Total (soma das dimensões com respostas adequadas). Para os cálculos das dimensões, em separado, foram utilizados somente os dados dos participantes que responderam a todas as questões de cada dimensão avaliada, já para o cálculo do indicador CAP-Total foram utilizadas todas as respostas das três dimensões simultaneamente. Caso o participante deixasse de responder uma pergunta de alguma das dimensões, não teria o indicador final calculado.

Os conceitos de conhecimento (C), atitude (A) e prática (P) que formam o CAP-Total foram estabelecidos a partir de estudos similares, conforme segue: conhecimento é a habilidade para aplicar fatos específicos para a resolução de problemas ou, ainda, emitir conceitos com a compreensão adquirida sobre determinado evento. A atitude está relacionada aos sentimentos emocionais, opiniões, predisposições e crenças, dirigidos a um objetivo, pessoa ou situação e a prática é a tomada de decisão para executar a ação.<sup>7</sup>

Foram identificadas as frequências absolutas e relativas das respostas dos participantes e para o cálculo do indicador CAP-Total e suas dimensões, foram utilizadas

---

<sup>37</sup> <http://portal.Anvisa.gov.br/noticias>

alguma das perguntas, cujas respostas/alternativas foram classificadas em “adequadas” ou “inadequadas” com base na literatura e nas normas e regulamentos da Anvisa. Respostas adequadas receberam um ponto e as não adequadas zero ponto. Nas tabelas dos resultados, estão sinalizados quais as respostas consideradas satisfatórias ou insatisfatórias, para cada questão.

O participante que obteve 70% ou mais de respostas avaliadas como adequadas, foi classificado como de “nível bom” e para os que tiveram o valor abaixo dessa meta, de “nível baixo”, conforme utilizado no estudo efetuado por Alshakka, M *et al*<sup>12</sup>.

Toda a análise foi feita com auxílio do software Stata® versão 15. As correlações de Pearson foram usadas para identificar a associação existente entre as proporções de respostas adequadas das dimensões conhecimento, atitudes e práticas. Foi o usado o teste *Fisher's exact* quando apropriado e  $P < 0,05$  foi considerado significativo.

## RESULTADOS

Tabela 1- Características dos participantes da pesquisa, segundo a categoria profissional e variáveis sociodemográficas. Brasil, 2019

Variáveis demográficas	Categorias profissionais			Total (%)
	Farmácia	Enfermagem	Medicina	
	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	
<b>Região residência</b>				
Sudeste	329 (56,8)	61 (42,4)	23 (65,7)	413 (54,4)
Norte	26 (4,4)	8 (5,6)	2 (5,7)	36 (4,8)
Nordeste	93 (16,1)	32 (22,2)	8 (22,9)	133 (17,6)
Centro-Oeste	41(7,1)	20 (13,9)	0 (0,0)	61 (8,1)
Sul	90 (15,5)	23 (16,0)	2 (5,7)	115 (15,1)
<b>Total</b>	<b>579 (100,0)</b>	<b>144 (100,0)</b>	<b>35 (100,0)</b>	<b>758* (100,0)</b>
<b>Faixa Etária</b>				
< 25 anos	25 (4,3)	3 (2,1)	0 (0,0)	28 (3,7)
25-34 anos	305 (52,6)	56 (38,9)	2 (5,7)	363 (47,8)
35-44 anos	189 (32,6)	54 (37,5)	14 (40,0)	257 (33,9)
≥ 45 anos	61 (10,5)	31 (21,5)	19 (54,3)	111 (14,6)
<b>Total</b>	<b>580 (100,0)</b>	<b>144 (100,0)</b>	<b>35 (100,0)</b>	<b>75 (100,0) **</b>
<b>Possui pós-graduação</b>				
Não	178 (30,6)	21 (14,6)	7 (19,4)	206 (27,1)
Sim	403 (69,4)	123 (85,4)	29 (80,6)	555 (72,9)
<b>Total</b>	<b>581 (100,0)</b>	<b>144 (100,0)</b>	<b>36 (100,0)</b>	<b>761 (100,0)</b>

\*3 Participantes com região de residência ignorada

\*\*2 Participantes com faixa etária ignorada

Um total de 891 questionários foi recebido pela Anvisa, no entanto, apenas 761 questionários atenderam os critérios do estudo (85,4%). A tabela 1 apresenta as características sociodemográficas dos participantes do estudo. No total, 76,4% eram provenientes de farmacêuticos, 19,0% enfermeiros e 4,6% de médicos. A maioria dos participantes residiam na região Sudeste (54,4%), tinham entre 25-44 anos de idade (81,7%), e possuíam pós-graduação na área da saúde (72,9%).

A tabela 2 apresenta os resultados sobre o nível de conhecimentos dos participantes da pesquisa, por categoria profissional. Foi verificado que 43,6% dos respondentes afirmaram conhecer os conceitos de Farmacovigilância e usar esse conhecimento em sua prática diária e essa resposta obteve diferenças significativas entre os participantes. Entre os enfermeiros, essa resposta teve o maior percentual com 59%, seguida pelos médicos com 44,4%. Os farmacêuticos foram os profissionais que tiveram o menor percentual com 39,7%.

Ter conhecimento avançado e ou esse conhecimento faz parte da rotina diária, foi a segunda resposta mais selecionada para essa questão com 32,2% e foi verificado diferenças significativas entre os pesquisados. Dessa vez, foi entre os médicos que essa resposta teve a maior escolha com 44,4%, já entre os farmacêuticos e enfermeiro, esses percentuais foram de 39,7% e 59%, respectivamente.

151 pesquisados (19,9%) afirmaram que conheciam os conceitos, mas não os aplicavam em sua prática diária de trabalho, e essa resposta foi significativamente maior entre os farmacêuticos (21,4%) seguida pelos enfermeiros (17,4%) e com o menor percentual, os médicos (5,6%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das variáveis da dimensão Conhecimentos (C) segundo categoria profissional

Nível do Conhecimento	Categoria Profissional				p-value*
	Farmácia	Enferma- gem	Medicina	Total	
	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	
Conhece os conceitos e aplica na prática (Adequado)	230 (39,7)	85 (59,0)	16 (44,4)	331 (43,6)	<0.001
Tem conhecimento avançado e/ou faz parte da rotina diária. (Adequado)	205(35,3)	25 (17,4)	15 (41,7)	245 (32,2)	<0.001
Conhece os conceitos, mas não aplica na prática diária*. (Inadequado)	124 (21,4)	25 (17,4)	2 (5,6)	151 (19,9)	0.038
Ouviu falar superficialmente, mas não sabe como funciona. (Inadequado)	18 (3,1)	9 (6,2)	3 (8,3)	30 (3,9)	0,062
Não tem conhecimento/Nunca teve contato (Inadequado)	3 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)	1.00
<b>Total</b>	<b>580(100,0)</b>	<b>144 (100,0)</b>	<b>36(100,0)</b>	<b>760(100,0)</b>	-
N.º de participantes que não responderam	1	0	0	1	-

\*Fisher's exact

Também foi perguntado aos profissionais onde eles adquiriram os conhecimentos em Farmacovigilância, e 44,9% deles afirmaram ter sido durante a prática

diária de suas atividades, 30% na universidade (18,1% na graduação e 11,9% pós-graduação). Entre os participantes que obtiveram esse conhecimento durante a graduação universitária, tem destaque para os farmacêuticos com 20,8%, os enfermeiros com 10,7% e 2,9% entre os médicos (dados não apresentados).

Na tabela 3 estão apresentadas as questões relacionadas as atitudes dos profissionais. Dos respondentes, 40,4% informaram que as principais razões motivadoras para a notificação de EAM, foi a consciência que essa atitude pode resultar em ações que reduzem os riscos no uso de medicamentos (40,4%) e ciência da importância da construção de perfis de segurança dos fármacos (40,2%). O terceiro motivo mais informado como motivador de notificação, foi a obrigatoriedade da notificação nos ambientes do trabalho com 11,6% dos pesquisados, e foi entre os médicos que essa resposta foi mais selecionada com 17,7%.

Dentre os respondentes, 470 afirmaram ser subnotificadores (67,7%), pelo menos uma vez na vida, e os principais motivos que os levaram a decidir por não notificar EAM foram: falta de acesso a todos os dados necessários para o preenchimento do formulário de notificação (22,8%), dificuldades no acesso ao formulário de notificação (16,1%), falta de tempo suficiente e falta de retorno para a última notificação (14,3%). 10,4% dos profissionais achavam que fazer uma notificação era complicado ou complexo (Dados não apresentados).

Quanto aos critérios utilizados para definir a decisão de notificar EAM, 371 informaram notificar os EAM mesmo quando não tinham certeza da causalidade da droga (55,1%), sendo essa resposta elevada (50% ou mais) para todas as classes de profissionais, em especial para os médicos com 68,8%. Em 39,4% dos farmacêuticos e 37,5% dos médicos disseram que notificavam EAM somente quando os consideravam graves ou severos. A notificação somente em casos de certeza da causalidade entre o evento e o medicamento utilizado, foi mais prevalente entre os enfermeiros (39,7%) e os farmacêuticos (34,1%) (Tabela 3).

Segundo os pesquisados (73,5% dos médicos, 52,1% farmacêuticos e 48,0% dos enfermeiros), o principal fator que contribuía para a o incentivo a notificação ou o aumento dessa prática rotineiramente efetuada, foi a existência de um sistema de notificação mais simples (52,5%). Fatores também que apareceram como importantes motivadores para a notificação foram: a possibilidade de notificar pelo celular (34,1%), e o envio automático

das notificações usando as informações do próprio sistema eletrônico de prescrição (prontuário eletrônico) /dispensação com 27,4% (Tabela 3).

Na tabela 4 estão apresentados os resultados quanto aos itens relacionados à dimensão “Práticas” no campo da Farmacovigilância e notificação de EAM. Dentre os que responderam que enviavam suas notificações diretamente a Anvisa, os farmacêuticos tiveram o maior percentual com 56,7%. Entre os que enviavam para o núcleo de segurança ao paciente, os enfermeiros tiveram a maior participação com 77%, enquanto 46,9% dos médicos costumavam enviar com frequência a notificação para o detentor do registro.

Segundo os pesquisados, em geral, os principais locais onde costumavam buscar informações sobre medicamentos era na literatura médica-científica com 44,4% e nas bulas de medicamentos com 33,5%. Os médicos e os enfermeiros foram os quem mais utilizavam a literatura médica-científica (70,6% e 58,8%, respectivamente), enquanto os farmacêuticos utilizam mais a bula dos medicamentos, com 36,2% (Tabela 4).

O bulário eletrônico da Anvisa foi a principal fonte de acesso as bulas para 48,6% dos participantes, em especial para os farmacêuticos com 53,8%. Os sites de buscas da internet foi a segunda maior fonte de acesso a bula com 31,2% e os médicos e enfermeiros foram os que mais utilizaram essa fonte para ter acesso as bulas com 53,1% e 45,1%, respectivamente (Tabela 4).

Por fim, se verificou que 43,6% dos profissionais que tinham conhecimento em Farmacovigilância, aplicavam seus conhecimentos em sua prática diária. Os enfermeiros foram os que mais utilizavam esses conhecimentos em suas rotinas de trabalho, por outro lado, foram os farmacêuticos que mais afirmaram que possuía esses conhecimentos, mas não utilizavam em suas práticas laborais de rotina.

Tabela 3 - Distribuição das variáveis da dimensão Atitudes (A) segundo categoria profissional

Atitudes	Categoria Profissional				p-value*
	Farmácia	Enferma- gem	Medici- na	Total	
	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	
Ciente que a notificação pode resultar em ações para a redução de riscos dos Medicamentos (Adequado)	206 (36,7)	74 (53,2)	17(50,0)	297(40,4)	0.00
Ciente da importância da notificação de Eventos Adversos de Medicamentos- EAM para construção de perfis de segurança mais completos para os fármacos (Adequado)	246 (43,9)	40 (28,8)	9 (26,4)	295(40,2)	0.00
Existência de Políticas mandatória/orientativas no trabalho para a notificação de EAM (Inadequado)	61 (10,9)	18 (12,9)	6 (17,7)	85(11,6)	0.42
Não realizo notificações (Inadequado)	35 (85,4)	4 (9,8)	2 (4,9)	41 (5,6)	0.28
Interesse na obtenção de informações técnico-científicas sobre EAM (Inadequado)	11 (2,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	14 (1,9)	0.87
Outros	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0.89
<b>Total</b>	<b>561 (100)</b>	<b>139 (100)</b>	<b>34 (100)</b>	<b>734 (100)</b>	
N.º de participantes que não responderam	20	5	2	27	
<b>b) Com base nos últimos EAM notificados, quais foram os critérios para definir suas decisões? Selecione as respostas aplicáveis (adequabilidade)</b>					
Notifico mesmo quando não tenho certeza da causalidade da droga. (Adequado)	270 (52,9)	79 (60,3)	22(68,8)	371 (55,1)	0.09
Notifico quando considero o EAM graves/severos (Inadequado)	201 (39,4)	46 (35,1)	12(37,5)	259 (38,4)	0.67
Notifico quando tenho certeza de que foi causado pelo medicamento (Inadequado)	174 (34,1)	52 (39,7)	6 (18,8)	232 (34,4)	0.08
Notifico quando o EAM não está listado na bula do medicamento (Inadequado)	172 (33,7)	27 (20,6)	7 (21,9)	206 (30,6)	0.00
Notifico EAM que são bem conhecidos para o medicamento (Inadequado)	103 (20,2)	25 (19,1)	5 (15,6)	133 (19,8)	0.88
N.º de participantes que não responderam	71	13	4	88	

\*Fisher's exact \*\*Nota: para o cálculo do CAP, essa variável foi classificada como: profissional subnotificador (aquele que marcou pelo menos uma das respostas que apontam para a decisão de não enviar a notificação) e profissional notificador (aquele que justificou a não escolha de nenhuma das respostas, por não se aplicar a sua atitude, que é o envio sempre da notificação). Portanto, ser subnotificador é inadequado e notificador é adequado.

Tabela 4 - Distribuição das variáveis da dimensão Práticas (P) segundo categoria profissional (Continua)

Questões	Categoria Profissional				p-value
	Farmácia	Enferma- gem	Medici- na	Total	
	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	
<b>a quem você costuma notificar os eventos adversos dos quais toma conhecimento em sua rotina? selecione as respostas aplicáveis (adequabilidade)</b>					
Anvisa (adequado)	298 (56,7)	57 (42,2)	8 (25,0)	363 (52,4)	<0.01
Núcleo de segurança do paciente (adequado)	199 (37,8)	104 (77,0)	17 (53,1)	320 (46,2)	<0.01
Detentor do registro (inadequado se selecionado sozinho)	220 (41,8)	28 (20,7)	15 (46,9)	263 (38,0)	<0.01
Vigilância Sanitária Local (adequado)	118 (22,4)	14 (10,4)	4 (12,5)	136 (19,6)	0.003
Outros	12 (2,3)	4 (2,9)	0 (0,0)	16 (2,3)	0.885
N.º de participantes que não responderam	55	9	4	68	
<b>Onde você busca informações sobre medicamentos que prescreve, dispensa ou administra? selecione as respostas aplicáveis.</b>					
Na literatura médico-científica (adequado)	232 (45,1)	43 (34,7)	24 (70,6)	299 (44,4)	0.001
Bula dos Medicamentos (adequado)	187 (36,2)	31 (25,0)	8 (23,5)	226 (33,5)	0.027
Com colegas de profissão (inadequado, se selecionada sozinho)	6 (1,1)	12 (9,7)	0 (0,0)	18 (2,7)	<0.01
Com representantes medicamentos/indústrias (inadequado)	7 (1,3)	3 (2,4)	0 (0,0)	10 (1,4)	0.654
Conferências/congressos (inadequado se selecionada sozinho)	5 (1,0)	1 (0,8)	1 (2,9)	7 (1,0)	0.400
Outros	6 (1,4)	2 (2,1)	0 (0,0)	8 (1,4)	0.774
N.º de participantes que não responderam	65	20	2	87	
<b>Em que situações você consulta bulas de medicamentos? selecione as respostas aplicáveis.</b>					
Quando prescreve, dispensa, ou administra medicamento na 1ª vez (adequado)	227 (50,6)	57 (58,8)	22(64,7)	306 (52,8)	0.126
Quando o paciente informa sobre a ocorrência de um evento adverso (inadequado, se selecionada sozinho)	218 (52,5)	41 (45,6)	10 (33,3)	269 (50,2)	0.081
Quando o paciente questiona sobre um medicamento (adequado)	218 (48,6)	21 (21,6)	4 (11,8)	243 (41,9)	< 0.01
Quando prescreve, dispensa ou administra um novo medicamento para o paciente (adequado)	149 (33,1)	39 (40,2)	8 (23,5)	196 (33,8)	0.183
Não costumo consultar bulas (inadequado)	12 (2,7)	4 (4,1)	2 (5,9)	18 (3,1)	0.257
N.º de participantes que não responderam	132	47	2	181	

Tabela 4- Distribuição das variáveis da dimensão Práticas (P) segundo categoria profissional (Conclusão)

Qual a fonte onde você acessa bulas de medicamentos com mais frequência? selecione todas as respostas aplicáveis. (Julgamento adequabilidade)	Categoria Profissional				p-value
	Farmácia	Enfermagem	Medicina	Total	
	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	
Bulário Eletrônico da Anvisa (adequado)	233 (53,8)	28 (30,1)	10 (31,2)	271 (48,6)	<0.01
Sites de busca na internet (inadequado, se selecionada sozinha)	115 (26,5)	42 (45,1)	17 (53,1)	174 (31,2)	<0.01
Bula em papel disponibilizada junto ao medicamento (adequado)	24 (5,5)	12 (12,9)	1 (3,1)	37 (6,6)	0,042
Aplicativos de medicina (inadequado, se for selecionada sozinha)	28 (6,4)	4 (4,3)	3 (9,3)	35 (6,2)	0.507
Site do detentor/indústria farmacêutica (adequado)	19 (4,3)	3 (3,2)	1 (3,1)	23 (4,1)	0.920
Softwares de prescrição e/ou dispensação (inadequado, se selecionada sozinha)	8 (1,9)	2 (2,1)	0 (0,0)	10 (1,8)	0.830
N.º de participantes que não responderam	148	51	4	203	-
<b>Questão sobre conhecimento, mas com julgamento na prática* (adequabilidade)</b>					
Conhece os conceitos e aplico na prática** (Adequado)	230 (39,7)	85 (59,0)	16 (44,4)	331 (43,6)	<0.01
Conhece os conceitos, mas não aplico na prática diária**. (Inadequado)	124 (21,4)	25 (17,4)	2 (5,6)	151 (19,9)	0.038

\*Fisher's exact

\*\* julgado quanto a segunda parte da resposta, sobre o que faz na prática com o conhecimento de Farmacovigilância?

## **Resultados analíticos das avaliações do CAP em Farmacovigilância e notificação de EAM e suas dimensões.**

A Tabela 5 apresenta os resultados das avaliações das dimensões do CAP do indicador CAP- Total. A dimensão “Conhecimentos” foi considerada como de bom nível, com 75,8% dos profissionais participantes com respostas adequadas. Os médicos foram os que tiveram o maior desempenho com 88,6%. Quando se aprofunda a análise por região de residência dos profissionais, os farmacêuticos e enfermeiros da região norte (57,7% e 62,5%, respectivamente), os farmacêuticos do centro-oeste e da região sul (53,7% e 67,8%, respectivamente) tiveram um fraco desempenho e foram classificados como “nível baixo”.

Quanto a faixa etária, somente os farmacêuticos (56,0%) e enfermeiros (33,3%) com idade < 25 anos tiveram avaliações do conhecimento como “nível baixo”, as demais foram classificadas como “nível bom”. Foi verificado também, que todos os participantes com pós-graduação possuíam “bom nível de conhecimento” em comparação aos que tinham somente a graduação (Tabela 5).

A dimensão “Atitudes” para as três classes profissionais foi considerada “nível baixo”, com 62,6% dos participantes com respostas adequadas. Somente os enfermeiros das regiões norte e do centro-oeste (70,9 e 82,3%, respectivamente) e os médicos da região sul (100%) tiveram suas classificações como “nível bom”. Quando avaliado segundo a faixa etária, somente um médico, na faixa etária de 25-34 anos, foi considerado com atitudes adequadas. Entre os que possuíam pós-graduação, somente os farmacêuticos (80,9%) tiveram suas atitudes classificadas como “nível bom” (Tabela 5).

A dimensão “Práticas” foi considerada como “bom nível”, já que 78,2% dos profissionais apresentaram respostas adequadas. Somente os enfermeiros apresentaram um nível baixo com 69,0% de respostas adequadas, exceto aqueles que residiam na região centro-oeste (100%) e sul (82,3%). Todos os profissionais que possuíam pós-graduação foram classificados como “nível bom” em relação as suas práticas em Farmacovigilância.

O cálculo do indicador CAP-Total foi elaborado com as respostas das três dimensões simultaneamente. O profissional respondente só teria seu indicador CAP-Total calculado, se estivesse respondido todas as questões do instrumento de pesquisa. Após a análise desse indicador, foi verificado que o resultado dos profissionais foi considerado “nível baixo” com 56,6% de respostas consideradas adequadas.

Apesar de não ter apresenta diferenças estatísticas, os farmacêuticos foram os que tiveram o melhor desempenho geral com 57,7% e os médicos foram os que tiveram o pior desempenho, com 40,0% de todas as respostas consideradas adequadas.

Aprofundando a análise por região de residência, somente os enfermeiros da região centro-oeste (83,3%) e um médico da região sul tiveram todas as suas respostas adequadas. A análise de idade permitiu identificar um gradiente negativo para o indicador CAP entre os farmacêuticos (de 64,7% entre <25 anos para 63,6% nos  $\geq 45$  anos) e gradiente positivo para os enfermeiros (de 0% entre <25 anos para 78,8% nos  $\geq 45$  anos) (Tabela 5).

Tanto os farmacêuticos como os enfermeiros com pós-graduação apresentaram um CAP-TOTAL superior aos que não tinham a pós-graduação. Exceto para os médicos com pós-graduação que apresentaram CAP-TOTAL menor, quando comparado com os médicos não pós-graduados (Tabela 5). Possuir pós-Graduação foi a única variável que apresentou diferença estatística, sendo que profissionais com pós-graduação tiveram um CAP-Total maior do que os profissionais sem pós-graduação (*Fisher's exact*  $p=0.012$ ).

Ao avaliar o comportamento entre as dimensões estudadas, por meio do coeficiente de correlação de Pearson, se observou fracas correlações entre as proporções de respostas adequadas das dimensões conhecimentos x atitudes para os farmacêuticos ( $r=0,22$ ,  $p<0,001$ ,  $n=676$ ), Enfermeiros ( $r=0,07$ ;  $p=0,44$ ) e médicos ( $r=0,07$ ;  $p=0,71$ ). Já entre as dimensões conhecimentos x práticas para os farmacêuticos ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ,  $n=536$ ) e enfermeiros ( $r=0,71$ ;  $p<0,001$ ) foi observada uma correlação moderadamente forte e significativa, enquanto para os médicos, a correlação foi fraca e negativa entre a dimensão conhecimento e prática. A relação atitudes x práticas, entre os farmacêuticos foi de 20% ( $r=0,20$ ;  $p=0,002$ ) para os enfermeiros de 3% ( $r=0,03$ ;  $p=0,78$ ) e médicos uma correlação negativa de 20% ( $r=-0,20$ ;  $p=0,47$ ) (Dados não apresentados).

Tabela 5 - Distribuição percentual dos elementos do CAP classificados por área de formação dos participantes da pesquisa nacional sobre Farmacovigilância e notificação em EAM em 2019

Variáveis	Conhecimentos			Atitudes			Práticas			CAP Total		
	Farmácia	Enfermagem	Medicina	Farmácia	Enfermagem	Medicina	Farmácia	Enfermagem	Medicina	Farmácia	Enfermagem	Medicina
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Região</b>												
Sudeste	264 (80,2)	45 (73,7)	20 (87,0)	193 (66,3)	39 (70,9)	13 (61,9)	98 (79,7)	17 (63,0)	872 (72,7)	72 (59,5)	15 (55,6)	4 (36,3)
Norte	15 (57,7)	5 (62,5)	2 (100,0)	11 (52,4)	3 (50,0)	1 (50,0)	9 (75,0)	2 (66,7)	1 (100,0)	7 (58,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Nordeste	73 (78,4)	24 (75,0)	7 (87,5)	49 (60,4)	21 (67,7)	4 (57,1)	36 (85,7)	8 (61,5)	2 (100,0)	27 (64,2)	5 (38,4)	1 (50,0)
Centro-Oeste	22 (53,7)	15 (75,0)	-	16 (47,1)	14 (82,3)	-	9 (69,2)	6(100,0)	-	5 (38,4)	5 (83,3)	-
Sul	61 (67,8)	21(91,3)	2 (100,0)	35 (50,7)	10 (52,6)	2 (100,0)	29 (82,9)	7 (77,8)	1 (100,0)	17 (50,0)	6 (66,7)	1 (100,0)
<b>Total por área</b>	435 (75,1)	110 (76,4)	31 (88,6)	304(61,3)	87 (68,0)	20 (62,5)	181(80,4)	40 (69,0)	12 (80,0)	128(57,7)	58 (56,9)	6 (40,0)
Total do estudo	75,8% IC95% (72,5%-78,7%)			62,6% IC95% (58,7%- 66,3%)			78,2% IC95% (73,0%- 82,7%)			56,6% IC95% (50,7%- 62,3%)		
<b>Faixa etária (anos)</b>												
< 25	14 (56,0)	1 (33,3)	-	11 (64,7)	1 (50,0)	-	8 (80,0)	0 (0,0)	-	7 (70,0)	0 (0,0)	-
25-34	226 (74,1)	42 (75,0)	2 (100,0)	166(64,1)	33 (67,3)	1 (100,0)	96 (80,7)	13 (59,1)	1 (100,0)	70 (59,8)	11 (50,0)	1 (100,0)
35-44	148 (78,3)	41 (75,9)	11 (78,6)	102(61,1)	32 (69,6)	5 (71,4)	57 (77,0)	15 (71,4)	5 (71,4)	37 (50,7)	11 (52,4)	2 (28,6)
≥ 45	47 (77,1)	26 (83,9)	18 (94,7)	25 (46,3)	21 (67,7)	6 (85,7)	0 (90,9)	2 (85,7)	(85,7)	4 (63,6)	1 (78,6)	(42,9)
<b>Pós-graduação:</b>												
Não	109 (61,6)	12 (57,1)	6 (85,7)	83 (59,3)	15 (75,0)	4 (66,7)	42 (60,9)	5 (62,5)	3 (75,0)	30 (44,8)	3 (37,5)	2 (50,0)
Sim	326 (80,9)	98 (79,7)	25 (86,2)	221(61,9)	72 (66,7)	16 (61,5)	139(89,1)	35 (70,0)	9 (81,8)	98 (63,2)	30 (60,0)	4 (36,4)

\*p=0.012; Fisher's exact IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

## DISCUSSÃO

Com base na literatura revisada, este é o primeiro estudo do Brasil que teve o objetivo de avaliar os conhecimentos, atitudes e práticas dos profissionais de saúde em relação a Farmacovigilância e notificação em EAM em todas as regiões do país. A população do estudo incluiu principalmente farmacêuticos (76,4%), profissionais entre 25 e 44 anos de idade (81,7%), residentes da região Sudeste (54,4%) e pós-graduados (72,9%). Farmacêuticos e médicos tiveram um nível bom nas dimensões conhecimentos e práticas. Para a dimensão “atitude” todas as categorias de profissionais apresentaram nível baixo, assim como para o indicador geral, o CAP-Total.

Na dimensão “conhecimento”, a maioria dos pesquisados (75,8%) autodeclararam conhecer os conceitos em Farmacovigilância. Um dado que chama a atenção foi que 19,9% dos profissionais que informaram possuir esse conhecimento, no entanto, não o utilizava em sua prática diária. Esse achado pode indicar a presença de obstáculos para que o vínculo entre a retenção do conhecimento e a sua aplicação na prática ocorra, tais como estrutura, capacitação, disponibilidade de tempo, motivação, entre outros fatores.

Ao ser interrogados sobre o local de obtenção do conhecimento em Farmacovigilância, a grande maioria – principalmente médicos - informou que havia adquirido esse conhecimento fora da universidade (66,9%).

Poucos profissionais afirmaram ter obtido conhecimentos em Farmacovigilância na universidade. Em um estudo brasileiro em 2011, somente 14% dos profissionais da enfermagem participantes da pesquisa disseram que foi, durante a graduação ou nos cursos técnicos que ouviram falar sobre o assunto “Eventos Adversos” e 13% tomaram conhecimento acerca desse assunto na pós-graduação ou, em encontros e cursos de aperfeiçoamento.<sup>13</sup> Um outro estudo brasileiro demonstrou que a Farmacovigilância por si só ainda não está ainda incorporada nas grades curriculares como disciplina a parte dos cursos de graduação da área de saúde e que disciplina como Farmacoepidemiologia, nas melhores universidades do ensino farmacêutico no país, possuem menos de 2% de carga horária.<sup>14</sup> Esses resultados dos estudos anteriores, podem explicar em parte os nossos resultados, que apontam a pouca participação da universidade como local de aprendizado nessa área.

No entanto, esse problema parece não ser exclusivo do Brasil, pesquisadores do Reino Unido<sup>15</sup> demonstraram que a quantidade de tempo dedicado ao ensino de

Farmacovigilância na graduação e pós-graduação de farmácia é baixa. Em Portugal, Correia-Nunes AM (1998)<sup>16</sup> identificou que os cursos de medicina atribuem pouco valor a essa disciplina. Esses resultados reforçam a necessidade de maior atenção no ensino universitário para as disciplinas de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância.

Foi verificado que os profissionais participantes foram considerados como “nível bom” na dimensão “conhecimentos”, com 75,8% das respostas consideradas “adequadas”. Esse resultado foi diferente do estudo desenvolvido com os profissionais de saúde da Etiópia<sup>8</sup>, Arábia Saudita<sup>17</sup> e no Yemen<sup>12</sup>, onde os profissionais pesquisados naqueles países, apresentaram conhecimentos em Farmacovigilância inadequados. No nosso estudo, foram os médicos que apresentaram maior proporção de “conhecimento” adequado sobre o tema (88,6%). Esse achado diverge dos resultados de um estudo brasileiro com profissionais de saúde de um hospital no Centro-Oeste brasileiro<sup>18</sup>, bem como outros estudos realizados na Etiópia<sup>8</sup> e Arábia Saudita<sup>17</sup>, que apontaram os farmacêuticos, com os melhores conhecimento em Farmacovigilância.

Ao avaliar as respostas, segundo a região de residência, os respondentes da região Sudeste do Brasil foram os que obtiveram os maiores percentuais de adequação dos conhecimentos em Farmacovigilância (79,7%), enquanto os das regiões Norte e Centro-Oeste as menores proporções, com 60,7% e 61,1%, respectivamente. (dados não apresentados). Esses resultados demonstram uma desigualdade regional no conhecimento sobre Farmacovigilância. Em 2016 Moscou K & Kohler JC (2016)<sup>19</sup> avaliaram a maneira pela qual as estruturas de governo, os instrumentos políticos e autoridade institucional eram gerenciados pela Anvisa, para promover os interesses da sociedade em relação ao uso seguro de medicamentos e seus achados também apontaram para existências de disparidades regionais sobre o conhecimento no monitoramento e avaliação da segurança de medicamentos.

Conhecimentos em Farmacovigilância demonstrou um gradiente positivo com a idade nesse estudo, principalmente para os farmacêuticos e enfermeiros. Talvez uma explicação seja considerar que idade é proxy para anos de formação e acúmulo de experiência na atividade laboral. Essa mesma tendência também foi identificada na Espanha com farmacêuticos<sup>20</sup> e no estudo de Thomas & Zachariah, (2018)<sup>7</sup>, com diversos profissionais de saúde de diferentes países em desenvolvimento.

Na dimensão “atitudes”, apenas 62,6% dos profissionais estudados apresentaram mais de 70% de respostas adequadas. Esse resultado não difere de outros estudos realizados

no Brasil<sup>11,18</sup> e em países em desenvolvimento, tais como a Índia<sup>21</sup> e a China<sup>22</sup>. Os enfermeiros foram os que atingiram o melhor desempenho nessa dimensão, com 68,0% de respostas adequadas. Esse resultado, embora considerado de “nível baixo”, demonstra que esses profissionais podem desempenhar um papel importante no relato de EAM, devido a sua proximidade com o paciente e por estarem bem-posicionados para observar a resposta dos pacientes aos medicamentos<sup>23</sup>.

Por outro lado, os farmacêuticos obtiveram o pior resultado de respostas adequadas na dimensão “atitude” (61,3%) entre os profissionais estudados. Esse achado diverge de estudos realizados na Arábia Saudita<sup>17</sup> e na Etiópia<sup>8</sup>, que apontaram os farmacêuticos como os profissionais de melhores atitudes em Farmacovigilância.

A atitude de notificar EAM somente após a certeza da causalidade foi identificada em 34,4% dos respondentes. Esse resultado foi melhor do que no estudo Etiópe<sup>8</sup> que identificou que 67,8% dos seus profissionais só notificavam mediante a certeza da causalidade. Os enfermeiros foi a categoria que teve a maior proporção para essa prática, com 39,7%. Esse achado reforça a necessidade de maior divulgação para a adesão à recomendação da OMS<sup>2</sup> que é notificar todos os casos suspeitos de EAM, independente da avaliação da causalidade e da gravidade do evento.

Nesse estudo foi identificado que os profissionais de saúde esperam uma melhor tecnologia de suporte da informação para facilitar o uso do sistema de notificação de EAM, tais como sistema mais simples (52,4%), possibilidade de notificação do próprio celular (34,1%) e a partir do próprio prontuário do paciente (27,4%). Esses fatores, aparentemente, podem contribuir para uma melhor participação dos profissionais de saúde no sistema de Farmacovigilância, facilitando a notificação, como foi mostrado no estudo de Rishi, R. K., Patel, R. K., & Bhandari, A. (2012)<sup>24</sup> na Índia.

Nesse sentido, espera-se que com o novo sistema adotado pela Anvisa em 2019, denominado VigiMed, que é uma versão adaptada para o Brasil do sistema VigiFlow, disponibilizado pela OMS aos centros nacionais de Farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM). Essa novidade tecnológica e de gestão do sistema de notificação de EAM tem possibilidade de suprir, pelo menos em parte, essa expectativa dos profissionais já que apresenta ser um sistema on-line, com possibilidade de acesso via telefone celular e com tecnologias mais robustas do que o sistema de notificação anteriormente utilizado no Brasil, o Notivisa<sup>25</sup>.

A dimensão das “práticas” em Farmacovigilância foi a que teve o maior percentual dos profissionais com respostas adequadas (78,2%) e foram os farmacêuticos que tiveram o melhor desempenho (80,4%), seguidos pelos médicos (80,0%). Esses resultados divergem dos resultados encontrados na Jordania<sup>26</sup>, que apontou os farmacêuticos com práticas em Farmacovigilância inadequadas. A hipótese para essas diferenças pode ser explicada, em parte, pela Farmacogovernança e práticas diversas dos serviços de saúde de cada país. Os enfermeiros foram os que tiveram o pior desempenho na dimensão da “prática” com 69,0% de respostas adequadas. Um estudo semelhante ao nosso, com 224 enfermeiros hospitalares em Teerã<sup>27</sup>, também encontrou um baixo desempenho nas práticas relacionadas a Farmacovigilância. Esses resultados apontam a necessidade de maior envolvimento dos enfermeiros nas questões de segurança de medicamentos e assim poderem contribuir de forma mais ativa nessa área, uma vez que esses profissionais ficam mais próximos aos pacientes, principalmente na hora da administração de medicamentos e nos cuidados aos pacientes<sup>23</sup>.

Em resumo, neste estudo as dimensões que envolveram o conhecimento e a prática da Farmacovigilância foram considerados de nível bom, no entanto, as atitudes foram consideradas inadequadas. Resultado semelhante ao nosso, foi encontrado no estudo de KAP em Farmacovigilância com 390 profissionais de saúde da Eritreia<sup>28</sup>.

Ao avaliar o indicador geral CAP-Total foi observado que ele foi classificado como de “baixo nível” com 56,6% de respostas adequadas. Esse achado é semelhante aos de outras pesquisas dessa mesma temática em países em desenvolvimento<sup>7,8,9,12</sup> demonstrando que essa área ainda demanda aperfeiçoamento. Segundo o Centro de Monitoramento de Uppsala, a maioria dos relatórios de Segurança de casos individuais (*Individual Case Safety Reports* - ICSRs) provem de países desenvolvidos, enquanto as publicações de estudos de CAP, na grande maioria são oriundas de países em desenvolvimento. Esse fato sinaliza que nos últimos 10 anos, os países em desenvolvimento têm se esforçado para identificar as falhas e oportunidades nos seus sistemas de Farmacovigilância<sup>7</sup>.

Não foram encontradas diferenças significativas nos resultados do CAP-total entre os profissionais de saúde (57,7% para farmacêuticos, 56,9% para enfermeiros e 40,0% para médicos), o que se assemelha aos achados de um estudo no Nepal em 2011<sup>29</sup>. No entanto, alguns grupos particulares se destacaram, o que poderá ser mais explorado em estudos futuros. Por exemplo, os enfermeiros da região centro-oeste foram os únicos a ter o

seu CAP considerado como de nível “bom”, com 83,3% dos seus profissionais acima de 70% de respostas adequadas nessa pesquisa.

As correlações entre conhecimento e atitudes foram fracas ( $< 0,3$ ) para todos os profissionais pesquisados, enquanto entre o conhecimento e práticas para os farmacêuticos e enfermeiros tiveram correlações positivas medianas (entre 0,6 e 0,7). As correlações entre as dimensões avaliadas dos médicos apresentaram negativas entre conhecimento e práticas ( $-0,13$ ,  $p>0,05$ ) e práticas e atitudes ( $-0,20$ ,  $p>0,05$ ). Esse achado, embora sem significância estatística, contradiz, em parte, o paradigma de que o conhecimento influencia o desenvolvimento da atitude, e a atitude influencia a prática. Nesse sentido, aparentemente, mesmo que um profissional tenha bons conhecimentos (por exemplo: médicos com 88,6% de conhecimentos adequados), esse fato pode não influenciar de maneira relevante e isoladamente a sua prática; assim como a sua prática pode não influenciar de maneira relevante e isoladamente a sua atitude<sup>30</sup>.

A constatação de existência de lacunas entre essas dimensões do CAP avaliadas, necessitam ser mais explicadas em estudos futuros para que se crie estratégias para superá-las. É possível que um sistema de Farmacovigilância que esteja funcionando corretamente, e que dê respostas adequadas frente as diferentes notificações, retroalimentando os notificadores, é possível que induza os conhecimentos, atitudes e práticas de saúde adequadas, caso contrário, as ações de relacionadas à notificação de EAM passam a ser um grande incômodo burocrático, refletindo uma prática inadequada desses profissionais nessa área.

O presente estudo apresenta limitações que merecem menções. Viés de seleção pode ter ocorrido, uma vez que a amostra estudada não atendeu a um processo probabilístico. Dado que uma das formas de captação dos pesquisados foi por meio de um link aberto no site da Anvisa, é possível supor que a maior participação tenha sido de profissionais já sensíveis à Farmacovigilância. Esse fato, pode ter superestimado a adequação de respostas em comparação a uma situação em que os profissionais que não são tão sensíveis ao tema tivessem participado. De fato, a participação majoritária foi de farmacêuticos (73,6%), e a menor participação de Enfermeiros (18,2%) e médicos (4,6%). Por essa razão, é possível que o desempenho dos participantes quanto ao CAP-total pode ter sido superestimado e por isso é preciso cautela na interpretação e generalização dos presentes resultados.

Erro de informação pode também ter ocorrido uma vez que o estudo trabalhou com questionário autoaplicável sujeito a interpretações, por vezes não completamente acuradas. Além disso, o “novo” instrumento não foi objeto de prévia validação, embora tenha sido padronizado, pré-testado e inspirado em instrumento já utilizado internacionalmente.

Por fim, podemos destacar como ponto forte deste estudo, a participação de profissionais da saúde de todas as regiões brasileiras que permitiu, pela primeira vez, traçar um panorama nacional sobre os conhecimentos, atitudes e práticas sobre Farmacovigilância e da notificação de eventos adversos à medicamentos.

## **CONCLUSÃO**

Em resumo, verificou-se que os profissionais de saúde do Brasil possuem um bom nível de Conhecimento e Práticas em Farmacovigilância, no entanto um nível baixo em atitudes, representando assim, a sua principal lacuna. De uma forma geral, o estudo identificou falhas no CAP em Farmacovigilância que torna possível orientar um melhor planejamento de medidas para o enfrentamento desses desafios visando o fortalecimento do Sistema Nacional de Farmacovigilância brasileiro. A Ampliação de cobertura e conteúdo dos treinamentos em Farmacovigilância, a necessidade de maior aproximação entre os serviços de Farmacovigilância e as universidades brasileiras são ações estratégicas que podem, aparentemente, alterar favoravelmente esse contexto.

## REFERENCIAS

1. Datta, S., & Sengupta, S. (2015). An evaluation of knowledge, attitude, and practice of adverse drug reaction reporting in a tertiary care teaching hospital of Sikkim. *Perspectives in clinical research*, 6(4), 200–206. doi:10.4103/2229-3485.167096
2. Organização Mundial da Saúde-OMS. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
3. Al-Hazmi N. Attitude and Awareness of Adverse Drug Reaction Reporting by Health Professionals in Seven Hospitals in the Holy City of Makkah, Kingdom of Saudi Arabia. *J Clin Trials*. 2013;03(03) doi:10.4172/2167-0870.1000139
4. Rottenkolber, D., Schmiedl, S., Rottenkolber, M., Farker, K., Saljé, K., Mueller, S., Hippus, M., Thuermann, P. A., Hasford, J. and, (2011), Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidem. Drug Safe.*, 20: 626-634. doi:10.1002/pds.2118
5. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Authors' reply. *Bmj*. 2004;329(7463):460.2. doi:10.1136/bmj.329.7463.460-a
6. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: An analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res*. 2014;14 doi:10.1186/1472-6963-14-125
7. Dixon Thomas, Seeba Zachariah. Chapter 11 - Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance in Developing Countries, Editor(s): Mohamed Izham Mohamed Ibrahim, Albert I. Wertheimer, Zaheer-Ud-Din Babar, *Social and Administrative Aspects of Pharmacy in Low- and Middle-Income Countries*, Academic Press, 2018, Pages 177-193, ISBN 9780128112281, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811228-1.00011-X>.
8. Shanko, H., & Abdela, J. (2018). Knowledge, Attitudes, and Practices of Health Care Professionals Toward Adverse Drug Reaction Reporting in Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harar, Eastern Ethiopia: A Cross-sectional Study. *Hospital pharmacy*, 53(3), 177–187. doi:10.1177/0018578717737430
9. Subramaniyan, Ganesan; Gunaseelan, Vikneswaran; Reddy, Kishtapati; Dhara-nipragada, Subrahmanyam; Adithan, Chandrasekaran (2016). A Survey on Knowledge, Attitude and Practice of Pharmacovigilance towards Adverse drug reactions reporting among Doctors and Nurses in a Tertiary Care Hospital in South India. *Journal of Young Pharmacists*. 8. 471-476. 10.5530/jyp.2016.4.25
10. Alves, Michelle de Fatima Tavares, Carvalho, Denise Siqueira de, & Albuquerque, Guilherme Souza Cavalcanti de. (2019). Motivos para a não notificação de incidentes de segurança do paciente por profissionais de saúde: revisão integrativa. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24(8), 2895-2908. Epub August 05, 2019. <https://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018248.23912017>
11. Salviano Luiza Herbene Macêdo Soares, Luiza Vera Lucia, Ponciano Ângela Maria de Souza. Percepção e condutas de profissionais da Estratégia Saúde da Família acerca de reações adversas a medicamentos. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2011 Mar [citado 2020 Jan 02]; 20( 1 ): 47-56. Disponível em:

- [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742011000100006&lng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742011000100006&lng=pt). <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000100006>.
12. Alshakka, M., Bahattab, O. A., Ali, H., Othman, G., Ansari, M., Shankar, P. R., & Ibrahim, M. I. M. (2017). Comparison of the Knowledge and Perception of Pharmacovigilance Among Pharmacy, Dental and Medical Students in Aden-Yemen. *Journal of Pharmacy Practice and Community Medicine*, 3. 254-261. 10.5530/jppcm.2017.4.68.
  13. Silva RCL, Cunha JJS, Moreira CLS. Adverse events in intensive care: what they know the nurses. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental*. 2011; 3(2):1848-1855.
  14. Barreto, Mariana; Montagna, Erik. - A influência da formação acadêmica no conhecimento do farmacêutico acerca da Farmacovigilância e no papel que ele desenvolve na sociedade. *Revista Acadêmica Oswaldo Cruz*, ano 1, n.2 abril-junho 2014 ISSN 2357-8173 (versão on-line)
  15. Smith, M. P. and Webley, S. D. (2013), Pharmacovigilance teaching in UK undergraduate pharmacy programmes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22: 223-228. doi:10.1002/pds.3311
  16. Corrêa-Nunes Ana M. O sistema de Farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento). *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 1998 Oct [cited 2019 Sep 06]; 14( 4 ): 725-733. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X1998000400014&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1998000400014&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1998000400014>.
  17. Abdel-Latif MM, Abdel-Wahab BA. Knowledge and awareness of adverse drug reactions and pharmacovigilance practices among healthcare professionals in Al-Madinah Al-Munawwarah, Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2015 Apr;23(2):154-61. doi: 10.1016/j.jsps.2014.07.005. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25972735; PMCID: PMC4420988.
  18. Modesto, Ana Carolina Figueiredo, Ferreira, Tatyana Xavier Almeida Matteucci, Provin, Mércia Pandolfo, Amaral, Rita Goreti, & Lima, Dione Marçal. (2016). Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 40(3), 401-410. <https://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e01502015>
  19. Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *J Pharm Policy Pract*. 2016 Feb 8; 9:3. doi: 10.1186/s40545-016-0053-y. PMID: 26862438; PMCID: PMC4746882
  20. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernandez-Diaz S, Lasheras B. Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish region. *Drug Safety*. 2007;30(11):1073-1082. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730110-00006>
  21. Bhagavathula AS, Elnour AA, Jamshed SQ, Shehab A. Health Professionals' Knowledge, Attitudes and Practices about Pharmacovigilance in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Mar 24;11(3):e0152221. doi: 10.1371/journal.pone.0152221. PMID: 27010447; PMCID: PMC4807086
  22. Li Q., Zhang S.-M., Chen H.-T., Fang S.-P., Yu X., Liu D., Shi L.-Y., Zeng F.-D. Awareness and attitudes of healthcare professionals in Wuhan, China to the reporting of adverse drug reactions. *Chin. Med. J*. 2004; 117:856–861 PMID- 15198887
  23. Pezato, Thátira Postali Jacinto; Cesaretti, Mário Luís Ribeiro. Farmacovigilância hospitalar: importância do treinamento de profissionais na potencialização de suas ações.

Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, [S.l.], v. 17, n. 3, p. 135-139, set. 2015. ISSN 1984-4840. Disponível em:

<<https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/23518>>. Acesso em: 26 ago. 2019

24. Rishi, R. K., Patel, R. K., & Bhandari, A. (2012). Opinion of physicians towards adverse drug reactions reporting results of pilot study. *Journal of Community Nutrition & Health*, 1(1), 25–29.
25. Brasil, ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância <http://portal.Anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+05/8de4c366-c7b8-45a2-9aea-fe087da76ed1>. 2019
26. Suyagh, M., Farah, D., Abu Farha, R. Pharmacist's knowledge, practice and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process. *Saudi Pharm. J. SPJ Off. Publ. Saudi Pharm. Soc*, 2014; 23: 147–53. doi: 10.1016/j.jsps.2014.07.001
27. Hanafi S, Torkamandi H, Hayatshahi A, Gholami K, Javadi M. Knowledge, attitudes and practice of nurse regarding adverse drug reaction reporting. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012 Jan;17(1):21-5. PMID: 23492864; PMCID: PMC3590690.
28. Araya, Natnael & Yemane, Dawit & Andegiorgish, Amanuel & Bahta, Iyasu & Rus-som, Mulugeta. (2019). Diffusion of Pharmacovigilance in the Eritrean Healthcare System: A Cross-sectional Study. 7. 277. 10.35248/2329-6887.
29. Palaian, S., Ibrahim, M. I., & Mishra, P. (2011). Health professionals' knowledge, attitude and practices towards pharmacovigilance in Nepal. *Pharmacy Practice*, 9(4), 228–235. <http://doi.org/10.4321/S1886-36552011000400008>.
30. Abubakar, A., Ismail, S., Rahman, N., & Haque, M. (2015). Comparative study on drug safety surveillance between medical students of Malaysia and Nigeria. *Therapeutic and Clinical Risk Management*, 11, 1015–1025.

## 7.2 Subnotificação de eventos adversos a medicamento entre profissionais de saúde no Brasil: estimativa baseada na pesquisa nacional de Farmacovigilância

O artigo “*Under-reporting of Adverse Drug Reactions among Healthcare Professionals in Brazil: An Estimate Based on National Pharmacovigilance Survey*” foi publicado em dezembro de 2020 na revista “*Journal of Young Pharmacists*, 2020; 12 (4): 360-365” doi: [10.5530/jyp.2020.12.92](https://doi.org/10.5530/jyp.2020.12.92). (Qualis Farmácia B3 / Novo Qualis B2).

Figura B - Página inicial do artigo “*Under-reporting of Adverse Drug Reactions among Healthcare Professionals in Brazil: An Estimate Based on National Pharmacovigilance Survey*”, publicado no periódico *Journal of Young Pharmacists* em dezembro 2020

J Young Pharm, 2020; 12(4) : 360-365.Original Article

A multifaceted peer reviewed journal in the field of Pharmacy  
www.jyoungpharm.org | www.phocog.net

### Under-reporting of Adverse Drug Reactions among Healthcare Professionals in Brazil: An Estimate Based on National Pharmacovigilance Survey

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2,\*</sup>, Elisabeth Carmen Duarte<sup>3</sup>, Karla de Araújo Ferreira<sup>1,4</sup>, Yannie Silveira Gonçalves<sup>1,4</sup>, Marcelo Vogler de Moraes<sup>1,4</sup>, Paulo Sergio Dourado Arrais<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) / Brasília-DF, BRAZIL.  
<sup>2</sup>Graduate Program of Pharmaceutical Sciences - Federal University of Ceará (UFCE), Fortaleza-CE, BRAZIL.  
<sup>3</sup>Epidemiology at Tropical Medicine Center, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília-DF, BRAZIL.  
<sup>4</sup>National Medicines Monitoring Center (CNMM) / Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brasília-DF, BRAZIL.  
<sup>5</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing, Federal University of Ceará, Fortaleza-CE, BRAZIL.

---

**ABSTRACT**  
**Background:** Adverse Drug Reaction (ADR) is a public health problem with an impact on health care costs. Spontaneous reporting comprises the primary method for detection ADRs. However, high levels under-reporting represents a barrier in pharmacovigilance. **Objectives:** The present study aims to estimate the prevalence of under-reporting ADR professionals in Brazil and to analyze the factors associated with under-reporting. **Methods:** Used a cross-sectional study based on an online survey for healthcare professionals conducted by the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). Unconditional logistic regression was performed and adjusted odd ratios (OR) were estimated. **Results:** In total 789 questionnaires were analyzed and based on the criteria, 67.5% of professionals were considered under-reporters. The main reason for under-reporting was the lack of access to vital data for notification (52.89%). 52.7% of the participants stated that the existence of a simpler system to notify motivated its use. It was found that residents in the Southern region of Brazil have 2.3 times the chance of under-reporting an ADR than those in the Southeast region (OR = 2.3; IC 95%: 1.3-4.2). Having advanced knowledge in pharmacovigilance (OR=0.5; IC 95%: 0.4-0.7) and performing notification even without the causal certainty of the event (OR = 0.5; IC 95%:0.3-0.7) were protective factors for under-reporting, while not applying knowledge routinely was considered a risk factor for under-reporting (OR = 4.4; IC 95%:2.1-9.2). **Conclusion:** A high rate of professionals considered as under-reporters of ADRs in Brazil has been detected. This study will make an important contribution to health managers and drug regulators for strengthen the national pharmacovigilance system.  
**Key words:** Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Pharmacovigilance, Adverse Drug Reaction Reporting Systems, Health Care Coordination and Monitoring, Health Education.

**Correspondence**  
**Mr. José Romério Rabelo Melo**  
Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) / Brasília-DF, BRAZIL.  
Phone: +85-98208-3808  
Email: romerio.pgcfc@gmail.com  
DOI: 10.5530/jyp.2020.12.92

---

**INTRODUCTION**

Adverse Drug Reactions (ADRs) are increasingly important issues for public health and their incidence is increasing worldwide, with high rates of morbidity and mortality and rises health care costs.<sup>1,3</sup> ADR detection, evaluation and prevention are responsibilities of Pharmacovigilance, while voluntary notification plays an important role in the surveillance of these events, especially for those not identified in clinical studies. Its advantages are the identification of risk factors that predispose to the toxicity of drugs and the good relationship between cost and effect in monitoring the effectiveness and safety of drugs used in public health programs.<sup>4,5</sup>

On the other hand, the main restriction of voluntary notification is under-reporting,<sup>4,6,7</sup> which can reach up to 95% of cases,<sup>5,8</sup> inhibiting accurate estimates of the occurrence of events and hindering effective intervention measures by drug regulatory agencies. In Brazil, most spontaneous notifications are made by health professionals and those connected to hospitals in the Sentinel Network, which is a Brazilian active observatory of the performance and safety of health products under health surveillance.<sup>9</sup>

The present study aims to estimate the under-reporting of ADR events, on a voluntary basis, by health professionals in Brazil and to analyze the factors associated with this in different Brazilian regions.

**MATERIALS AND METHODS**

**Study design**

This research is a cross-sectional study with descriptive-exploratory and analytical stages. This study was based on a survey about pharmacovigilance and notification of ADR conducted by the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) from January to April 2019.<sup>10</sup> The research was inserted in the context of the Health Surveillance practice, specifically in the pharmacovigilance actions of Anvisa. As it does not require identification of the subjects in the research, it was not necessary to submit the study to the Research Ethics Committee, following Resolution No. 510/2016, of the Brazilian National Health Council.

**Study questionnaire**

This study was based on three questions from the questionnaire and was opened to be answered by any Health professional in Brazil through

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

Journal of Young Pharmacists, Vol 12, Issue 4, Oct-Dec, 2020360

Fonte: *Journal of Young Pharmacists*.

Disponível em: <https://www.jyoungpharm.org/article/1518>

\*Artigo com modificações no tamanho para adequar as exigências da revista.

## **Subnotificação de eventos adversos a medicamento entre profissionais de saúde no Brasil: estimativa baseada na pesquisa nacional de Farmacovigilância**

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2\*</sup>; Elisabeth Carmen Duarte<sup>3</sup>, Karla de Araújo Ferreira<sup>1,4</sup>; Yannie Silveira de Gonçalves<sup>1,4</sup>; Marcelo Vogler de Moraes<sup>1,4</sup>; Paulo Sergio Dourado Arrais<sup>5</sup>.

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização-GGFIS, Brasília-DF, Brasil.
2. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-CE, Brasil
3. Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília- UnB.
4. Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), Gerência de Farmacovigilância, Agência Nacional de Vigilância Sanitária
5. Departamento de Farmácia. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-CE, Brasil

\*Autor Correspondente

E-mail: [romerio.pgcf@gmail.com](mailto:romerio.pgcf@gmail.com) / [romerio.melo67@gmail.com](mailto:romerio.melo67@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) é um problema de saúde pública principalmente para crianças e idosos, com impacto nos custos dos sistemas de saúde. A notificação voluntária é o pilar para a identificação e controle desses eventos, no entanto, a subnotificação que pode chegar a 95%, representa uma barreira em Farmacovigilância e dificulta medidas de identificação e prevenção desses agravos. **Objetivos:** Esse estudo objetiva estimar a prevalência de profissionais subnotificantes de EAM no Brasil e analisar os fatores associados à subnotificação. **Métodos:** Estudo transversal, baseado em inquérito on-line para profissionais de saúde efetuado pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos da Agência Reguladora Brasileira (ANVISA). Realizada regressão logística não condicional. Foram estimados *odds ratio* (OR) ajustados e intervalos de 95% de confiança. Utilizado o software Stata® versão 15. **Resultados:** 789 questionários foram analisados. 67,5% dos profissionais foram considerados subnotificantes. O principal motivo para subnotificar foi a falta de acesso aos dados vitais para a notificação (33,8%). 52,7% dos participantes afirmaram que a existência de um sistema mais simples para notificar motivava o seu uso. Na análise multivariável, foi verificado que os moradores da região Sul têm 2,4 vezes a chance de subnotificar um EAM do que os da região Sudeste (OR=2,3;  $p<0,01$ ). Ter conhecimento avançados em Farmacovigilância (OR=0,5;  $p<0,01$ ) e realizar notificação mesmo sem a certeza causal do evento (OR=4,4;  $p<0,01$ ) foram fatores de proteção à subnotificação, enquanto a não aplicação dos conhecimentos na sua rotina foi considerado um fator de risco para subnotificação (OR=4,4;  $p<0,01$ ). **Conclusão:** Identificado uma alta taxa de profissionais subnotificantes de EAM no Brasil. É necessário que os gestores de saúde, reguladores de medicamentos e as universidades brasileiras enfrentem esse desafio e fortaleça o sistema nacional de Farmacovigilância.

**Palavras-chave:** Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamento, Farmacovigilância, Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos, Regulação e Fiscalização em Saúde, Educação em Saúde

## ABSTRACT

**Introduction:** Adverse Drug Events (ADE's) is a public health problem mainly for children and the elderly, with an impact on health system costs. Spontaneous reporting of ADEs comprise the primary method for detecting, however, underreporting, which can reach 95%, represents a barrier in pharmacovigilance and hinders measures to identify and prevent these events. **Objectives:** This study aims to estimate the prevalence of underreporting ADE professionals in Brazil and to analyze the factors associated with underreporting. **Methods:** Cross-sectional study, based on an online survey for health professionals conducted by the National Drug Monitoring Center of the Brazilian Regulatory Agency (ANVISA). Non-conditional logistic regression was performed. Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were estimated. Stata® software version 15 was used. **Results:** 789 questionnaires were analyzed. 67.5% of professionals were considered underreporting. The main reason for underreporting was the lack of access to vital data for notification (33.8%). 52.7% of the participants stated that the existence of a simpler system to notify motivated its use. In the multivariate analysis, it was found that residents in the South region have 2.4 times the chance of underreporting an ADR than those in the Southeast region (OR = 2.3;  $p < 0.01$ ). Having advanced knowledge in pharmacovigilance (OR = 0.5;  $p < 0.01$ ) and performing notification even without the causal certainty of the event (OR = 4.4;  $p < 0.01$ ) were protective factors for underreporting, while failure to apply knowledge in their routine was considered a risk factor for underreporting (OR = 4.4;  $p < 0.01$ ). **Conclusion:** A high rate of underreporting ADR professionals in Brazil has been identified. It is necessary that health managers, drug regulators and Brazilian universities face this challenge and strengthen the national pharmacovigilance system.

**Keywords:** Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Pharmacovigilance, Adverse Drug Reaction Reporting Systems, Health Care Coordination and Monitoring, Health Education.

## INTRODUÇÃO

Os Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) representam um problema de saúde pública e sua incidência vem aumentando no mundo, com altas taxas de morbimortalidade, principalmente nos grupos mais vulneráveis como crianças e idosos, além de impactar nos custos dos sistemas de saúde (Lopez-Gonzalez, *et al*, 2009; Santos *et al*, 2011; Schurig, 2018).

A detecção, avaliação e prevenção de EAM é de responsabilidade da Farmacovigilância e a notificação voluntária desempenha papel importante para a vigilância desses eventos, especialmente para aqueles não identificados nos estudos clínicos. Tem como vantagens a identificação dos fatores de risco que predisõem à toxicidade de medicamentos e a boa relação custo/efetividade no monitoramento da efetividade e segurança dos medicamentos utilizados nos programas de saúde pública (OMS, 2005; OSHIKOYA, K, JACOB OA, 2009. MODESTO, AC *et al*, 2016).

Por outro lado, a notificação voluntária tem como principal limitação a subnotificação (NOBLE DJ, PRONOVOST PJ, 2010; STACEY, S *et al*, 2014, STAUSBERG, J. 2014) que pode chegar até 95% dos casos, (HAZELL, L, SHAKIR, S, 2006; OSHIKOYA, K, JACOB OA, 2009), o que dificulta estimativas precisas da ocorrência dos eventos e dificultando medidas de intervenção efetivas por parte dos órgãos reguladores de medicamentos.

Parte da superação do problema da subnotificação dos EAM depende da participação ativa e esclarecida dos notificadores (VARALLO, F.; GUIMARÃES, S.; ABJAUDE, S. 2014). No Brasil, a maioria das notificações espontâneas são efetuadas pelos profissionais de saúde liberais e os ligados aos hospitais da Rede Sentinela, que é um observatório ativo do desempenho e segurança de produtos de saúde sob vigilância sanitária (ANVISA, 2020). Países como o Reino Unido, França e Espanha identificaram que o desconhecimento de como fazer e enviar a notificação, a falta de interesse e de tempo são fatores que contribuem para o aumento da subnotificação de EAM (IRUJO M, *et al*, 2007). Estudos locais no Brasil indicam que entre os fatores envolvidos na prática da subnotificação desses profissionais estão o desconhecimento de como notificar, a pouca capacitação nos sistemas de notificações e o medo da culpa pelo EAM (SALVIANO, L, LUIZA, VL, PONCIANO, MAS. 2011; MODESTO, AC *et al*, 2016; SIMAN, AG, CUNHA, SGS, BRITO, MJM. 2017).

Esse estudo objetiva estimar a subnotificação de EAM autorreferida pelos profissionais de saúde do Brasil e analisar os fatores associados à essa subnotificação nas diferentes regiões brasileiras.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com etapas descritiva-exploratória e analítica. Esse estudo foi baseado em três questões de um inquérito efetuado pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA) entre os dias de 21 de janeiro e 22 de abril de 2019. Por meio de link de acesso no site da ANVISA<sup>38</sup> um questionário com questões sobre Farmacovigilância e notificação de EAM foi aberto para ser respondido por qualquer profissional de saúde do Brasil. Também foram encaminhados e-mails convites para as instituições da rede sentinela, conselhos profissionais, sindicatos e associações de indústrias farmacêuticas e associações médicas.

O questionário foi respondido via online e identificado com um código numérico, garantindo anonimização, privacidade e confidencialidade dos sujeitos em todas as etapas do estudo. Por ser um estudo exploratório e a população alvo ser de difícil alcance, foi utilizada amostragem por conveniência.

O critério de inclusão utilizado foi: ser profissional de saúde de nível superior. O critério de exclusão foi ter respondido 80% ou menos das perguntas relativas à subnotificação de EAM.

Na etapa descritiva as variáveis de interesse foram categorizadas e descritas por meio de frequências relativas. Na etapa analítica, os dados foram submetidos a regressão logística não condicional, tendo como variável dependente “ser subnotificante (sim, não)”, e como explicativas (independentes) as seguintes variáveis sociodemográficas: escolaridade, faixa etária, região de residência, categoria profissional, conhecimento gerais sobre Farmacovigilância e do processo de notificação de EAM.

Foi considerado como profissional subnotificante, pelo menos uma vez na vida, aquele respondente que selecionou algum dos motivos para o não envio da notificação disponível para pergunta “Quais foram os motivos que fizeram você decidir por não

---

<sup>38</sup> <http://portal.Anvisa.gov.br/noticias>

notificar EAM?”. Os profissionais que marcaram a resposta como “Não se Aplica” foram considerados como notificantes de EAM.

Na etapa analítica, foram estimados modelos de regressão logística bruta (bivariada) e ajustada (multivariável). Inicialmente, na análise bivariada foram identificadas variáveis candidatas à análise múltipla com nível de significância de  $p < 0,20$ . Posteriormente, nos modelos multivariáveis, o método *stepwise (backwards)*<sup>20</sup> guiado manualmente foi utilizado para eliminar uma a uma as variáveis menos relevantes estatisticamente, até que apenas variáveis explicativas com significância estatística ( $p < 0,05$ ) permanecessem no modelo final. Medidas de associação odds ratio (OR) ajustados e seus intervalos de 95% de confiança (IC95%) foram estimados. Toda a análise foi feita com auxílio do software Stata® versão 15.

A pesquisa foi realizada mediante acordo de cooperação técnica entre a Anvisa e o Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (Sindusfarma) e foi inserida no contexto da prática da Vigilância Sanitária, especificamente nas ações de Farmacovigilância da Anvisa e do CNMM/BR. Por não exigir identificação dos sujeitos na pesquisa, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa, seguindo a Resolução nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde.

## RESULTADOS

Foram retornados 891 questionários respondidos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 789 questionários foram analisados. Os farmacêuticos, enfermeiros, médicos e “outros” profissionais representaram 73,6%, 18,2%, 4,6% e 3,6% dos respondentes, respectivamente (Tabela 1). A maioria dos participantes tinha entre 25 e 44 anos de idade (81,9%), eram da região Sudeste (54,7%) e possuía pós-graduação (72,7%).

Tabela 1. Características dos profissionais de saúde da amostra estudada, Brasil, 2019 (n=789) \*

Variáveis	n.º	%
<b>Categoria Profissional</b>		
Farmácia	581	73,6
Enfermagem	144	18,2
Medicina	36	4,6
Outras	28	3,6
Total	789	100
<b>Faixa Etária</b>		
< 25 anos	29	3,7
25-34 anos	377	47,9
35-44 anos	268	34,0
≥ 45 anos	113	14,4
<b>Região de residência</b>		
Norte	37	4,7
Nordeste	134	17,1
Centro-Oeste	64	8,1
Sudeste	430	54,7
Sul	121	15,4
<b>Possui pós-graduação</b>		
Não	215	27,3
Sim	574	72,7

\*Profissionais de saúde de nível superior que retornaram o questionário sobre Farmacovigilância respondido, até a data de 22 de abril de 2019, com mais de 80% de preenchimento. Dois profissionais não informaram a idade e três não informaram a região de residência.

A parte relativa à prática de notificação, o profissional de saúde tinha a possibilidade de múltiplas escolhas. Dos 789 participantes, 75 (9,5%) não responderam essa questão. Entre os que responderam essa questão (n=714), 67,5% apresentaram motivos para não realizar a notificação de EAM (IC95%= 63,9-70,9), sendo essa medida considerado um proxy da prevalência de profissionais subnotificantes pelo menos uma vez na vida.

As cinco principais motivações referidas pelos profissionais para não notificar EAM foram: falta de acesso aos dados necessários para o preenchimento do formulário da notificação (n=162, 33,8%), dificuldades no acesso ao formulário devido a problemas

técnicos, tais como navegador incompatível com a versão do computador, instabilidade no sistema de notificação, incompatibilidade com celular, entre outras (n=113, 22,7%), não ter tempo suficiente para realizar a notificação (n=103, 21,5%), não obter retorno (*feedback*) da última notificação que fez (n=102, 21,2%) e considerar o processo de notificação complexo (n=72, 15,4%) (Tabela 2).

Tabela 2. Motivos referidos pelos profissionais de saúde, para não envio de uma notificação ao órgão responsável pelo monitoramento de EAM, Brasil, 2019 (n=482) \*

Motivos apresentados	Enfermagem n=82	Farmácia n=367	Medicina n=21	Outras Profissões n=12	Total n=482
	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)
Falta dados necessários a notificação	23 (28,1)	131 (35,7)	4 (19,1)	4 (36,3)	162 (33,7)
Dificuldades no acesso no formulário de notificação por problemas técnicos	25 (30,4)	80 (21,8)	7 (33,3)	1 (9,1)	113 (23,4)
Falta tempo suficiente	16 (19,5)	77 (20,9)	6 (28,6)	5 (45,4)	104 (21,6)
Sem retorno da última notificação	22 (26,8)	71 (19,3)	6 (28,6)	3 (27,3)	102 (21,2)
Notificar é complicado/complexo	13 (15,8)	53 (14,4)	6 (28,6)	2 (18,2)	74 (15,4)
Não sabe como notificar	4 (4,9)	39 (10,6)	4 (19,1)	0 (0,0)	47 (9,8)
Não sabe a quem notificar	1 (1,2)	27 (7,4)	3 (14,3)	2 (18,2)	33 (6,9)
Não compartilha dados próprios e de pacientes	1 (1,2)	15 (4,1)	1 (4,8)	0 (0,0)	17 (3,5)
Não entende o que é feito com a informação	3 (3,7)	10 (2,7)	1 (4,8)	1 (9,1)	15 (3,1)
Não ver importância na notificação	0 (0,0)	5 (1,4)	1 (4,8)	1 (9,1)	7 (1,4)
Não compartilho dados de minha conduta clínica	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (4,8)	0 (0,0)	3 (0,6)
Não responderam	13	52	2	7	74

\*\*A pergunta exatamente era “Quais foram os motivos que fizeram você decidir por não notificar Eventos Adversos? Por favor selecione as respostas aplicáveis”.

Entre os motivos relatados pelos profissionais de saúde que poderia contribuir para que eles comessem a realizar notificações ou aumentassem o n.º de notificações de EAM, os mais frequentes foram: disponibilização de um sistema mais simples para a notificação (52,7%), receber *feedback* dos gestores do sistema sobre as notificações realizadas anteriormente (35,2%), a possibilidade de realizar notificação via telefone móvel (34,4%), a possibilidade do envio direto da notificação no próprio sistema de prescrição/dispensação eletrônica (27,2%) e receber mais orientações sobre quais casos de EAM que deveriam ser notificados (25,9%) (Tabela 3).

Tabela 3. Fatores referidos pelos profissionais de saúde, que podem contribuir para a redução da subnotificação de EAM, Brasil, 2019 (n=699) \*

Fatores que podem contribuir para redução da subnotificação	Enferma- gem n=127	Farmá- cia n=520	Medici- na n=34	Outras Profis- sões n=18	Total n=699
	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)
Sistema mais simples	61 (48,0)	271 (52,1)	25 (73,5)	11 (61,1)	368 (52,7)
Ter retorno das notificações	45 (35,4)	183 (35,2)	11 (32,3)	7 (38,9)	246 (35,2)
Notificar pelo celular	38 (29,9)	178 (34,2)	16 (47,1)	9 (50,0)	241 (34,4)
Notificar do sistema eletrônico de prescrição/dispensação	38 (29,9)	134 (25,8)	15 (44,1)	03 (16,7)	190 (27,2)
Orientações sobre quais casos notificar	40 (31,5)	130 (25,0)	6 (17,7)	5 (27,8)	181 (25,9)
Orientações como realizar as notificações	23 (18,1)	92 (17,7)	05 (14,7)	04 (22,2)	124 (17,7)
Informações sobre a utilização das notificações	23 (18,1)	90 (17,3)	05 (14,7)	05 (27,8)	123 (17,6)
Informações sobre a quem enviar as notificações	13 (10,2)	54 (10,4)	07 (20,6)	02 (11,1)	76 (10,9)
Não responderam	17	61	2	10	90

\*A pergunta exatamente era “Na sua opinião, o que poderia contribuir para que você começasse a realizar notificações ou aumentasse o número de notificações de EAM que já realiza. Por favor selecione as respostas aplicáveis

Também foi perguntado aos profissionais de saúde (Tabela 4), quais foram os critérios utilizados para definir suas decisões para as notificações de EAM. 54,9% dos participantes informaram que notificavam casos suspeitos de EAM, mesmo quando não tinha certeza de que o medicamento tinha sido o causador do evento adversos. Esse critério de notificação foi respondido por 68,8% dos médicos e 60,3% dos enfermeiros. A notificação somente quando o EAM era grave ou severo, foi o segundo critério mais adotado por 38,8% dos participantes. Os “outros profissionais” foram os que mais apresentaram esse critério em comparação com os outros (50,0%), seguido pelos farmacêuticos (39,4%).

A notificação de casos somente mediante a certeza de que o medicamento estava associado ao evento (agente causador) foi o critério adotado por 34,6% dos participantes. Os profissionais que mais afirmaram notificar somente após a confirmação da causalidade foram os “outros profissionais” com 40,0% e o enfermeiros com 34,1% (Tabela 4).

Tabela 4. Critérios referidos pelos profissionais de saúde, para a notificação de EAM, Brasil, 2019 (n=693) \*

Critérios para a notificação de EAM	Enferma- gem n=131	Farmá- cia n=510	Medici- na n=32	Outras Profis- sões n=20	Total n=693
	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)	n.º (%)
Notifico mesmo quando não tenho certeza da causalidade da droga.	79 (60,3)	270 (52,9)	22 (68,8)	10 (50,0)	381 (54,9)
Notifico quando considero o EAM graves/severos	46 (35,1)	201 (39,4)	12 (37,5)	10 (50,0)	269 (38,8)
Notifico quando tenho certeza de que foi causado pelo medicamento	52 (39,7)	174 (34,1)	6 (18,8)	8 (40,0)	240 (34,6)
Notifico quando o EAM não está listado na bula do medicamento	27 (20,6)	172 (33,7)	7 (21,8)	5 (25,0)	211 (30,4)
Notifico EAM que são bem conhecidos para o medicamento	25 (19,1)	103 (20,2)	5 (15,6)	4 (20,0)	137 (19,8)
Não responderam*	13	71	4	8	96

\*A pergunta exatamente era “com base nos últimos Eventos Adversos que você notificou, nos diga quais foram os critérios utilizados para definir suas decisões. Por favor selecione as respostas aplicáveis”.

A notificação somente de EAM não listados na bula do medicamento foi o quarto critério mais selecionados pelos respondentes com 30,4%, sendo que os farmacêuticos foram os que mais afirmaram utilizar esse critério com 33,7% deles, seguido pelos “outros profissionais. Do contrário ao isso, 19,8% dos respondentes afirmaram que somente notificavam os eventos adversos que são bem conhecidos para o medicamento (Tabela 4).

### A análise dos fatores associados a subnotificação de EAM

Maior prevalência de subnotificantes (na vida) foi identificada entre os profissionais de saúde residentes da região Sul (82,2%) e a menor prevalência entre residentes da região Sudeste (61,8%) (Tabela 5). Na análise multivariável, foi verificado que um profissional de saúde que mora na região Sul tem 2,4 vezes a chance de ser um profissional subnotificante dos residentes da região Sudeste (OR=2,3; IC95%=1,3 a 4,2;  $p<0,01$ ) após ajuste das demais variáveis analisadas. Residentes das demais regiões apresentam prevalência desse comportamento semelhante aos residentes da região Sudeste.

Entre os profissionais de saúde que afirmaram ter conhecimento avançado e/ou esses conceitos fazem parte de sua rotina diária, 49,8% eram subnotificadores, enquanto entre os demais, essa prevalência foi de 76,6%. Na análise multivariável, essa associação foi

significativa estatisticamente, indicando que ter esse tipo de conhecimento foi fator protetor contra a subnotificação de EAM (OR=0,5; IC95%=0,4 a 0,7;  $p<0,01$ ) (Tabela 5).

Entre os profissionais que afirmaram ter conhecimento em Farmacovigilância, mas não aplicava na prática, a prevalência de subnotificação de EAM na vida foi de 93,1%, em comparação à 61,7% entre os demais. Essa associação foi significativa estatisticamente na análise multivariável (OR=4,4; IC95%=2,1 a 9,2;  $p<0,01$ ) (Tabela 5).

A prevalência de profissionais subnotificantes entre os que afirmaram notificar EAM, mesmo sem ter certeza da relação causal do evento com o uso do medicamento, foi de 56,5%, enquanto essa prevalência foi de 77,2% entre os demais. Essa associação foi significativa estatisticamente, indicando que notificar sem a certeza de causalidade é um comportamento protetor contra a prática de subnotificação de EAM (OR=0,5; IC95%=0,3-0,7) (Tabela 5).

Profissionais que referem ter o comportamento de notificar EAM que são amplamente conhecidos eram menos subnotificantes (51,1%) do que os demais (69,2%) e essa associação foi significativa estatisticamente (OR=0,6; IC95%=0,4-0,9;  $p<0,01$ ) (Tabela 5).

Não foi encontrada associação significativa estatisticamente com prevalência de subnotificação, para as variáveis categoria profissional, faixa etária, possuir pós-graduação, circunstâncias em que obteve conhecimento de Farmacovigilância (durante a graduação, durante a pós-graduação, ou em treinamentos ou cursos), desconhecer ou nunca ter tido contato com Farmacovigilância e notificar somente EAM que não estão na bula do medicamento.

Vale destacar que quanto à faixa etária, se verificou um gradiente de redução de subnotificantes com o aumento da idade do profissional, passando de uma prevalência de subnotificantes de 82,6% na faixa etária de < 25 anos, para 61,3% nas pessoas de 45 anos ou mais, porém não significativo estatisticamente.

Tabela 5: Proporção (%) e fatores associados<sup>1</sup> à prática de não notificação de EAM\* derivados de análise de regressão logística bruta e ajustada, Brasil, 2019 (Continua)

Variável	% Subnotificantes	Análise bruta			Análise multivariável (modelo final) n=675		
		OR	IC95 %	p	OR	IC95%	p
<b>Região de Residência**</b>							
<b>Sudeste</b>	<b>61,8</b>	<b>1,0</b>			<b>1,0</b>		
Norte	75,0	1,9	0,8-4,2	0,14	1,30	0,5-3,2	0,55
Nordeste	70,3	1,5	0,9-2,2	0,08	1,33	0,8-2,1	0,22
Centro-Oeste	69,0	1,4	0,8-2,5	0,29	0,8	0,4-1,6	0,62
<b>Sul</b>	<b>82,2</b>	<b>2,8</b>	<b>1,6-4,9</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>2,3</b>	<b>1,3-4,2</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Categoria Profissional</b>							
<b>Farmácia</b>	<b>69,5</b>	<b>1,0</b>					
Enfermagem	62,6	0,7	0,5-1,1	0,12	-		
Medicina	61,8	0,7	0,3-1,5	0,34	-		
Outras	57,1	0,6	0,2-1,4	0,23	-		
<b>Faixa Etária **</b>							
<b>&lt; 25 anos</b>	<b>82,6</b>	<b>1,0</b>					
25-34 anos	68,4	0,4	0,2-1,4	0,16	-		
35-44 anos	67,4	0,4	0,1-1,3	0,14	-		
≥ 45 anos	61,3	0,3	0,1-1,1	0,06	-		
<b>Possui pós-Graduação **</b>							
Não	72,1						
Sim	65,8	0,7	0,5-1,1	0,11	-		
<b>Obtenção do conhecimento de FV na graduação **</b>							
Não	64,0						
Sim	85,3	3,2	1,9-5,6	<0,01			
<b>Obtenção do conhecimento de FV na pós-graduação **</b>							
Não	66,5						
Sim	74,7	1,4	0,9-2,4	0,12			
<b>Obtenção do conhecimento de FV nos treinamentos/cursos **</b>							
Não	68,7						
Sim	63,4	0,8	0,5-1,1	0,20			
<b>Tem conhecimentos avançados de FV</b>							
Não	76,6						
<b>Sim</b>	<b>49,8</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2-0,4</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4-0,7</b>	<b>&lt;0,01</b>

Tabela 5: Proporção (%) e fatores associados à prática de não notificação de EAM\* derivados de análise de regressão logística bruta e ajustada, Brasil, 2019 (Conclusão)

Variável	% Subnotificantes	Análise bruta			Análise multivariável (modelo final) n=675		
		OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Conhece os conceitos de FV, mas não aplica na prática **							
Não	61,7						
<b>Sim</b>	<b>93,1</b>	<b>8,3</b>	<b>4,1-16,7</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>4,4</b>	<b>2,1-9,2</b>	<b>&lt;0,01</b>
Desconhece ou nunca teve contato com FV **							
Não	66,6						
Sim	88,9	4,0	1,2-13,4	0,02	-	-	-
Notifica EAM mesmo quando não tem certeza da causalidade **							
Não	77,2						
<b>Sim</b>	<b>56,5</b>	<b>0,4</b>	<b>0,3-0,5</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,5</b>	<b>0,3-0,7</b>	<b>&lt;0,01</b>
Notifica somente EAM que não estão em bula**							
Não	68,7						
sim	59,1	0,65	0,4-0,9	0,01			
Notifica EAM que são amplamente conhecidos **							
Não	69,2						
<b>Sim</b>	<b>51,1</b>	<b>0,4</b>	<b>0,3-0,7</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,6</b>	<b>0,4-0,9</b>	<b>0,02</b>

(1) Fatores associados identificados por meio de análise de regressão logística bruta e múltipla, tendo como variável dependente (sim/não)

\* 74 profissionais não responderam a questão sobre a não notificação de EAM.

\*\* Variáveis com  $p < 0,20$ , avaliadas no modelo multivariável e, em processo *stepwise* guiado manualmente, foram retiradas se  $p > 0,05$  ou mantidas se  $p \leq 0,05$ . FV=Farmacovigilância.

Para os profissionais que referiram ter obtido conhecimentos sobre Farmacovigilância na graduação, 85,3% foram subnotificantes; enquanto para os demais, essa prevalência foi de 64,0% ( $p < 0,01$ ). Na análise multivariável, no entanto, não se confirmou associação entre o local de obtenção do conhecimento em Farmacovigilância e esse comportamento (Tabela 4). Outro achado que merece referência, foi a baixa proporção de profissionais de saúde ( $n=231$ , 29,7%) que obtiveram o conhecimento sobre Farmacovigilância na universidade (dado não apresentado).

## DISCUSSÃO

Com base na literatura revisada, este é o primeiro estudo brasileiro que identificou os fatores associados a subnotificação de EAM, pelos profissionais de saúde, com abrangência nacional.

Nesse estudo a subnotificação dos EAM entre profissionais de saúde- pelo menos uma vez na vida- entre os profissionais de saúde foi de 67,5% (IC95%= 63,9-70,9%). Os maiores percentuais de subnotificação foram observados entre farmacêuticos (69,5%) e enfermeiros (62,6%), residentes da região sul (82,2%) e com idade entre 18 e 24 anos (82,6%). Os principais motivos alegados que desencorajaram os profissionais para a notificação de EAM foram: a falta de acesso as informações necessárias para a notificação do caso, dificuldades com a tecnologia da informação, falta de tempo e ausência de feedback aos notificantes. Os fatores associados a chance de ser subnotificante foram: ser residente na região sul do Brasil e referir não aplicar os conhecimentos de Farmacovigilância em sua prática profissional. Já os fatores de proteção foram: possuir conhecimentos avançados em Farmacovigilância, notificar EAM mesmo na incerteza da sua relação causal com o medicamento e notificar os eventos amplamente conhecidos por estarem associados ao medicamento.

A subnotificação de EAM ainda permanece como desafio relevante para muitos gestores em saúde e reguladores de medicamentos em muitos países (HAZELL, L, SHAKIR, S, 2006; OSHIKOYA, K, JACOB OA, 2009). A OMS considera como sendo um país com boa vigilância de EAM, aquele que notifica 300 ou mais notificações a cada 1 milhão de habitantes. Estudo brasileiro que utilizou as notificações de EAM enviadas ao Notivisa em 2011, e comparou com os valores esperados da OMS, identificou baixa taxa de notificação de EAM no Brasil (29/1 milhão de habitantes), sendo essa menor que a estimada em estudo da África do Sul (77/1 milhão de habitantes) e marcadamente inferior ao recomendado pela OMS. (MOTA, DM, VIGO A, KUCHENBECKER RS,2018). Esse resultado, assim como o nosso, indicam subnotificação importante de EAM no Brasil.

Comparando nossos resultados com estudos internacionais, nossa taxa foi superior ao encontrado na Etiópia (53,9%) por SHANKO H, ABDELA J, (2017), mas inferior aos estudos realizados por ABDEL-LATIF M, ABDEL-WAHAB B (2014) na Arábia Saudita (88,8%) e na Índia com o estudo de BHAGAVATHULA A, ELNOUR A, JAMSHED SQ, SHEHAB A, (2016) com taxa de 74,5% de subnotificação.

Mesmo em países que possuem sistemas de Farmacovigilância consolidados, os principais motivos que desencorajavam os profissionais para a notificação de EAM foram semelhantes aos nossos (BELTON, K. 1997; OSHIKOYA, K, JACOB OA, 2009, LOPEZ-GONZALEZ, E.*et al*, 2009), como a falta de acesso as informações necessárias para a notificação do caso, dificuldades com a tecnologia da informação, falta de tempo e ausência de feedback aos notificantes. Ao considerar esses motivos, segundo a classificação adotada por INMAN WHW (1996), denominado de “sete pecados capitais”, se verificou que os principais motivos alegados nesse estudo se encaixaram em 3 classes de “pecado”: a indiferença ou falta de interesse com 83% dos casos, seguida pela Ignorância (não sabe como notificar, a quem notificar e não entende o que é feito com essa informação) com 14% e por último o medo (não compartilha dados de suas condutas, dados próprios e nem de pacientes) com 3%.

Dentre os motivos classificados como “pecado da Indiferença”, os profissionais da enfermagem foram os que mais selecionaram essas justificativas com 91,7%. Os médicos foram os que mais apresentaram os motivos relacionados à Ignorância (15,8%) e medo (5,0%). Percebe-se que esses motivos estão relacionados diretamente as características pessoais e profissionais dos trabalhadores de saúde e seus conhecimentos e atitudes em relação à notificação de EAM.

A justificativa da falta de dados necessários (vitais) à notificação foi o mais selecionado (Pecado Indiferença), e são várias as hipóteses para esses achados, tais como: documentação com informação incompleta dos casos, baixa qualidade dos registros de saúde nas instituições (PAVÃO ALB *et al*, (2011)). Os Farmacêuticos e os “outros profissionais” foram os que mais selecionaram essa justificativa como elemento impeditivo para a notificação dos eventos suspeitos. Uma das razões poderia ser, que esses profissionais são os que têm menos contatos com os prontuários dos pacientes.

No entanto, desde 2002, as discussões das novas diretrizes curriculares dos cursos de farmácia posicionam o farmacêutico como profissional da saúde e inclui entre suas atribuições “fazer a evolução farmacêutica e registrar no prontuário do paciente” (BRASIL-CFF, 2011). Trata-se, portanto, de ter acesso rotineiro ao prontuário do paciente onde deveria constar todas as informações vitais para a notificação. Possivelmente a inexperiência de alguns farmacêuticos no registro da evolução farmacêutica em prontuários ou o desconhecimento dessa atribuição (LIMA ED, SILVA RG, RICIERY MC, BLATT CR,

2018) podem ter contribuído para esse resultado. Essa questão merece melhor entendimento em estudos futuros.

Neste contexto, é imprescindível a participação desses profissionais em programas de residências multiprofissionais, em especial em ambientes hospitalares, como estratégia de qualificação e a garantia de acesso a todas as informações importantes para a segurança do paciente.

Ainda sobre os motivos autorreferidos para não notificação, destaca-se a constatação de que parcela dos profissionais de saúde mais jovens (< 25 anos de idade) não sabem como fazer e para quem enviar as notificações (Pecado “Ignorância”) e que os profissionais acima de 45 anos de idade não notificam por não se sentir confortável em compartilhar suas condutas clínicas (Pecado “Medo”). Uma hipótese para esses achados, entre os jovens, pode ser às falhas na formação desses profissionais, aliada à pouca experiência na profissão. Um estudo conduzido por IRUJO *et al*, 2007, demonstraram que à medida que aumenta a experiência profissional aumenta também o conhecimento e a probabilidade de relatar EAM.

Dentre os fatores que poderiam influenciar os profissionais a notificar os EAM, ou mesmo aumentar o número de envios, os principais foram: a disponibilidade de sistema de notificação menos complexo, receber mais feedback dos gestores regulatórios sobre a resolução dos motivos que levaram à ocorrência do EAM, possibilidade de notificação via celular e do próprio sistema eletrônico de prescrição/dispensação. Pode se perceber que duas das principais respostas, estão ligadas a possibilidade do uso de ferramentas informatizadas. Estudos apontam que a informática pode ultrapassar essas barreiras, e tendem a deixar os profissionais de saúde mais satisfeitos, podendo resultar no aumento no número de notificações enviadas por sistemas informatizados e contribuindo para a redução dos riscos de erros de transcrição e duplicidades de trabalho, melhorando a qualidade de vida no trabalho e na assistência ao paciente (CAPUCHO, HC; ARNAS, ER; CASSIANI, SHB, 2013).

Os sistemas de monitoramento de EAM tem a notificação passiva como motor de suas atividades e o sucesso depende da participação ativa dos profissionais de saúde, que são elementos fundamentais e que devem ser constantemente sensibilizados e motivados para a realizar notificação imediata (OMS, 2005), no entanto, são necessárias mudanças nesses sistemas, já que equipes atarefadas provavelmente não irão notificar se os sistemas forem complexos, ou muitos burocráticos (WACHTER, RM, 2010).

Na análise de regressão múltipla, após ajuste de variáveis confundidoras, foi estimado que residentes da região sul tiveram chance de ser subnotificante cerca de 2,3 vezes mais (OR=2,3; IC95%:1,3-4,2;  $p<0,01$ ) comparado aos dos residentes das outras regiões. De fato, impressiona esse achado, ao identificar que as regiões Norte e Nordeste, regiões conhecidamente com profissionais subnotificadores (OLIVEIRA, ATR, 2018) nos sistemas vitais de saúde (SIM, SINASC), tiveram a prevalência menor de subnotificantes que a região Sul, que apresentou a maior prevalência de subnotificantes (82,2%). Estudos futuros devem detalhar melhor esse achado.

Ao avaliar as respostas autorreferidas sobre o nível de conhecimento em Farmacovigilância e notificação de EAM, se verificou que os profissionais de saúde que possuíam conhecimentos avançados e que os utilizam em sua rotina de trabalho diário, apresentam uma menor prevalência de subnotificação, comparados aos que não possuem conhecimentos avançados. Resultado semelhante também foi identificado pelo estudo realizado por IRUJO *et al* em 2007, no qual a autora afirmou que o conhecimento é um fator importante na notificação de RAM e que seu desenvolvimento pode reduzir a subnotificação.

Na regressão múltipla se verificou que possuir um nível avançado nos conhecimentos em FV e aplicá-lo no seu trabalho, é um fator protetor contra a subnotificação, por outro lado, possuir o conhecimento, mas não utilizar em sua rotina diária, foi um fator de risco, aumentando em 4,4 vezes mais, a chance de ser um profissional subnotificador. Sabe-se que o conhecimento adequado pode melhorar a atitude do profissional, no entanto, não é determinante, pois se esse profissional possuir atitude negativa, certamente não irá modificar a sua prática de subnotificar EAM, o que demonstra que a diferença de conhecimento para a prática é alta em Farmacovigilância (ABUBAKAR, A *et al*, 2015). No entanto, para que o conhecimento induza o profissional de saúde a notificar todos os casos suspeitos de EAM é necessário que o sistema de Farmacovigilância esteja funcionando corretamente, caso contrário, o ato de notificar passa a ser um grande incômodo.

Segundo Waller P, (2010), a prática de notificação de EAM é considerado por muitos profissionais de saúde como uma atividade adicional, que precisa de tempo, e não uma prática de sua rotina. Estudos apontam que estudantes de medicina e farmácia são despreparados para notificar EAM e possuem competências inadequadas em Farmacovigilância. No Brasil, estudos realizados (SALVIANO, L; LUIZA, VL;

PONCIANO, MAS, 2011; MODESTO, AC *et al*,2016) demonstraram que a maioria dos profissionais de saúde entrevistados consideravam os conhecimentos adquiridos sobre Farmacovigilância durante a graduação insuficiente. Neste contexto, é importante que seja introduzido ou intensificado esses conteúdos nos cursos de graduação da área de saúde, semelhante aos cursos de Farmacovigilância da Sociedade Internacional de Farmacovigilância (ISoP), que apresenta uma lista abrangentes de tópicos relevantes nessa área (VAN EEKEREN, R. *et al*, 2018).

Na análise da questão que tratou sobre os critérios utilizados para decidir a realização da notificação, se verificou que uma grande maioria dos profissionais decidiam por notificar, mesmo na incerteza sobre o medicamento como causador do evento adverso (54,9%), enquanto alguns profissionais afirmaram que só notificavam quando o EAM era grave/severo (38,8%) e 34,6% somente quando tinha certeza de que foi causado pelo medicamento (confirmado a causalidade). Critérios de decisão para a notificação semelhantes aos nossos achados também foram identificados em um estudo italiano com enfermeiras (CROESI B., GUARNONE E., CALVI M, 2012) e uma pesquisa com médicos europeus (BELTON, K. 1997) que também apontou essas questões como fatores que podem influenciar na decisão de notificar ou não o EAM. Esse resultado reforça a recomendação da OMS para notificar todos os casos suspeitos de EAM, independente da avaliação da causalidade e da gravidade do evento.

Na análise multivariada se verificou que a notificação, mesmo na incerteza da causalidade se comportou como fator de proteção da subnotificação (OR=0,5; IC95%:0,3-0,7;  $p<0,01$ ). Notificar o EAM somente quando se tem a certeza da causalidade entre o medicamento e a reação, demonstra claramente ignorância e que o profissional não está sensível as ações de Farmacovigilância. Essa atitude também foi identificada em outros estudos com profissionais de saúde (IRUJO M, *et al*, 2007). A notificação imediata de casos suspeitos de EAM, de forma objetiva, é o melhor e mais eficiente método para a vigilância da segurança de medicamentos.

Também o estudo apresentou que a prática de notificar, mesmo aqueles eventos que são amplamente conhecidos para o fármaco (OR=0,6; IC95%:0,4-0,9;  $p=0,02$ ) foi um fator de proteção contra a subnotificação. A notificação de todos os eventos suspeitos de medicamentos (descritas ou não em bulas), principalmente nas fases de estruturação de qualquer sistema de Farmacovigilância são extremamente necessárias, pois esse ato cria uma cultura de notificação para a segurança de medicamentos (OMS, 2005).

O presente estudo apresenta limitações que merecem menção. Viés de seleção pode ter ocorrido, uma vez que a amostra estudada não atendeu a um processo probabilístico. Dado que uma das formas de captação dos pesquisados foi por meio de um link aberto no site da Anvisa, onde é possível supor que a maior participação tenha sido de profissionais já sensíveis às atividades de Farmacovigilância e por acessar rotineiramente a página eletrônica do CNMM, foi mais presente na pesquisa. De fato, a participação majoritária foi de farmacêuticos (73,6%), e a menor participação de Enfermeiros (18,2%) e médicos (4,6%) e nenhum odontólogo participou do estudo. Por essa razão, a utilização dos nossos resultados requer cautela, quando na extrapolação para uma realidade de uma país continental, como é o Brasil.

Erro de informação pode também ter ocorrido uma vez que o estudo trabalhou com questionário autoaplicável sujeito as interpretações, por vezes não completamente acuradas.

Em síntese, o estudo analisou o perfil dos subnotificantes, permitindo melhor delinear medidas para o enfrentamento desses desafios visando o fortalecimento do sistema nacional de Farmacovigilância, para que as decisões regulatórias equilibradas sejam sempre tomadas, liberando assim medicamentos seguros, efetivos e com qualidade a população. Por fim, a ampliação de cobertura e conteúdo dos treinamentos em Farmacovigilância e a necessidade de maior aproximação entre os serviços de Farmacovigilância e as universidades brasileiras são também ações estratégicas em busca da expansão do conhecimento científico sobre segurança de medicamentos para uma maior conscientização e interesse acadêmico nesse campo.

## CONCLUSÃO

Foi alta a subnotificação dos EAM entre profissionais de saúde pelo menos uma vez na vida. Os maiores percentuais de subnotificação foram observados entre farmacêuticos e enfermeiros, residentes da região sul. Os principais motivos alegados que desencorajaram os profissionais para a notificação de EAM foram: a falta de acesso as informações necessárias para a notificação do caso, dificuldades com a tecnologia da informação, falta de tempo e ausência de feedback aos notificantes. Os fatores associados a chance de ser subnotificante foram: ser residente na região sul do Brasil e referir não aplicar os conhecimentos de Farmacovigilância em sua prática profissional. Já os fatores de proteção foram: possuir conhecimentos avançados em Farmacovigilância, notificar EAM mesmo na incerteza da sua relação causal com o medicamento e notificar os eventos amplamente conhecidos por estarem associados ao medicamento.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-LATIF MM, ABDEL-WAHAB BA. Knowledge and awareness of adverse drug reactions and pharmacovigilance practices among healthcare professionals in Al-Madinah Al-Munawwarah, Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2015 Apr;23(2):154-61. doi: 10.1016/j.jsps.2014.07.005. Epub 2014 Jul 9.
- ABUBAKAR, A., ISMAIL, S., RAHMAN, N. *et al.* Comparative study on drug safety surveillance between medical students of Malaysia and Nigeria. *Therapeutic and Clinical Risk Management*, 11, p. 1015–1025, 2015.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Rede Sentinela. Disponível em: <http://portal.Anvisa.gov.br/rede-sentinela-apresentacao>. Acesso em 23 jan. 2020
- BRASIL. CFF-Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Seção 1. 25 set 2013.
- BELTON, K. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. *E J Clin Pharmacol* 52, p.423–427, Sept 1997.
- BHAGAVATHULA AS, ELNOUR AA, JAMSHED SQ. *et al.* Health Professionals' Knowledge, Attitudes and Practices about Pharmacovigilance in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.*;11(3):e0152221. 2016 Mar 24
- CAPUCHO, Helaine Carneiro; ARNAS, Emilly Rasquini; CASSIANI, Silvia Helena De Bortoli. Segurança do paciente: comparação entre notificações voluntárias manuscritas e informatizadas sobre incidentes em saúde. *Rev. Gaúcha Enferm.*, Porto Alegre , v. 34, n. 1, p. 164-172, Mar. 2013 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-14472013000100021&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472013000100021&lng=en&nrm=iso)>. access on 24 Jan. 2020
- CROESI B., GUARNONE E., CALVI M. Farmacovigilanza: le cause della sotto-segnalazione nella fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 4 (4), p. 49–59, 2012.
- HAZELL, L, SHAKIR, S. Under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience.* 29. p.385-96, 2006.
- IRUJO M, BEITIA G, BES-RASTROLLO M, *et al.* Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish region. *Drug Safety.*;30(11):p.1073-1082, 2007.
- INMAN WHW. Assessment of drug safety problems. In: Gent M, Shigmatsu I, editors. *Epidemiological issues in reported drug-induced illnesses.* Honolulu (ON): McMaster University Library Press, 1976: 17–24
- LIMA ED, SILVA RG, RICIERI MC *et al.* Farmácia clínica em ambiente hospitalar: enfoque no registro das atividades. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 8(4): 18-24, 2018.
- LOPEZ-GONZALEZ, E., HERDEIRO, M.T. & FIGUEIRAS, A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug-Safety* 32, p. 19–31, 20 Nov, 2009.

MODESTO, Ana Carolina Figueiredo *et al* . Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. Rev. bras. educ. med., Rio de Janeiro , v. 40, n. 3, p. 401-410, Sept. 2016 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-55022016000300401&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022016000300401&lng=en&nrm=iso)>. access on 13 Dez. 2019.

<http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e01502015>.

MOTA, DM, VIGO A, KUCHENBECKER RS. Evolução e elementos-chave do sistema de Farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2018 [citado 2019 Set 04] ; 34( 10 ): e00000218. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2018001002001&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018001002001&lng=pt). Epub11-Out-2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00000218>.

NOBLE DJ, PRONOVOST PJ. Underreporting of patient safety incidents reduces health care's ability to quantify and accurately measure harm reduction. J. Patient Saf. 2010; 6: 247–50.

OLIVEIRA, Antônio Tadeu Ribeiro. Sistemas de estatísticas vitais no Brasil : avanços, perspectivas e desafios /- Rio de Janeiro : IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais. (Estudos e análises. Informação demográfica e socioeconômica ; n. 7) 70 p .2018.

OMS-ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

OMS-ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde (Monitorização da segurança dos medicamentos). Título original: The importance of phamacovigilance. 48p, 2005.

OSHIKOYA, K A, JACOB O A. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. BMC clinical pharmacology vol. 9 14. 11 Aug. 2009

PAVÃO ALB, ANDRADE D, MENDES W *et al*. Estudo de incidência de eventos adversos hospitalares, Rio de Janeiro, Brasil: avaliação da qualidade do prontuário do paciente. Rev. bras. epidemiol. [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Sep 23] ; 14( 4 ): p. 651-661. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2011000400012&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2011000400012&lng=en).

SALVIANO, Luiza Herbene Macêdo Soares; LUIZA, Vera Lucia; PONCIANO, Ângela Maria de Souza. Percepção e condutas de profissionais da Estratégia Saúde da Família acerca de reações adversas a medicamentos. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília , v. 20, n.1,p.47-56,mar.2011.Disponível em [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S167949742011000100006&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742011000100006&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 23 jan. 2020. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000100006>

SHANKO H, ABDELA J. Knowledge, Attitudes, and Practices of Health Care Professionals Toward Adverse Drug Reaction Reporting in Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harar, Eastern Ethiopia: A Cross-sectional Study. Hosp Pharm. 2018 Jun;53(3):177-187.

doi: 10.1177/0018578717737430. Epub 2017 Oct 25. PMID: 30147138; PMCID: PMC6102784.

SCHURIG AM, BÖHME M, JUST KS, SCHOLL C, DORMANN H, PLANK-KIEGELE B, *et al.* Adverse drug reactions (ADR) and emergencies-the prevalence of suspected ADR in four emergency departments in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 115(15):p. 251–8, 2018.

SIMAN, AG; CUNHA, SGS; BRITO, MJM. A prática de notificação de eventos adversos em um hospital de ensino. *Rev. esc. enferm. USP, São Paulo*, v. 51, e03243, 2017. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342017000100445&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342017000100445&lng=en&nrm=iso)>. access on 23 Jan. 2020. Epub Oct 09, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/s1980-220x2016045503243>.

STACEY, S., COOMBES, I., WAINWRIGHT, C. *et al.* Medication events in children's hospital. *J Paediatr Child Health*, 50: p. 966-971, 2014.

STAUSBERG, J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res* 14, 125 2014.

WACHTER, Robert, M. Compreendendo a segurança do paciente. Porto Alegre: Artmed, 2010. FUNDAÇÃO GETULIO VARGAS. Normas para apresentação de monografia. 3. ed. Escola de Administração de Empresas de São Paulo, Biblioteca Karl A. Boedecker. São Paulo: FGV-EAESP, 2003. 95 p. (normasbib.pdf, 462kb). Disponível em: <[www.fgvsp.br/biblioteca](http://www.fgvsp.br/biblioteca)>. Acesso em: 02 nov. 2019.

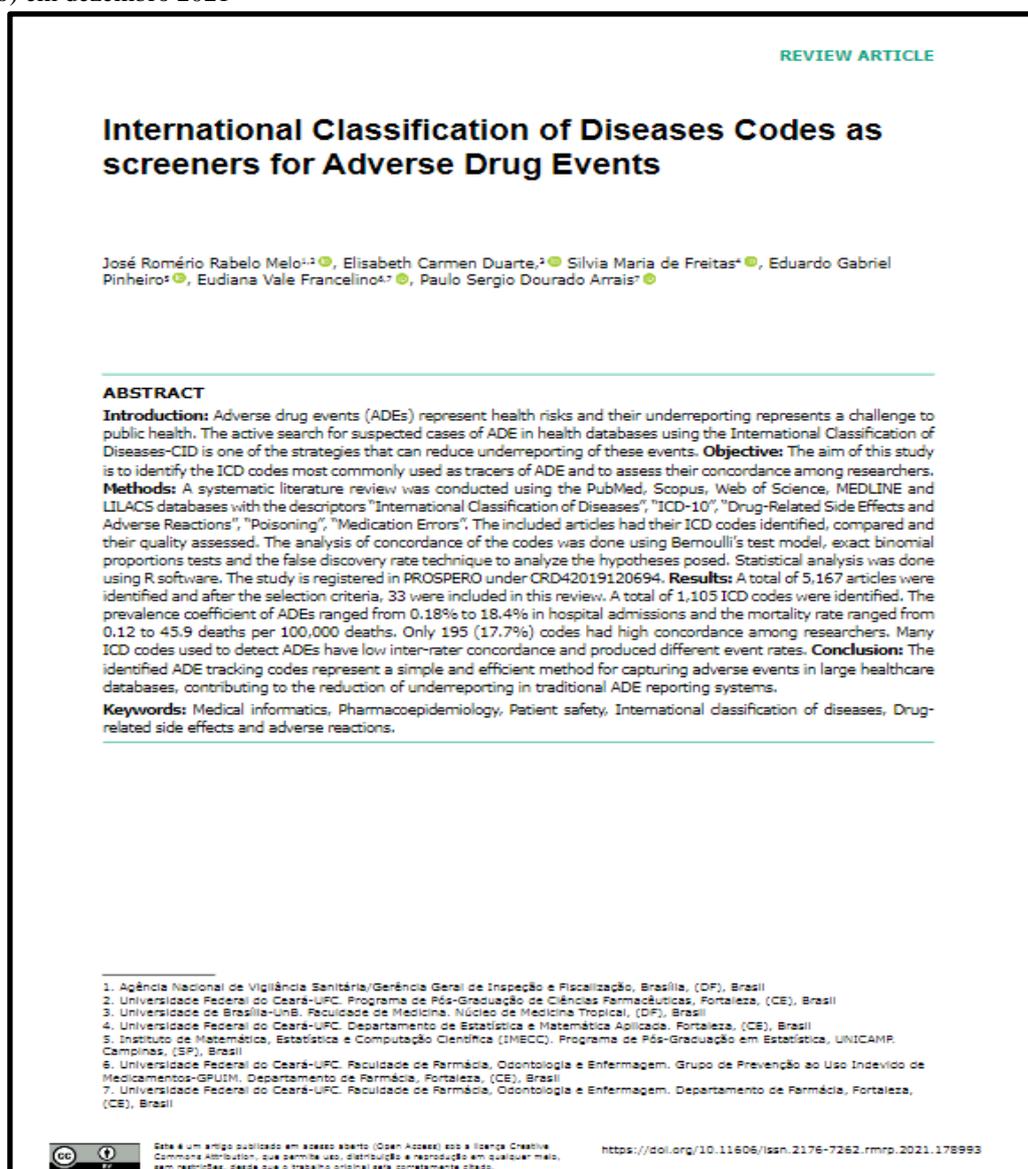
VAN EEKEREN, R., Rolfes, L., KOSTER, A.S. *et al.* What Future Healthcare Professionals Need to Know About Pharmacovigilance: Introduction of the WHO PV Core Curriculum for University Teaching with Focus on Clinical Aspects. *Drug Saf* 41, p. 1003–1011, 2018

VARALLO, F.; GUIMARÃES, S.; ABJAUDE, S.; MASTROIANNI, P. Causas de subnotificação de eventos adversos a medicamentos por profissionais da saúde: revisão sistemática. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 48, n. 4, p. 739-747, 1 ago. 2014.

### 7.3 Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos: uma revisão sistemática

O artigo “Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos: uma revisão sistemática” foi publicado em dezembro de 2021 na revista Medicina (Ribeirão Preto) doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.178993> (Qualis Farmácia B4 / Novo Qualis B2).

Figura C – Página inicial do artigo “Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos: uma revisão sistemática”. Publicado no periódico Medicina (Ribeirão Preto) em dezembro 2021



Fonte: Medicina (Ribeirão Preto). Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/178993>

## **Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos: uma revisão sistemática**

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2</sup>, Elisabeth Carmen Duarte,<sup>3</sup> Silvia Maria de Freitas<sup>4</sup>, Eduardo Gabriel Pinheiro<sup>5</sup>, Eudiana Vale Francelino<sup>6,7</sup>, Paulo Sergio Dourado Arrais<sup>7</sup>

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização, Brasília, (DF), Brasil.
2. Universidade Federal do Ceará-UFC. Programa de Pós-Graduação de Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, (CE), Brasil.
3. Universidade de Brasília-UnB. Faculdade de Medicina. Núcleo de Medicina Tropical, (DF), Brasil.
4. Universidade Federal do Ceará-UFC. Departamento de Estatística e Matemática Aplicada. Fortaleza, (CE), Brasil.
5. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica (IMECC). Programa de PósGraduação em Estatística, UNICAMP. Campinas, (SP), Brasil.
6. Universidade Federal do Ceará-UFC. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos-GPUIM. Departamento de Farmácia, Fortaleza, (CE), Brasil.
7. Universidade Federal do Ceará-UFC. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Departamento de Farmácia, Fortaleza, (CE), Brasil.

\*Autor Correspondente

E-mail: [romerio.pgcf@gmail.com](mailto:romerio.pgcf@gmail.com) / [romerio.melo67@gmail.com](mailto:romerio.melo67@gmail.com)

## **Códigos da Classificação Internacional de Doenças como Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos: uma revisão sistemática**

### **RESUMO**

**Introdução:** Os Eventos Adversos a Medicamentos-EAM representam riscos à saúde e sua subnotificação representa um desafio para a saúde pública. A busca ativa de casos suspeitos de EAM nos bancos de dados de saúde utilizando a Classificação Internacional de Doenças-CID é uma das estratégias que pode reduzir as subnotificações desses eventos. **Objetivo:** O objetivo desse estudo é identificar os códigos da CID mais usados como rastreadores de EAM e avaliar a sua concordância entre os pesquisadores. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, MEDLINE e LILACS com os descritores “Classificação Internacional de Doenças”, “CID-10”, “Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos”, “Envenenamento”, “Erros de Medicação”. Os artigos incluídos tiveram seus códigos CID identificados, comparados e sua qualidade avaliada. A análise de concordância dos códigos foi feita usando o modelo de ensaios de Bernoulli, testes de proporções binomial exata e a técnica de False Discovery rate para analisar as hipóteses postas. A análise estatística foi feita com o software R. O estudo está registrado no PROSPERO sob n.º CRD42019120694. **Resultados:** Foram identificados 5.167 artigos e após os critérios de seleção, 33 foram incluídos nessa revisão. Foram identificados 1.105 códigos da CID. O coeficiente de prevalência dos EAM variou entre 0,18% e 18,4% em internações hospitalares e a taxa de mortalidade variou entre 0,12 a 45,9 óbitos por 100 mil óbitos. Somente 195 (17,7%) códigos tiveram alta concordância entre os pesquisadores. Muitos códigos CID utilizados para detectar EAM possuem baixa concordância entre os pesquisadores e produziram diferentes taxas do evento. **Conclusão:** Os códigos rastreadores de EAM identificados representam um método simples e eficiente para captação de eventos adversos em grandes bancos de dados em saúde, contribuindo na redução da subnotificação nos tradicionais sistemas de notificações de EAM.

**Palavras-chave:** Informática médica, Farmacoepidemiologia; Segurança do paciente, Classificação internacional de doenças, Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Adverse drug events (ADEs) represent health risks and their underreporting represents a challenge to public health. The active search for suspected cases of ADE in health databases using the International Classification of Diseases-CID is one of the strategies that can reduce underreporting of these events. **Objective:** The aim of this study is to identify the ICD codes most commonly used as tracers of ADE and to assess their concordance among researchers. **Methods:** A systematic literature review was conducted using the PubMed, Scopus, Web of Science, MEDLINE and LILACS databases with the descriptors “International Classification of Diseases”, “ICD-10”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”, “Poisoning”, “Medication Errors”. The included articles had their ICD codes identified, compared and their quality assessed. The analysis of concordance of the codes was done using Bernoulli’s test model, exact binomial proportions tests and the false discovery rate technique to analyze the hypotheses posed. Statistical analysis was done using R software. The study is registered in PROSPERO under CRD42019120694. **Results:** A total of 5,167 articles were identified and after the selection criteria, 33 were included in this review. A total of 1,105 ICD codes were identified. The prevalence coefficient of ADEs ranged from 0.18% to 18.4% in hospital admissions and the mortality rate ranged from 0.12 to 45.9 deaths per 100,000 deaths. Only 195 (17.7%) codes had high concordance among researchers. Many ICD codes used to detect ADEs have low inter-rater concordance and produced different event rates. **Conclusion:** The identified ADE tracking codes represent a simple and efficient method for capturing adverse events in large healthcare databases, contributing to the reduction of underreporting in traditional ADE reporting systems.

**keywords:** Medical informatics, Pharmacoepidemiology, Patient safety, international classification of diseases, Drug-related side effects and adverse reactions

## INTRODUÇÃO

É inegável que o arsenal terapêutico farmacológico tem contribuído com a redução da morbimortalidade, a melhoria da qualidade e da expectativa de vida das populações. No entanto, eventos adversos a medicamentos (EAM) podem produzir danos à saúde, determinar ou prolongar internações hospitalares e eventualmente causar mortes<sup>1-3</sup>, principalmente em crianças<sup>1</sup> e idosos<sup>2-4</sup>. Nos países ocidentais, os EAM são responsáveis por 3-6% de todas as internações hospitalares<sup>3,5</sup>, determinam grandes implicações econômicas, caracterizando como importante problema de saúde pública<sup>1,3,6</sup>.

As atividades relacionadas à Farmacovigilância incluem em seu escopo a vigilância dos EAM, sobretudo por meio da notificação espontânea<sup>1,6</sup>. Por ser um método passivo de vigilância, tem como algumas de suas vantagens o alto potencial de abrangência e uma boa relação custo-efetividade<sup>7</sup>. No entanto, apresenta uma limitação importante que é a subnotificação, podendo ser superior a 90%<sup>6,8</sup>. Para superar esse desafio, diferentes métodos de vigilância ativa têm sido utilizados, como a revisão de prontuários, entrevista com pacientes, revisão de gráficos estruturados, mineração de dados para detecção de “sinais” e busca ativa com uso de códigos da Classificação Internacional de Doenças – CID<sup>6</sup>.

A utilização do método de vigilância ativa, em geral, é mais onerosa, necessita de uma melhor infraestrutura nos serviços de saúde e de maiores capacitações dos profissionais para executá-lo<sup>2</sup>, no entanto, o uso de códigos CID tem demonstrado eficácia, simplicidade e baixo custo na identificação de EAM<sup>7,8</sup>, devido a sua adequação às informações de saúde e utilização cada vez mais desses códigos nos sistemas de saúde para classificar dados de diagnósticos, utilização de serviços e morte<sup>9</sup>.

O uso dos códigos da CID para rastrear EAM já foi testada em outros países<sup>2,4,7,8</sup> e recentemente no Brasil<sup>9-11</sup>. No entanto, o conjunto de CID usado apresenta bastante variação entre os autores, impactando sobremaneira as estimativas de prevalência de EAM a depender da lista usada<sup>4,8</sup>. Assim, o presente estudo tem como objetivo identificar os códigos da CID-10 mais utilizados na literatura como rastreadores de EAM e apresentá-los segundo o grau de concordância entre os estudos primários.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, registrada no PROSPERO<sup>12</sup> n.º CRD42019120694 e protocolo disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>. Este estudo segue as diretrizes para relatórios do PRISMA<sup>13</sup>.

EAM é toda ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui necessariamente a relação causal com esse tratamento<sup>6</sup>. Essa definição permitiu estudar eventos potencialmente associados aos medicamentos, incluindo reações adversas a medicamentos (RAM), erros de medicações, intoxicações e abusos com medicamentos.

Para maior clareza, delimitação na pesquisa e direcionamento durante as estratégias de buscas da literatura, foi utilizada a ferramenta designada pelo acrônimo PICO<sup>14</sup> para formular a seguinte questão de partida: quais são os principais códigos da CID utilizados como rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos nos sistemas de informação de saúde? (Quadro 1).

Quadro 1- Descrição da Estratégia PICO

Acrônimo	Definição	Descrição
<b>P</b>	Problema	Múltiplas listas com códigos da CID com diferentes taxas de EAM.
<b>I</b>	Intervenção	Uso dos códigos CID no sistema de informação em Saúde
<b>C</b>	Comparação	Comparar a inclusão ou não de cada código nas listas dos pesquisadores.
<b>O</b>	Resultados	Lista disponível com os códigos, taxa de prevalência do EAM.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas do PubMed, Scopus, *Web of Science*, MEDLINE e LILACS. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas referências bibliográficas de artigos, no banco de dados de teses e dissertações do Brasil (BDTD) e no Google Acadêmico. Para a pesquisa da literatura cinza, foi usado o Google. Foram utilizados os vocabulários estruturados DeCS-Descritores em Ciências da saúde e os termos do dicionário *Medical Headings Headings (MeSH)*. Tanto os DeCS e *MeSH* foram combinados usando a terminologia booleana (*AND*, *OR* e *AND NOT*). Durante o ano de 2019, foram realizadas varreduras de periódicos e nenhum outro artigo de interesse foi identificado (Quadro 2).

Quadro 2-Estratégias de pesquisas utilizadas na busca bibliográfica

<b>Estratégias de pesquisas utilizadas</b>	
<b>Base pesquisada</b>	<b>Estratégias de busca</b>
<b>PubMed</b>	(((((("international classification of diseases"[MeSH Terms] OR ("international"[All Fields] AND "classification"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "international classification of diseases"[All Fields]) OR ICD[All Fields]) AND (("information storage and retrieval"[MeSH Terms] OR ("information"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "retrieval"[All Fields]) OR "information storage and retrieval"[All Fields]) AND ("methods"[Subheading] OR "methods"[All Fields] OR "methods"[MeSH Terms]))) AND (Drug-related[All Fields] AND problems[All Fields])) OR ("drug-related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR ("drug-related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug-related side effects and adverse reactions"[All Fields] OR ("drug"[All Fields] AND "related"[All Fields] AND "side"[All Fields] AND "effects"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "reactions"[All Fields]) OR "drug related side effects and adverse reactions"[All Fields])) AND ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms])) AND ("medication errors"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "errors"[All Fields]) OR "medication errors"[All Fields] OR ("errors"[All Fields] AND "medication"[All Fields]) OR "errors, medication"[All Fields])
<b>Scopus</b>	international classification of diseases OR ICD AND drug-related side effects and adverse reactions OR poisoning OR medication errors
<b>Web of Science</b>	TS= ("international classification of diseases" OR "ICD" AND "drug-related side effects and adverse reactions" OR "poisoning" OR medication errors AND Drug-related problems) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=1980-2018
<b>LILACS</b>	Classificação Internacional de Doenças [Descritor de assunto] and Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos [Descritor de assunto] or Envenenamento [Descritor de assunto] or Erros de medicação [Descritor de assunto]
<b>Medline EBSCO</b>	international classification of diseases OR ICD codes AND (drug-related side effects and adverse reactions" [Mesh]) OR medication errors or drug errors) AND (information storage and retrieval system)
<b>Google Acadêmico</b>	(tw:("International Classification of Diseases") and tw:(Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions))
<b>BDTD</b>	"(Assunto: Reações adversas a medicamentos OU Assunto: Classificação Internacional de Doenças OU Assunto: intoxicações)"

As publicações duplicadas foram removidas com o software *Dupli find15*. Um pesquisador (RM) examinou todos os títulos e identificou a elegibilidade em potencial do artigo. Ademais, a revisão dos resumos dos trabalhos elegíveis e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram realizados por uma dupla de pesquisadores (RM e EV). Desta forma, a leitura dos resumos dos textos não foi cega para autoria ou revista. Com isso, os estudos primários foram avaliados por dois autores, com experiência em Farmacovigilância. Por fim, as discordâncias sobre a elegibilidade dos estudos foram resolvidas por consenso entre os autores e calculado o score de concordância Kappa.

Foram incluídos artigos que utilizaram a CID-10 para rastrear EAM em pacientes e que apresentavam a lista de códigos utilizada no estudo. Foram excluídos os estudos publicados somente como resumo, ou seja, aqueles que continham informação insuficiente sobre as fontes de dados e/ou a definição de EAM adotada ou estudos que utilizassem somente um código da CID, como exemplo, os específicos de estudo com benzodiazepínicos (CID Y47.1). Além disso, também não foram elegíveis artigos que utilizaram uma lista de CIDs já publicada por outros autores.

Os dados foram extraídos com formulário padronizado em planilha de Excel®. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (PA), se necessário. Esses dados incluíram as características dos estudos (delineamento, país, objetivo principal, fonte de dados, métodos aplicados).

Devido a inexistência de um instrumento considerado adequado para avaliação da qualidade e dos vieses em estudos observacionais<sup>16</sup>, foi criado um instrumento com alguns critérios originados de três instrumentos comumente usados (Quadro 1): Sistema GRADE<sup>17</sup>, Critérios do York Center<sup>18</sup> e Critérios de Loney<sup>19</sup>.

Os códigos da CID-10 identificados nos estudos selecionados, foram organizados em planilha Excel® e classificados segundo a natureza do EAM a que pertenciam, agregada em seis categorias: i) Reação Adversa a Medicamentos (RAM), ii) Intoxicações, iii) Erros de Medicação, iv) Outros Eventos Adversos Não Classificados em Outras Partes (EA-NCOP), v) História Pessoal de Alergias a Medicamentos e vi) Abuso de Medicamentos. Em seguida foram assim codificados: recebia o número “1” se o autor estudou a natureza de EAM e incluiu o código da CID-10; recebia “0” (zero) se o autor estudou a classe de EAM e não incluiu o código que já fazia parte de uma outra lista incluída e, por fim, recebia “9” se o autor não incluiu o código por não pertencer à classe de EAM do seu estudo, ou seja, a ausência daquele código não irá interferir na concordância.

Os métodos de seleção dos códigos nos estudos foram classificados em direto e misto. No método direto, era selecionado os códigos que tinham em sua descrição as palavras “medicamento” ou “droga”, portanto, sinalizavam agravos 100% atribuíveis ao uso de medicamentos ou drogas. O método misto usava além do método direto, outros códigos que a literatura científica e ou a experiência clínica, apontavam relações com EAM, como exemplo, o código L51.1- Síndrome de Stevens-Johnson. Portanto, são códigos que possuem alguma probabilidade de serem atribuíveis ao uso de medicamentos ou drogas.

A variável “concordância” quantifica o grau de aceitação de cada código de CID entre os estudos. As concordâncias amostrais (conjunto de estudos selecionados) foram utilizadas para estimar a concordância populacional. Foram construídos testes de hipóteses unilaterais a fim de verificar se determinado código possui concordância minimamente suficiente para ser incluído na lista-consenso.

Seja  $X_i$  uma variável aleatória binária tal que  $[X_i = 0]$  e  $[X_i = 1]$  são valores associados aos eventos “CID $_i$  não foi utilizada” ou “CID $_i$  foi utilizada”, respectivamente, e que as opiniões dos autores são consideradas independentes entre si, supõe-se que  $X_i$  segue Bernoulli com probabilidades  $P[X_i = 1] = p_i$  e  $P[X_i = 0] = 1 - p_i$ .

Considere  $X_{i1}, \dots, X_{in_i}$ , ensaios independentes e que as probabilidades de “sucesso” são idênticas para cada ensaio, associados ao uso do CID $_i$  pelos  $n_i$  autores. A variável aleatória  $Y_i = \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij}$ , segue o modelo Binomial com parâmetros  $n_i$  e  $p_i$ , denotado por  $Y_i \sim B(n_i, p_i)$ , cuja função de probabilidade é dada por

$$P[Y_i = y] = \frac{n_i!}{y!(n_i - y)!} p_i^y (1 - p_i)^{n_i - y} I_{\{0,1,\dots\}}(y).$$

Por fim, as concordâncias populacionais para cada código da CID, representadas nos modelos Binomiais pelos parâmetros  $p_i$ , foram estimadas por intermédio das frequências relativas de cada código da CID. As listas-consenso foram compostas por códigos com concordância maior que um ponto de corte  $c$ , sendo  $c$  alguma estatística de ordem: primeiro, segundo ou terceiro quartil das concordâncias observadas. Para avaliar se cada  $p_i$  é significativamente maior que  $c$ , adotou-se o teste de proporções binomial exata, dado por

$$H_0: p_i \leq c,$$

$$H_1: p_i > c; \text{ em que } i = 1; \dots; 1105.$$

Para controlar o número de hipóteses rejeitadas erroneamente, foi utilizada a técnica de *false discovery rate* (fdr)<sup>20</sup>. Para a análise estatística foi utilizado o software R. As

funções *binom.test* e *p.adjust*, ambas contidas no pacote *stats*<sup>21</sup>. Optou-se por escolher *fdr* igual a 0,20, ou seja, no máximo 20% das hipóteses nulas foram rejeitadas erroneamente.

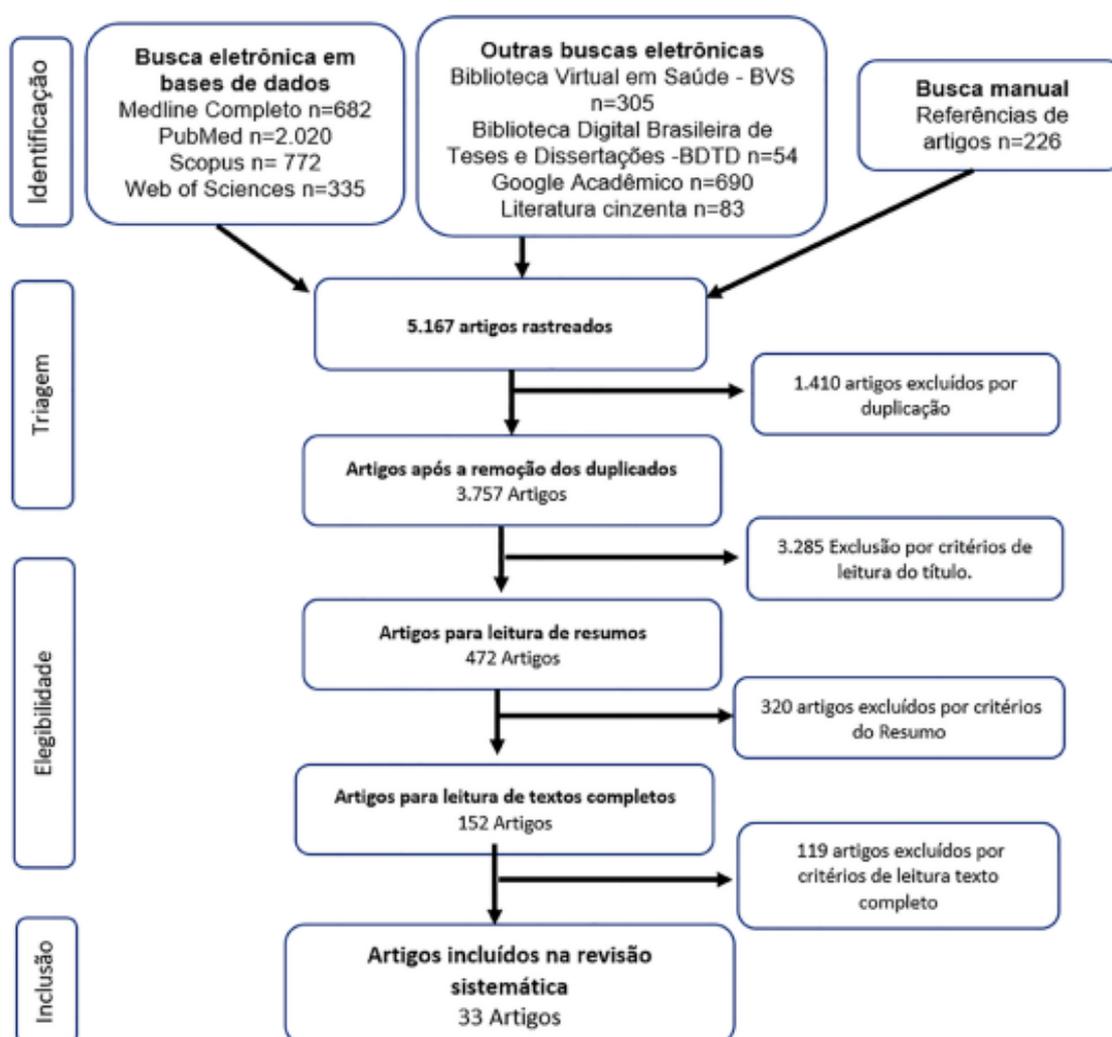
Para classificar cada CID de acordo com o grau de concordância, definiu-se uma nova variável “grau” com valores: 0 - Insuficiente, 1 - Baixo, 2 - Mediano e 3-Alto. Para cada CID são realizados três testes de hipótese, se *pi* for significativamente maior que o primeiro, segundo ou terceiro quartil das concordâncias, este código terá grau 1 (concordância baixa), 2 (mediana) ou 3 (alta), respectivamente, caso contrário, grau 0 (concordância insuficiente).

A aprovação do estudo por comitê de ética não foi necessária, porque não envolveu seres humanos ou registros médicos com a identificação de pessoas.

## RESULTADOS

Foram resgatados 5.167 artigos, desses 1.410 foram excluídos por serem duplicados. Após aplicação dos critérios de elegibilidade estabelecidos, foram incluídos 33 artigos (Figura 1). Foi observada boa reprodutibilidade entre os revisores nas etapas de triagem, com Kappa ( $\kappa$ )= 0,71. Foram identificados 1.105 códigos da CID-10, com variação de 1297 a 79622 códigos nos estudos primários. Os estudos de EAM em geral, apresentaram em média 377 códigos com desvio padrão (dp) = 134, os exclusivos de RAM com 346 códigos (dp= 167,6) e os estudos para identificar casos de intoxicações em média com 340 códigos (dp= 92,3).

Figura 1- Fluxo da pesquisa e seleção dos artigos da revisão sistemática



Entre o total dos códigos estudados (n=1.105), 176 (15,9%) faziam parte do capítulo 19 (lesões, envenenamentos e outras consequências de causas externas) e 383 (34,7%) do capítulo 20 (Causas externas de morbidade e mortalidade). Os demais 546 códigos (49,4%) estavam divididos nos outros capítulos da CID e representam códigos de manifestações de doenças. Do total dos códigos identificados, 700 (63,3%) possuíam na sua descrição do código as palavras “medicamentos”, “drogas” ou nome da classe terapêutica do medicamento causador do evento adverso.

Quanto à natureza dos códigos, 722 códigos (65,3%) foram classificados como rastreadores de RAM, assim distribuídos: 491 (68,0%) RAM- manifestações de doenças, 53 (7,3%) RAM-sinais e sintomas e 178 (24,6%) RAM-causas externas. Outros 332 códigos (30,0%) como rastreadores de intoxicações, 22 (2,0%) outros EA-NCOP, 11 (1,0%) de erro de medicação, 11 (1,0%) por história pessoal de alergias e sete (0,6%) de abuso de medicamentos.

Quanto ao local de origem dos estudos selecionados, onze (33,3%) foram realizados na Europa<sup>2,4,7,23-30</sup>, oito (24,2%) na Oceania<sup>2,22,31-36</sup>, sete (21,2%) na América do Norte<sup>37-43</sup>, seis (18,2%) na América do Sul<sup>9-11,44-46</sup> e um (3,0%) na Ásia<sup>47</sup>. Os países com maior número de estudos foram Austrália (n=7), Brasil (n=6) e Inglaterra (n=6). Quanto ao desfecho principal, 15 (45,4%) estudos avaliaram EAM (em geral)<sup>9,11,24,25,31,33,38-40,46-50</sup>, 14 (42,4%) avaliaram somente RAM<sup>1,2,7,22,23,26-30,35,36,44,51</sup> e quatro (12,1%) especificamente intoxicações com medicamentos<sup>10,40-42</sup> (Quadro 3).

A maioria dos estudos utilizou delineamento transversal<sup>1,2,7,9-11,22,23,25\_31,36,37,41-44,47,49</sup> (87,8%). Os dados administrativos hospitalares foi a fonte mais explorada nos estudos (75,7%)<sup>2,7,9,22,24-26,28-30,32,33,35,36,38,40,43,44,47,51,52</sup>, em seguida os dados de mortalidade (24,4%)<sup>10,22,23,31,40,42,47</sup>, dados de Farmacovigilância (15,1%)<sup>7,28,32,33,37</sup> e da atenção básica ou ambulatorial (6,0%)<sup>43</sup> (Quadro 3).

A proporção entre as internações ocasionadas por EAM, na população geral, variou desde <1%<sup>9,11,29,32</sup> a 8,3%<sup>25</sup> das internações, enquanto na mortalidade, de 0,1%<sup>36</sup> a 1,07%<sup>40</sup>. Nos estudos com códigos exclusivos de RAM, a proporção das internações variou entre <0,5% nas internações<sup>26, 27</sup> até cerca de 3%<sup>28</sup>, exceto no estudo de hospitalizações de idosos, na Austrália que apresentou uma prevalência de 18,4%<sup>35</sup>. Em relação aos óbitos por RAM, somente o estudo de Shepherd *et al.* (2012), utilizou esses códigos para explorar com exclusividade as tendências na mortalidade, onde foi estimado nos EUA uma taxa de 0,12 mortes por RAM para cada 100 mil óbitos<sup>43</sup>. Para as intoxicações, todos os estudos

recuperados tiveram como desfecho a morte.<sup>10,40-42</sup> Estudo conduzido nos EUA estimou uma taxa de mortalidade por envenenamento de 5,0 e 7,8 por 100 mil óbitos por todas as causas<sup>40</sup>. No Brasil, um estudo identificou<sup>45,9</sup> mortes por intoxicação medicamentosa por 100 mil óbitos<sup>10</sup> (Quadro 3).

No geral, treze estudos (39,3%) utilizaram o método direto para identificar os códigos de interesse<sup>1,10,26,33-36,40-43,46-48</sup> enquanto quinze estudos (45,5%) utilizaram método misto<sup>2,4,9,11,22,23,25,27,29,31,32,37-39</sup>. Em cinco estudos (6,1%) não foi identificado o método de seleção dos códigos da CID<sup>7,24,28,30,45</sup>.

Quadro 3 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática dos códigos da CID-10 como rastreadores de Eventos adversos a Medicamentos (Continua)

Estudo/País	Objetivo	Método seleção CIDS	N.º de códigos	Definição de caso	Classe	Tamanho amostral	Frequência da medida
Malpass et al. (1999) Austrália	Desenvolver um sistema de vigilância de EAM.	Misto	458	EAM é qualquer fato ou circunstância, causado por cuidados de saúde	EAM	Não relatada	Não relatado
Cox et al. (2001) Inglaterra	Comparar RAM identificadas em DAH e DFV	Direto	175	Reação às drogas novas ou reação grave a qualquer droga.	RAM	21.365 pacientes	0,2% das internações
CDC (2004) USA	Descrever as taxas de mortes por envenenamento	Direto	152	Efeitos prejudiciais devidos a produtos farmacêuticos, químicos, drogas ilícitas.	INTOX	Não relatada	5,0 - 7,8 / 100.000 óbitos
Burgess et al. (2005) Austrália	Examinar taxas de internação por RAM em pessoas ≥ 60 anos	Direto	200-MA	Conceito de RAM da OMS	RAM	População ≥ 60 anos	0,8% das internações
Waller, et al. (2004) Inglaterra	Revisar as internações como "induzidas por drogas" e avaliar a carga das RAM.	Misto.	243	CID-10 com descrição "induzido por drogas" ou "devido a" medicamento e agrupamento "Y" da CID	RAM	53.847.408 registros	0,4% das internações
Lugardon et al. (2006) França	Estimar a incidência de RAM graves	NR	299	Conceito de RAM da OMS	RAM	261 pacientes	2,9% das internações
Zhang, et al. (2006) Austrália	Avaliar taxa de RAM em idosos rehospitalizados	Direto	175-MA	Conceito de RAM da OMS	RAM	37.296 pessoas	18,4% das internações
Patel et al. (2007) Inglaterra	Avaliar taxa de internações por RAM e a precisão dos relatos	Misto	245	Conceito de RAM da OMS	RAM	88.822.005 internações	0,5% das internações.
Rozenfeld, Suely. (2007). Brasil	Identificar prevalência de PRM na internação	Misto	611	Internações com diagnóstico CID de PRM.	EAM	1.898.676 internações	0,18% das internações
Lessa, M.A & Bochner, R. (2008) Brasil	Identificar classes terapêuticas que causara EAM em crianças <1 ano	NR	430	Internações com diagnósticos CID-10 de EAM.	EAM	1.063 registros	1.063 internações
Hodgkinson et al. (2009) Austrália	Comparar a identificação de RAM com CID-10 e relatos espontâneos	Direto	195	Conceito de RAM da OMS	RAM	12.414 registros	4,5% das internações
Jones et al. (2013) USA	Descrever os medicamentos envolvidos em mortes por overdose	Direto	319	Mortes com códigos X40-X44, X60-X64, X85 e Y10-Y14, T36-T39, T40.2-T40.4, T41-T43.5 e	INTOX	38.329 registros de mortes por overdoses	57,7% das mortes

Quadro 3 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática dos códigos da CID-10 como rastreadores de Eventos adversos a Medicamentos (Continuação)

Hauck K, Zhao X (2011) Inglaterra	Relacionar os fatores de risco de RAM, infecção hospitalar e úlceras	Misto	206-MA	Não relatado	RAM	206.489 registros	3,4% de RAM/ 2 dias de internação
Mota et al. (2012) Brasil	Descrever as mortes por intox. com medicamentos	Direto	327	Óbitos com códigos da CID associados à intoxicação com medicamento.	INTOX	9.588.501 óbitos	45,9 /100.000 Óbitos totais
Shepherd. et al. (2012) USA	Examinar as tendências na mortalidade por RAMs	Direto	175	Conceito de RAM da OMS	RAM	2.313.902.748 hab./ano	0,12/100.000 Óbitos
Hohl et al. (2013) Canadá	Determinar a proporção de EAM na emergência médica.	Misto	650-MG	Sintomas, sinais ou valores Laboratoriais anormais por uso de medicamentos	EAM	1.574 registros de consultas	14% de consultas de emergências
Nordstrom et al. (2013) USA	Descrever as taxas, causas e circunstâncias da morte por drogas.	Misto	446	"Mortes induzidas por dro-gas", e "mortes relacionadas a drogas" por overdose de medicamento	EAM	450.000 registros de óbitos	4.828 óbitos
Osmont, et al. (2013) França	Avaliar o desempenho da CID-10 no PMSI para a identificar RAM Grave.	NR	234-MF	Medicamento que causa morte, risco à vida, hospitalização, incapacidade séria ou anomalias congênitas.	RAM	383 registros de pacientes	Não relatado
Ackroyd-Stolarz et al. (2014) Canadá	Validar códigos CID-10 para EAM, úlcera e quedas no hospital	Misto	464	Lesão causada por um medicamento	EAM	284 registros de pacientes	Sensibilidade 0,68 e especificidade 0,9
Durrieu et al. (2014) França	Detectar RAMs em crianças no PMSI e comparar com dados de Farmacovigilância	NR	129-MF	Conceito de RAM da OMS	RAM	1.128 internações e 200 notificações	0,6% das internações
Reynolds et al. (2014) Inglaterra	Examinar registro dos danos com medicamentos nas internações	NR	489	Danos de medicação são todos as RAM, erros e baixa adesão ao tratamento.	EAM	1.237 pacientes	5,2% das internações
Parikh et al. (2014) Austrália	Usar MA-CHADx2 para cálculo da incidência de EAM adquiridos nas internações	Misto	428	Danos por EAM, erros ou falhas na administração de medicamentos.	EAM	57.205 altas hospitalares	0,7% das internações

Quadro 3 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática dos códigos da CID-10 como rastreadores de Eventos adversos a Medicamentos (Conclusão)

Stausberg J. (2014) Alemanha	Comparar a prevalência de EAM em hospitais em 3 países.	Misto	502 -MG	Lesão da intervenção médica relacionada a uma droga.	EAM	29.557.748 registros	5,3% de internações
McKay et al. (2015) Inglaterra	Identificar fatores de atenção básica com internação hospitalar por RAM	Misto	282	Códigos de termos 'induzido por droga ou 'devido a [fármaco]', "evento adverso de droga" ou código "Y40-Y59"	RAM	53.422.119 pacientes	3,76 / 1.000 das internações
Amelung et al. (2017) Alemanha	Identificar códigos CID-10 que descrevem EAM evitáveis.	Misto	363	Não relatado ou não está claro.	EAM	54.032 pacientes	82,6 / 1.000 internações
Du W et al. (2017) Austrália	Avaliar o uso da CID-10 e critérios do diagnóstico nas hospitalizações por RAM	Misto	796	Conceito de RAM da OMS	RAM	493.442 internações	10,4% das internações
Hedegaard et al. (2018) USA	Descrever as mortes por overdose de medicamentos.	Direto	176	Mortes por overdose de medicamentos.	INTOX	Não relatada	21,7 óbitos /100.000 hab.
Martins et al. (2018) Brasil	Examinar o potencial do uso da CID-10 em dados de internação hospitalar.	Misto	595	Uso de medicamento/ vacina que resultou em EAM.	EAM	55.604.537 internações	0,49% das internações
Mota et al. (2018) Brasil	Propor uma lista-códigos da CID para a vigilância de EAM	Misto	691	RAM: Conceito OMS Intoxic. medicamentosa – exposição a uma quantidade de medicamento que pode causar danos.	EAM	Não se aplica	Não relatado
Ock et al. (2018) Coreia do Sul	Identificar EAM, com os códigos Y da CID-10.	Direto	204	Evento Adverso ocorrido com o código do grupo Y da CID10 no diagnóstico	EAM	20.817 registros	0,18% dos registros
Parameswaran et al. (2018) Austrália	Comparar a identificação de internações por RAM em idosos com CID-10.	Direto	195	Conceito de RAM da OMS	RAM	768 pacientes	2,7% das internações
Santos, G.A.S & Boing, AC. (2018) Brasil	Descrever a tendência de mortes e hospitalizações por EAM no Brasil.	Direto	461	Ocorrência médica desfavorável durante um tratamento medicamentoso.	EAM	11.018 óbitos e 671.534 internações	0,1% dos óbitos e 0,4% internações.

Legendas: RAM- Reação Adversa a Medicamentos, EAM- Eventos Adversos a Medicamentos, INTOX- Intoxicações e Envenenamentos, PRM- Problemas Relacionados a Medicamentos, MACHADx2-Classes de Agregação do Sistema de Classificação de Diagnósticos Adquiridos em Hospitais (CHADx) da Comissão Australiana de Segurança e Qualidade em Cuidados de Saúde (ACSQHC)

No Quadro 4 estão os resultados da análise da qualidade dos 33 artigos inseridos na revisão por cada critério selecionado. Do total, 29 artigos (87,8%) foram considerados como sendo de boa qualidade para o delineamento do estudo, método de amostragem e tamanho amostral (critério 1). Em 15 estudos (45,4%) os autores detalharam o método de seleção dos seus códigos da CID, enquanto nos demais (54,6%) não estava claro no texto, o método de seleção dos códigos utilizados (critério 2).

A maioria dos estudos (n=28, 84,8%) apresentaram medidas preventivas para minimizar vieses e erros na seleção das amostras (critério 3) e estavam descritos os sujeitos detalhadamente, semelhante à prática de rotina em que a intervenção pode ser implementada (critério 4). Os demais não deixaram claro o uso de estratégias para minimizar esses problemas. Entre todos os estudos, 21 (63,6%) informaram que o desfecho primário foi definido explicitamente pela descrição da palavra “medicamento/drogas” no texto da descrição dos códigos da CID e, nos demais (n=12, 36,4%), foram selecionadas as medidas de resultado primário independente do conjunto de códigos da CID-10 (critério 5).

Somente cinco estudos (15,1%) estimaram a sensibilidade e/ou a especificidade do seu conjunto de códigos da CID. Parameswaran *et al.*<sup>1</sup> comparou a estimativa de identificação de RAM pelos códigos “Y40-Y59.9” com a identificação prospectiva de RAM por farmacêuticos. Os autores demonstraram que a detecção de EAM com esses códigos foi muito inferior ao método de coleta prospectiva de dados. Hohl *et al.*<sup>37</sup> compararam o número de EAM diagnosticados e registrados no ponto de atendimento com os registrados nos dados administrativos e sua lista de código apresentou sensibilidade de 28,1%. Reynolds *et al.*<sup>24</sup> utilizaram diferentes fontes de dados no prontuário dos pacientes e compararam com os códigos da CID recuperados do banco de dados hospitalar e concluíram que os danos associados aos medicamentos, apesar de estarem descritos em diferentes documentos, estavam bem documentados, no entanto, menos de 10% dos casos refletiram, nos códigos da CID, nos resumos de alta eletrônicas. Ackroyd-Stolarz *et al.*<sup>39</sup> identificaram que seus códigos possuíam 68% de sensibilidade e 90% de especificidade para detectar EAM. Osmont *et al.*<sup>30</sup> identificaram que cinco códigos (T88.6, L27.0, J70.4, G62.0 e N14.1) tiveram um rendimento superior a 40% para identificar lesão hepática induzida por drogas, identificando cerca de 79,5% desses eventos com esses códigos (critério 6). A maioria dos artigos selecionados (n=28, 84,8%) apresentaram as limitações do estudo (critério 7).

**Quadro 4** Avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos na revisão.

<b>Autores</b>	<b>Critério 1</b>	<b>Critério 2</b>	<b>Critério3</b>	<b>Critério 4</b>	<b>Critério 5</b>	<b>Critério 6</b>	<b>Critério 7</b>
Malpass et al. (1999)	NC	Sim	NC	Sim	Não	Não	Não
Cox et al. (2001)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
CDC (2004)	NC	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Burgess et al. (2005)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Waller et al. (2005)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
Lugardon et al. (2006)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Zhang et al. (2007)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Patel et al. (2007)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Rozenfeld, Suely (2007)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Lessa, M.A & Bochner, R. (2008)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Hodgkinson et al. (2009)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Jones et al. (2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Hauck K, Zhao X (2011)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Mota et al. (2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Shepherd et al. (2012)	Sim	Não	NC	Sim	Sim	Não	Sim
Hohl et al. (2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Nordstrom et al. (2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Osmond et al. (2013)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Ackroyd-Stolarz et al. (2014)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Durrieu et al. (2014)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Reynolds et al. (2014)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Parikh et al. (2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Stacey et al. (2014)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Stausberg J. (2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
McKay et al. (2015)	Sim	Sim	NC	Sim	Não	Não	Sim
Amelung et al. (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Du et al. (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Hedegaard et al. (2018)	NC	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Martins et al. (2018)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
Mota et al. (2018).	NA	Sim	Sim	NA	Não	Não	Sim
Ock et al. (2018)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Parameswaran et al. (2018)	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Santos, G.A.S & Boing, AC. (2018)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

Legenda: NA: Não se aplica (Não avaliado); NC- Não está claro; Critérios utilizados para avaliação da qualidade adaptados das diretrizes Cochrane de vieses do GRACE, Critérios de Lorney, e do York Center

1-O desenho do estudo, método de amostragem ou tamanho da amostra foram apropriados para a questão de pesquisa?

2-Os métodos para identificar os códigos apropriados da CID-10 foram suficientemente detalhados pelo autor e adequados para identificar o desfecho de saúde?

3-Foram tomadas medidas preventivas para minimizar vieses e erros no processo de seleção do estudo?

4-Os sujeitos e a configuração do estudo são descritos detalhadamente e semelhantes aos que lhe interessam e que refletem a prática de rotina ou o cenário usual em que a intervenção seria implementada?

5-O desfecho primário foi definido exclusivamente na descrição da palavra "medicamento/drogas" no texto da descrição do Código da CID?

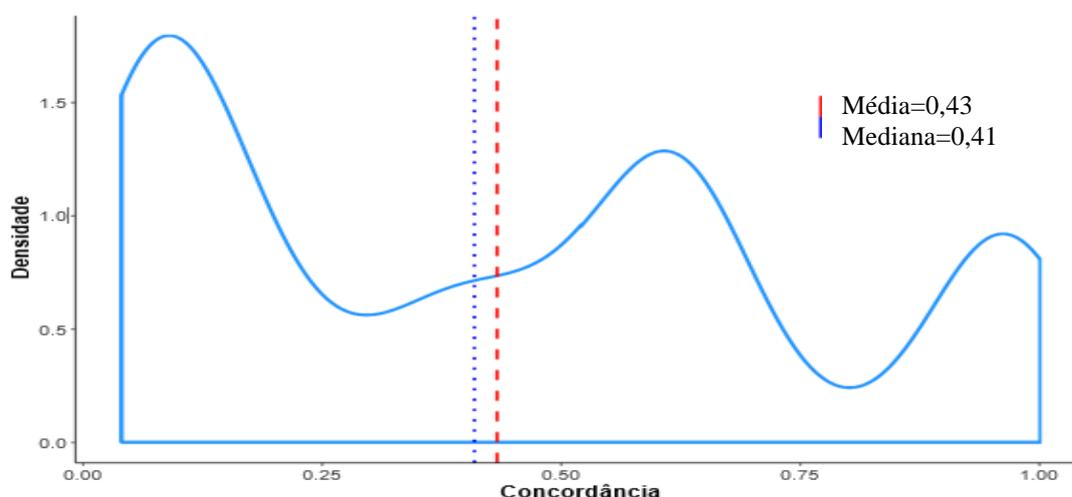
6-Os autores calcularam os parâmetros de validade (sensibilidade e/ou a especificidade) dos códigos CID selecionados ou referenciaram de outros estudos que validaram os códigos utilizados?

7-O estudo primário relatou limitações?

### Análise da concordância entre os CIDs constantes nas listas dos estudos primários

Foi observado três pontos de alta densidade (aglomerados) na distribuição da frequência dos códigos CID: o primeiro com valores baixos (<25%) de concordância (n=681, 61,6%), que equivale, ao grau 0 e 1, o segundo com valores medianos (50% a < 80%) de concordância (n=229, 20,7%) que é o grau 2 e o terceiro com valores altos (>80%) de concordância (n=195, 17,7%), que é o grau 3 (Figura 2).

Figura 2- Análise da concordância no conjunto total dos códigos CID-10



Baixa concordância: valores de concordância abaixo de 25% entre os pesquisadores

Média concordância: Valores entre 50 a <80% de concordância entre os pesquisadores

Alta concordância: Valores acima de 80% de concordância entre os pesquisadores

Quando se avalia a distribuição de frequências para cada classe individual de EAM, apresenta-se como destaque as “RAM-causas externas”, com alta concordância de todos os seus códigos da CID. Os códigos da classe de “intoxicação” com concordância mediana, enquanto os grupos de códigos de “RAM-sinais e sintomas”, “história pessoal de alergia às drogas” e “erro de medicação”, em sua maioria, apresentaram valores de concordâncias baixos. As classes “RAM-manifestação de doenças”, “outros EA NCOP” e “abuso de medicamentos” foram as classes que apresentaram a maior variabilidade das medidas de concordâncias, mas, em geral, concentrando-se entre concordâncias baixas a medianas. Diante disso, vale destacar que em todas estas, os códigos das CID estão relacionados à classe “histórias de alergias” e possuíam concordância insuficiente entre os autores (Quadro 5).

De acordo com a classificação adotada para a magnitude da concordância, observou-se que 681 (61,6%) códigos estavam no agrupamento de fracas concordâncias, sendo 436 com concordância insuficiente e 245 com baixa concordância; outros 229 (20,8%) códigos apresentaram média concordância e 195 (17,6%) códigos foram classificados como de alta concordância (Quadro 5).

**Quadro 5** Códigos da CID-10 identificado nos estudos e classificados segundo o grau de concordância entre os autores.

Natureza dos EAM	Códigos e seus respectivos grau de concordância entre os autores			
	0- Concordância Insuficiente	1-Baixa concordância	2- Média concordância	3- Alta concordância
RAM	Z03.6, D50.0, D61.9, D62, D65, D68.4, D68.8, D68.9, D69, D69.0, D69.2, D69.5, D69.6, D69.9, D74.8, E10.0-E10.9, E11.0-E11.9, E12.0-E12.9, E13.0-E13.9, E14.0-E14.9, E22.1, E28.0, E28.1, E29.1, E61, E86, E87, E87.0-E87.8, F12.2-F12.5, F12.7-F12.9, G21.2, G25.0, G25.3, G25.8, G40.5, G43, G43.0-G43.3, G43.9, G70.0, G92, G93.7, G95.8, H11.3, H18.0, H21.0, H31.3, H35.3, H35.6, H43.1, H53, H53.0, H53.1, H53.2, H53.3, H53.4, H53.5, H53.6, H53.8, H53.9, H92.2, I15.8, I15.9, I26.0, I26.9, I31.2, I44, I44.0-I44.7, I45, I45.8, I46.1, I47.2, I49, I49.0, I60, I61, I61.0-I61.9, I62, I80, I80.0-I80.3, I80.8, I80.9, I85.0, I95, I95.0, I95.1, I95.8, I95.9, J38.5, J45.0, J45.1, J45.8, J46, J80, J81, K03.2, K10.2, K22.1, K25, K25.0-K25.7, K25.9, K26, K26.0-K26.7, K26.9, K27, K27.0-K27.7, K27.9, K28, K28.0-K28.7, K28.9, K29.0, K52.1, K52.8, K52.9, K62.5, K66.1, K72.0, K72.9, K76.7, K85, K86, K92.0, K92.1, K92.2, L20, L20.0, L20.8, L20.9, L21, L21.0-L21.9, L26, L27, L28, L28.0-L28.2, L29, L29.0-L29.9, L30, L30.0-L30.9, L50.0, L51, L51.0, L51.8, L51.9, L52, L56.2, L65, L65.0, L68.0, L68.1, L71.0, L93, M25.0, M31.0, M62.8, M83.4, N17, N17.0, N17.1, N17.2, N17.8, N17.9, N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19, N42.1, N62, N83.6, N83.7, N85.7, N89.7, N92.1-N92.4, N92.6, N93, N95.0, N95.3, N99.0, O26.6, O29.3, O68, O74.2, O74.3, O74.5, O74.6, O74.8, O74.9, O89, O89.0-O89.5, S06.4-S06.6, S06.8, Q73.1, F05, F05.0-F05.9, F16, F16.2-F16.9, F52, F52.0-F52.9, A80.0	A04.7, D52.1, D64.2, D68.3, D70, E03.2, E06.4, E15, E16.0, E23.1, E24.2, E66.1, F11, F11.2-F11.9, F13, F13.2-F13.9, F15, F15.2-F15.9, F19, F19.2-F19.9, G04.0, G44.4, G71.1, H26.3, H40.6, H91.0, I42.7, I95.2, K71, K71.1, K71.3-K71.6, K71.8, K71.9, K85.3, L10.5, L23.3, L24.4, L25.1, L27.8, L27.9, L43.2, L51.1, L51.2, L56.0, L64.0, M02.2, M34.2, M80.4, M81.4, M83.5, M87.1, N14, N14.0, N14.3, N14.4, O35.5, O74.4, P04.0, P04.1, P04.4, P58.4, P93, P96.1, P96.2, Q86.1, Q86.2	D59.0, D59.2, D61.1, E27.3, G04.0, G44.4, G21.0, G21.1, G24.0, G25.1, G25.4, G25.6, G62.0, G72.0-J70.4, K71.0, K71.2, K71.7, L27.0, L27.1, L56.1, M10.2, M32.0, N14.1, N14.2, T88.7	-
RAM-Sinais e Sintomas (n=53)	R00.1, R04.0, R04.1, R04.8, R04.9, R06.0, R06.8, R11, R17, R20, R20.0-R20.8, R21, R23, R23.0-R23.8, R31, R34, R40.0-R40.2, R41.0-R41.8, R42, R44, R44.0-R44.3, R44.8, R51, R55, R58, R73.9, R74.0, R78.1, R78.3, R78.4, R78.5, R78.6, R78.8, R82.5	-	-	-
RAM-Causas Externas (n=195)	-	-	-	Y40-Y59.9
<b>Subtotal (n=722) / (% concordância)</b>	<b>403 / (8,3%)</b>	<b>98 / (41,7%)</b>	<b>26 / (62,5)</b>	<b>195 / (96,2%)</b>
Abuso (n=7)	F12.1, F16.1	F11.1, F13.1, F15.1, F19.1, F55	-	-
<b>Total de códigos / (%concordância)</b>	<b>2 / (10,4%)</b>	<b>5 / (41,7%)</b>	<b>0 / (0,0%)</b>	<b>0 / (0,0%)</b>
Outros EA NCOP (n=22)	T80, T80.0, T81.0, T81.1, T78, T78.8, T78.9, T78.2, T78.3, T78.4	T80.1, T80.2, T80.5, T80.6, T80.8, T80.9, T88.0-T88.2, T88.5	T88.3, T88.6	-

Continua...

...Continuação

<b>Total de códigos / (%concordância)</b>	<b>10 / (15,2%)</b>	<b>10 / (39,1%)</b>	<b>2 / (71,7%)</b>	<b>0 / (0,0%)</b>
Erro (n=11)	Y63.1, Y63.6, Y63.8, Y63.9, Y64.1, Y64.8, Y64.9, Y65.1	Y63.0, Y64.0, Y65.0	-	-
<b>Subtotal / (% concordância)</b>	<b>8 / (14,3%)</b>	<b>3 / (23,8%)</b>	<b>0 / (0,0%)</b>	<b>0 / (0,0%)</b>
Intoxicações (n=332)	F12.0, F16.0	F11.0, F15.0, T40, T40.6, T40.7, T40.9, T96, X42, X42.0-X42.9, X44, X44.0-X44.9, X49.9, X61, X61.0-X61.9, X62, X62.0-X62.9, X64, X64.0-X64.9, X85, X85.0-X85.9, Y10, Y10.0-Y10.9, Y11, Y11.0-Y11.9, Y12, Y12.0-Y12.9, Y13, Y13.0-Y13.9, Y14, Y14.0-Y14.9	F13.0, F19.0, T36, T36.0-T36.9, T37, T37.0-T37.9, T38, T38.0-T38.9, T39, T39.0-T39.9, T40.2-T40.4, T41, T41.0-T41.5, T42, T42.0-T42.8, T43, T43.0-T43.9, T44, T44.0-T44.9, T45, T45.0-T45.9, T46, T46.0-T46.9, T47, T47.0-T47.9, T48, T48.0-T48.7, T49, T49.0-T49.9, T50, T50.0-T50.9, X40, X40.0-X40.9, X41, X41.0-X41.9, X43, X43.0-X43.9, X60, X60.0-X60.9, X63, X63.0-X63.9	-
<b>Subtotal / (% concordância)</b>	<b>2 / (12,5%)</b>	<b>129 / (40,9%)</b>	<b>201 / (64,0%)</b>	<b>0 / (0,0%)</b>
História pessoal de alergias a drogas (n=11)	Z88-Z88.9	-	-	-
<b>Subtotal / (% concordância)</b>	<b>11 / (8,7%)</b>	<b>0 / (0,0%)</b>	<b>0 / (0,0%)</b>	<b>0 / (0,0%)</b>
<b>Total de códigos (n=1.105) / (% concordância)</b>	<b>436 / (8,3%)</b>	<b>245 / (40,9%)</b>	<b>229 / (64,0%)</b>	<b>195 / (96,2%)</b>

\* Mediana da Concordância para o agrupamento dos Códigos

qualidade dos estudos, visto que uma parte dos estudos, os autores não relataram suficientemente ou não estava claro o método de seleção dos códigos<sup>8</sup>.

Consequente a isso, foi verificado que não existe consenso entre os pesquisadores de saúde sobre quais os códigos da CID que identificam os eventos adversos de maneira confiável, o que leva a uma variabilidade substancial nos procedimentos usados

para sua identificação e validação. Esse resultado também foi demonstrado no estudo conduzido por Hohl *et al.*<sup>8</sup>. Diante disso, na nossa revisão, apenas cinco (15,1%) estudos estimaram a sensibilidade/especificidade do seu conjunto de códigos CID. Por isso, a falta de validação desses códigos dificulta a compreensão do impacto do seu uso em Farmacovigilância, e aponta a necessidade de se avançar nessa temática<sup>51</sup>.

Existem, no mínimo, três formas de codificação de EAM com o uso da CID: identificar o medicamento que causou um EAM usando “códigos de causa externa da lesão”; identificar o diagnóstico da doença causada pelo medicamento, usando “códigos de manifestação da doença” ou associar esses dois códigos: “códigos de causa externa da lesão” e “códigos de manifestação da doença” indicando a lesão e o diagnóstico do paciente, respectivamente<sup>8</sup>.

O desconhecimento das múltiplas maneiras pelas quais os EAM podem ser codificados também pode comprometer a validade e completitude da seleção de códigos ou contribuir com a baixa comparabilidade entre os estudos devido às divergências nas estimativas dos diversos autores<sup>8</sup>. Nessa revisão foi possível identificar diferentes métodos de seleção de códigos utilizados pelos autores e, com isso, uma diversidade tanto no número de códigos, quanto nas suas especificações.

Na análise de concordância se verificou que 41,2% dos códigos da CID foram classificados como “baixa concordância”, mesmo possuindo na sua descrição termos que claramente se relacionam ao uso de medicamentos, tais como “induzido por drogas” ou “devido a medicamentos”, como exemplos, os códigos dos agrupamentos X42, X44, X61 referentes a envenenamento (intoxicação) acidental e I95.2 (hipotensão devida a drogas). Da mesma forma, os códigos relativos às manifestações de doenças, conhecidas como EAM graves, como eritema polimorfo [(síndromes de Lyell (L51.2) e de Stevens-Johnson (L51.1)] foram frequentemente omitidos em estudos sobre RAM. Portanto, esses resultados merecem melhores detalhamentos em estudos futuros.

Uma hipótese que podem explicar a ausência dos códigos relacionados à intoxicação se deva ao fato de que esse evento não é relevante em uma perspectiva das ações de Farmacovigilância tradicional, que tem o foco principal em identificar RAM e erros de medicação, deixando de fora outros eventos adversos que também estão relacionados ao uso de medicamentos<sup>7</sup>, bem como as limitações inerentes à própria definição operacional dos EAM, que segundo Hohl *et al.*, 2014 essa ausência de consenso no conceito é um dos fatores

que podem prejudicar a seleção, sugerindo assim uma necessidade de harmonização no conceito de EAM<sup>8</sup>.

Por fim, os códigos com alta concordância foram todos do agrupamento Y40-Y59, representando um grande consenso entre os autores, talvez, devido à descrição do agrupamento ser a que mais se aproxima da definição de RAM adotada pela OMS, o que facilita a recomendação para usar esses códigos<sup>52</sup>.

Esse estudo não teve o propósito de determinar quais os códigos da CID devem ser utilizados nos estudos de Farmacovigilância, mas sistematizar o conhecimento e mostrar a diversidade dos códigos da CID que são utilizados na literatura como rastreadores de EAM, apontando dentre eles, quais os mais concordantes entre os autores. No entanto, serão necessárias abordagens futuras para a busca de consenso desses códigos, para permitir comparações entre diferentes locais e análises de tendências temporais que apoiem a tomada de decisão em Farmacovigilância.

As reflexões presentes nesse estudo podem ser importantes nesse momento de fortalecimento da cultura de segurança ao paciente em todo o mundo, juntamente com o acesso digital das informações, consequência da difusão dos registros eletrônicos e de sistemas de informação detalhados e robustos relativos à saúde dos pacientes. Esse cenário amplia as possibilidades de uso dos códigos da CID como rastreadores de EAM a fim de complementar os sistemas de notificação espontânea existentes, reduzindo assim a subnotificação dos EAM<sup>33,51</sup>.

Apesar do método de rastreabilidade de EAM com códigos da CID ser viável, rápida e eficiente, o uso desse método não está isento de limitações e os resultados devem ser interpretados com cautela, pois os diagnósticos contidos nos sistemas hospitalares podem ser imprecisos<sup>26,51</sup>, visto que esses registros têm a finalidade de atender às demandas administrativas-financeiras, podendo distorcer informações para outros usos<sup>45</sup>. Cautela também deve ser tomada ao utilizar esses códigos sugeridos por publicações internacionais, pois é comum ocorrerem adaptações locais nos agrupamentos de CID, introduzindo variabilidade adicional na codificação e dificultando a sua interpretação em outros contextos<sup>8</sup>.

Acrescenta-se ainda as limitações próprias dos estudos primários. O viés de seleção pode ter sido derivado das estratégias de busca e critérios de inclusões e exclusões dos artigos selecionados. Finalmente, as variadas definições de EAM utilizadas nos estudos

primários, ausência de detalhamento de métodos na seleção de códigos de alguns estudos podem ter permitido a inclusão de artigos nos quais os autores apenas replicaram os códigos usados por outros autores ferindo, assim, o princípio da aleatoriedade exigido na análise estatística adotada (ensaios de Bernoulli). Vale lembrar que, atualmente está sendo realizada a transição da CID-10 para a CID-11, versão essa que será totalmente eletrônica e com significativas melhorias, o que poderá superar algumas limitações presentes no uso da CID-10.

## **CONCLUSÃO**

A síntese dos códigos rastreadores de EAM aqui identificada com seus respectivos níveis de concordâncias, representa um método simples e eficiente para captação de EAM em grandes bancos de dados em saúde, contribuindo para que novos pesquisadores identifiquem e formem seus agrupamentos com códigos mais adequados para os seus objetivos, atendendo a diferentes propósitos tanto da pesquisa em saúde, como na contribuição da redução da subnotificação desses eventos nos tradicionais sistemas de notificações de Farmacovigilância.

## REFERÊNCIAS

1. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Curtain CM, Bereznicki LR. Prospective identification versus administrative coding of adverse drug reaction-related hospitalizations in the elderly: A comparative analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(11):1281–5.
2. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, *et al.* Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: Analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:23
3. Choonara I. Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children-pharmacovigilance and safety. *Eur J Pediatr.* 2013;172(5):577–80.
4. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: An analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:1–9.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Jama.* 2003;279(15):1200.
6. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de Farmacovigilância para as américas. Vol. 1, Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. 2011. 85 p.
7. Durrieu G, Batz A, Rousseau V, Bondon-Guitton E, Petiot D, Montastruc JL. Use of administrative hospital database to identify adverse drug reactions in a Pediatric University Hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(12):1519–26.
8. Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: A systematic review. *J Am Med Informatics Assoc.* 2014;21(3):547–57.
9. Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saude Publica.* 2007;41(1):108–15.
10. Mota DM, Melo JRR, de Freitas DRC, Machado M, Freitas DRC de, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: Retrato de uma década. *Cienc e Saude Coletiva* [Internet]. 2012;17(1):61–70. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232012000100009&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000100009&lng=pt&tlng=pt)
11. Martins AC, Giordani FF, Guaraldo L, Tognoni G, Rozenfeld S. Adverse drug events identified in hospitalized patients in Brazil by international classification of diseases (ICD-10) code listings. *Cad Saude Publica.* 2018 Nov;34(12):1–13.
12. PROSPERO [Internet]. [cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
13. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ* [Internet]. 2015;349(January):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g7647>

14. Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res.* 2002;15(3):197–8.
15. Dupli Find - Find & remove duplicate lines in text files, Excel & Word documents. [Internet]. [cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.rlvision.com/dupli/about.php>
16. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos estratégicos D de C e T. Diretrizes metodológicas: Elaboração de 24 revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. 1a Edição. Vol. 66. Brasília-DF; 2014. 132p.
17. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1a edição. Brasília-DF; 2014. 71 p.
18. Higgins JPT, Altman DG SJ. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Higgins JPT, Altman DG SJ, editor. Vol. 37, Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.2.0 (updated June 2017), Cochrane, 2017. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). 2017. 73 p.
19. Loney P, Chambers LW. Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem. *Chronic Dis Can.* 2009;(1):1.
20. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling The False Discovery Rate: A Practical and powerfull approach to multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B* [Internet]. 1995;57(1):289–300. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2346101>
21. R Development Core Team. R Core Team (2019) R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Austria; 2019. Available from: <http://www.r-project.org/index.html>
22. Du W, Pearson SA, Buckley NA, Day C, Banks E. Diagnosis-based and external cause-based criteria to identify adverse drug reactions in hospital ICD-coded data: Application to an Australian population-based study. *Public Heal Res Pract.* 2017;27(2):1–6.
23. McKay AJ, Newson RB, Soljak M, Riboli E, Car J, Majeed A. Are primary care factors associated with hospital episodes for adverse drug reactions? A national observational study. *BMJ Open.* 2015;5(12).
24. Reynolds M, Hickson M, Jacklin A, Franklin BD. A descriptive exploratory study of how admissions caused by medication-related harm are documented within inpatients' medical records. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1).
25. Amelung S, Meid AD, Nafe M, Thalheimer M, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE, et al. Association of preventable adverse drug events with inpatients' length of stay—A propensity-matched cohort study. *Int J Clin Pract.* 2017;71(10):1–9.
26. Cox AR, Anton C, Goh CHF, Easter M, Langford NJ, Ferner RE. Adverse drug reactions in patients admitted to hospital identified by discharge ICD-10 codes and by spontaneous reports. *Br J Clin Pharmacol Suppl.* 2001;52(3):337–9. 25

27. Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for “drug-induced” disorders in England: A study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):213–9.
28. Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(2):225–31.
29. Hauck K, Zhao X. How Dangerous is a Day in Hospital? A Model of Adverse Events and Length of Stay for Medical Inpatients. *Med Care*. 2011;49(12):1068–75.
30. Osmont MN, Cuggia M, Polard E, Riou C, Balusson F, Oger E. Use of the PMSI for the detection of adverse drug reactions. *Therapie*. 2013;68(4):285–95.
31. Malpass A. A classification for adverse drug events. *J Qual Clin Pract*. 1999;19(1):23–6.
32. Parikh S, Christensen D, Stuchbery P, Peterson J, Hutchinson A, Jackson T. Exploring in-hospital adverse drug events using ICD-10 codes. *Aust Heal Rev*. 2014;38(4):454–60.
33. Stacey S, Coombes I, Wainwright C, Klee B, Miller H, Whitfield K. Characteristics of adverse medication events in a children’s hospital. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(12):966–71.
34. Burgess CL, Holman CDAJ, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Med J Aust*. 2005;182(6):267–70.
35. Zhang M, Holman CDAJ, Preen DB, Brameld K. Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: A population-based longitudinal study 1980-2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):163–70.
36. Hodgkinson MR, Dirnbauer NJ, Larmour I. Identification of adverse drug reactions using the ICD-10 Australian Modification Clinical Coding Surveillance. *J Pharm Pract Res*. 2009;39(1):19–23.
37. Hohl CM, Kuramoto L, Yu E, Rogula B, Stausberg J, Sobolev B. Evaluating adverse drug event reporting in administrative data from emergency departments: A validation study. *BMC Health Serv Res*. 2013;13(1).
38. Nordstrom DLDL, Yokoi-Shelton MLML, Zosel A. Using multiple cause-of-death data to improve surveillance of drug-related mortality. *J Public Heal Manag Pract*. 2013;19(5):402–11.
39. Ackroyd-Stolarz S, Bowles SK, Giffin L. Validating administrative data for the detection of adverse events in older hospitalized patients. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6(1):101–7.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Unintentional and undetermined poisoning deaths--11 states, 1990-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(11):233–8.
41. Jones. CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical Overdose Deaths, United States, 2010- Reseach Letter. *JAMA*. 2013;309(7).

42. Hedegaard H, Miniño AM, Warner M. NCHS Data Brief. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2017. NCHS Data Brief, no 239 [Internet]. 2018;(329):8. Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db329\\_tables-508.pdf#3](https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db329_tables-508.pdf#3).
43. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Décès suite aux effets indésirables rapportés aux États Unis en utilisant les statistiques de l'état civil entre 1999-2006. *Ann Pharmacother*. 2012;46(2):169–75.
44. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker R de S. Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2018;23(9):3041–54. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232018000903041&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000903041&lng=pt&tlng=pt)
45. Lessa M de A, Bochner R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(4):660–74.
46. Santos GAS, Boing AC. Hospitalizations and deaths from drug poisoning and adverse reactions in Brazil: An analysis from 2000 to 2014. *Cad Saude Publica*. 2018;34(6):1–14.
47. Ock M, Kim HJHJ, Jeon B, Kim Y-J, Ryu HMHM, Lee M-SM-S. Identifying Adverse Events Using International Classification of Diseases, Tenth Revision Y Codes in Korea: A Cross-sectional Study. *J Prev Med Public Health*. 2018 Jan;51(1):15–22.
48. Necchi A, Nicolai N, Mariani L, Raggi D, Farè E, Giannatempo P, et al. Modified cisplatin, etoposide, and ifosfamide (PEI) salvage therapy for male germ cell tumors: Long-term efficacy and safety outcomes. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2887–92.
49. Zhao J, Henriksson A, Asker L, Boström H. Predictive modeling of structured electronic health records for adverse drug event detection. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2015;15(4):S1. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/15/S4/S1>
50. Stausberg J, Hasford J. Identification of Adverse Drug Events. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2010;107(3):23–9.
51. Jackson TJ, Michel JL, Roberts RF, Jorm CM, Wakefield JG. A classification of hospital-acquired diagnoses for use with routine hospital data. *Med J Aust*. 2009;191(10):544–8.

**Contribuições específicas no artigo.**

JRRM: Concepção do estudo, planejamento e seleção dos artigos, extração e análise dos dados, interpretação dos resultados e redação da versão inicial do manuscrito.

ECD: Colaborou na concepção do estudo, análise dos dados e interpretação dos resultados, revisão e aprovação da versão final do manuscrito

EVF: Colaborou na seleção do artigo, extração de dados, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

EGP. Análise estatística do estudo, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

SMF: Análise estatística do estudo, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

PSDA. Revisão crítica em várias etapas da elaboração do manuscrito, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

Papel do patrocinador: Este estudo não recebeu nenhum financiamento.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse na pesquisa.

7.4 Abordagem computacional com os códigos da CID-10 para o rastreamento de eventos adversos de medicamentos em big-data da saúde no Brasil (**Artigo não Publicado**)

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2</sup>; Elisabeth Carmen Duarte<sup>3</sup>, Eugenie Désirée Rabelo Néri Viana<sup>4</sup>; Paulo Sergio Dourado Arrais<sup>5</sup>

1-Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília-DF, Brasil.

2-Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará / Fortaleza-CE, Brasil.

3-Faculdade de Medicina / Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

4-Maternidade Escola Assis Chateaubriand, Universidade Federal do Ceará - Fortaleza (CE), Brasil.

5-Departamento de Farmácia/ Universidade Federal do Ceará / Fortaleza-CE, Brasil.

\*Autor Correspondente

E-mail: [romerio.pgcf@gmail.com](mailto:romerio.pgcf@gmail.com) / [romerio.melo@anvisa.gov.br](mailto:romerio.melo@anvisa.gov.br)

**7.5** Fatores associados a morte hospitalar em pacientes com eventos adversos a medicamentos no Brasil, de 2011 a 2020 (**Artigo não Publicado**).

*Factors associated with hospital death in patients with adverse drug events in Brazil, from 2011 to 2020.*

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2</sup>, Paulo Sergio Dourado Arrais<sup>3</sup>, Argentina Santos de Sá<sup>1</sup>, Rosane Aparecida Monteiro<sup>4</sup>, Elisabeth Carmen Duarte<sup>3</sup>.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília-DF, Brasil.

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará / Fortaleza-CE, Brasil.

Departamento de Farmácia/ Universidade Federal do Ceará / Fortaleza-CE, Brasil.

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto-SP, Brasil.

Faculdade de Medicina / Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

\*Autor Correspondente

E-mail: [romerio.pgcf@gmail.com](mailto:romerio.pgcf@gmail.com) / [romerio.melo@anvisa.gov.br](mailto:romerio.melo@anvisa.gov.br)

## 7.6 Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de Farmacovigilância brasileiro.

O artigo “Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de Farmacovigilância brasileiro” foi publicado em janeiro de 2021, no periódico Cadernos de Saúde Pública-CSP doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.178993> (Qualis Farmácia B3 / Novo Qualis A3).

Figura D – Página inicial do artigo “Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de Farmacovigilância brasileiro” publicado no periódico Cadernos de Saúde Pública-CSP em janeiro de 2021

CSP

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA  
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

ARTIGO  
ARTICLE

---

**Adverse drug reactions in patients with COVID-19 in Brazil: analysis of spontaneous notifications of the Brazilian pharmacovigilance system**

Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro

Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con COVID-19 en Brasil: análisis de las notificaciones espontáneas del sistema de farmacovigilancia brasileño

*José Romério Rabelo Melo*<sup>1,2</sup>  
*Elisabeth Carmen Duarte*<sup>3</sup>  
*Marcelo Vogler de Moraes*<sup>1</sup>  
*Karen Fleck*<sup>1</sup>  
*Amanda Soares do Nascimento e Silva*<sup>1</sup>  
*Paulo Sérgio Dourado Arrais*<sup>2</sup>

---

**Abstract**

*In March 2020, the World Health Organization announced the new COVID-19 pandemic, which represented a challenge for health services and professionals. An effective treatment against this disease has not yet been developed; as such, several drugs are used without evidence of efficacy, which in some cases may lead to unwanted events. This is a cross-sectional study with the objective of evaluating adverse drug reactions (ADRs) in patients with COVID-19, identified between March 1 and August 15, 2020, in Brazil, as well as assessing the factors associated with the emergence of severe reactions. To compare the proportions of samples related to the notifier, patient, drugs and adverse events, we used Fisher's chi-square and exact nonparametric tests; and to compare the means of the data with normal distribution, we used the Student's t-test and Mann-Whitney's test. A multivariate logistic regression analysis was also performed, estimating the crude and adjusted odds ratio (OR) by the Stata software, version 10.0. A total of 631 ADRs were identified in 402 patients. The main drugs were hydroxychloroquine (59.5%), azithromycin (9.8%) and chloroquine (5.2%). The reactions manifested primarily in the cardiac system (38.8%), gastrointestinal system (14.4%), skintissue (12.2%) and hepatic system (8.9%). Chloroquine (OR = 5.4; 95%CI: 1.9-15.6) and hydroxychloroquine (OR = 2.1; 95%CI: 1.2-3.6) were the only drugs associated with severe ADR. Our findings provide support for better practices in pharmacovigilance, contributing to effective and secure regulatory decision-making by the Brazilian Health Regulatory Agency, patients and society as a whole.*

*Coronavirus Infections; Chloroquine; Hydroxychloroquine; Pharmacoepidemiology; Patient Safety*

**Correspondence**  
*J. R. R. Melo*  
*Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas,*  
*Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará,*  
*Rua Pastor Samuel Monguba 1210, Fortaleza, CE*  
*60430-372, Brasil.*  
*romerio.pgc@gmail.com*

<sup>1</sup> Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, Brasil.  
<sup>2</sup> Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.  
<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

---

doi: 10.1590/0102-311X00245820

Cad. Saúde Pública 2021; 37(1):e00245820

---

Submitted on 18/Aug/2020

Fonte: Cadernos de Saúde Pública-CSP Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00245820>

**Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de Farmacovigilância brasileiro.**

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2</sup> Elisabeth Carmen Duarte<sup>3</sup>; Marcelo Vogler de Moraes<sup>1</sup>; Karen Fleck<sup>1</sup>; Amanda Soares do Nascimento e Silva <sup>1</sup>; Paulo Sérgio Dourado Arrais <sup>2</sup>

1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, Brasil.

2 Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

3 Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Obs: Esse artigo teve duas cartas ao editor publicadas (anexos I e II). Em consequência, foram publicadas as respostas às referidas cartas, abordando principalmente dois assuntos citados nas referidas cartas ao editor:

- a) Automedicação em tempo de pandemia da Covid-19
- b) Perfil dos profissionais notificantes ao sistema brasileiro de Farmacovigilância

Autor Correspondente

E-mail: [romerio.pgcf@gmail.com](mailto:romerio.pgcf@gmail.com) / [romerio.melo67@gmail.com](mailto:romerio.melo67@gmail.com)

## **Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de Farmacovigilância brasileiro**

### **RESUMO**

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde anunciou a nova pandemia denominada de COVID-19, representando um desafio para os profissionais e serviços de saúde. Ainda não foi identificado um tratamento eficaz contra essa doença e vários fármacos são utilizados sem evidências de sua eficácia, que em alguns casos pode causar eventos indesejados. Esse é um estudo transversal com o objetivo de avaliar as reações adversas a medicamentos (RAM) nos pacientes com COVID-19, identificadas entre 1º de março e 15 agosto de 2020 no Brasil, e os fatores associados ao surgimento de reações graves. Para comparar as proporções das amostras relacionadas ao notificador, paciente, fármacos e eventos adversos utilizamos os testes não paramétricos qui-quadrado e exato de Fisher, e para comparar as médias dos dados com a distribuição normal foi usado o teste t e de Mann-Whitney. Também foi realizada a análise de regressão logística multivariável, estimando as razões de chances (OR) brutas e ajustadas com auxílio do software Stata, versão 10.0. Foram identificadas 631 RAM em 402 pacientes. Os medicamentos mais envolvidos foram Hidroxicloroquina (59,5%), Azitromicina (9,8%) e a Cloroquina (5,2%). As reações se manifestaram prioritariamente no sistema cardíaco (38,8%), gastrointestinal (14,4%), tecido cutâneo (12,2%) e hepático (8,9%). A Cloroquina (OR = 5,4; IC95%: 1,9-15,6) e a Hidroxicloroquina (OR = 2,1; IC95%: 1,2-3,6) foram os únicos medicamentos associados a RAM grave. Nossos achados fornecem subsídios para melhores práticas em Farmacovigilância, contribuindo para tomadas de decisões regulatórias efetivas e seguras pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para os pacientes e toda a sociedade

**Palavras-chave:** Infecções por Coronavírus; Cloroquina; Hidroxicloroquina; Farmacoepidemiologia; Segurança do Paciente

## ABSTRACT

In March 2020, the World Health Organization announced the new COVID-19 pandemic, which represented a challenge for health services and professionals. An effective treatment against this disease has not yet been developed; as such, several drugs are used without evidence of efficacy, which in some cases may lead to unwanted events. This is a cross-sectional study with the objective of evaluating adverse drug reactions (ADRs) in patients with COVID-19, identified between March 1 and August 15, 2020, in Brazil, as well as assessing the factors associated with the emergence of severe reactions. To compare the proportions of samples related to the notifier, patient, drugs and adverse events, we used Fisher's chi-square and exact nonparametric tests; and to compare the means of the data with normal distribution, we used the student's t-test and Mann-Whitney's test. A multivariate logistic regression analysis was also performed, estimating the crude and adjusted odds ratio (OR) by the Stata software, version 10.0. A total of 631 ADRs were identified in 402 patients. The main drugs were hydroxychloroquine (59.5%), azithromycin (9.8%) and chloroquine (5.2%). The reactions manifested primarily in the cardiac system (38.8%), gastrointestinal system (14.4%), skin tissue (12.2%) and hepatic system (8.9%). Chloroquine (OR = 5.4; 95%CI: 1.9-15.6) and hydroxychloroquine (OR = 2.1; 95%CI: 1.2-3.6) were the only drugs associated with severe ADR. Our findings provide support for better practices in pharmacovigilance, contributing to effective and secure regulatory decision-making by the Brazilian Health Regulatory Agency, patients and society as a whole.

**Keywords:** Coronavirus Infections; Chloroquine; Hydroxychloroquine; Pharmacoepidemiology; Patient Safety

## INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre uma nova doença viral respiratória identificada em Wuhan, na China. Em 12 de março de 2020, a OMS declarou que o mundo estava enfrentando uma nova pandemia. O sequenciamento genético sugeriu ser um betacoronavírus ligado ao vírus da SARS (SARS-CoV-2) 1, que ocasiona a doença por coronavírus 2019 (COVID-19). Esse vírus liga-se à enzima ECA2<sup>2</sup>, presente nas células humanas e apresenta grande poder de disseminação entre humanos.

Dados da OMS em 15 de agosto de 2020 confirmavam 21.026.758 casos de COVID-19, com 755.786 mortes no mundo. Os Estados Unidos e o Brasil são os países com o maior número de casos confirmados dessa doença e de mortes no mundo<sup>39</sup>. A pandemia exerce grande pressão nos sistemas de saúde e tem produzido impactos significativos na saúde pública e na economia global<sup>2,3,4</sup>. Até essa mesma data, no Brasil, ocorreram 277.107 internações hospitalares de pessoas com COVID-19<sup>40</sup>.

Dados preliminares de estudos *in vitro* identificaram atividades antiviral dos fármacos Cloroquina e Hidroxicloroquina, associados a antibióticos macrolídeos como Azitromicina, e estes foram recomendados em alguns países como terapia medicamentosa contra o SARS-CoV-2. Apesar desses fármacos serem indicados para outras doenças, o uso nesta pandemia é experimental, e mesmo o uso compassivo pode representar riscos à saúde devido ao potencial de causar reações adversas, principalmente o risco de cardiotoxicidade<sup>4,5,6</sup>.

As reações adversas a medicamentos (RAM) são consideradas um grave problema de saúde pública e contribuem para o aumento da morbimortalidade e de gastos para o paciente e sistemas de saúde<sup>7</sup>. As RAM podem prolongar o tempo da internação do paciente, agravando ainda mais a busca por leitos para novos pacientes infectados. Considerando que as informações de segurança dos fármacos para o tratamento da COVID-19 são limitadas, este estudo tem como objetivo avaliar as reações adversas identificadas nos pacientes com

---

<sup>39</sup> World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/> acesso em: 15/Ago/2020

<sup>40</sup> Ministério da Saúde. COVID-19: painel coronavírus. <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em 15/Ago/2020.

COVID-19, segundo características de pessoas, medicamentos e reações, bem como identificar os fatores associados ao surgimento de RAM graves nestas pessoas.

## **METODOLOGIA**

Este estudo está relatado seguindo a diretriz de Relatórios de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE).

### **Delineamento e população do estudo**

Trata-se de estudo transversal, com etapas descritiva-exploratória e analítica, utilizando como fonte de dados os relatórios de segurança de casos individuais (ICSR, em inglês) encaminhados ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

A população foi constituída pelos pacientes com COVID-19 que apresentaram RAM e foram notificados no Sistema Brasileiro de Farmacovigilância entre 1o de março de 2020 e 15 de agosto de 2020. Os relatórios foram rastreados no sistema usando-se as palavras “COVID-19”, “Coronavírus”, “SARS-Cov”; “Pneumonia”, “Hidroxicloroquina”, “Cloroquina” no título da notificação e, também, pela indicação terapêutica dos medicamentos, segundo o Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA), versão 23<sup>8</sup>, com os termos “COVID-19”, “suspeita de COVID-19”, e “tratamento da COVID-19”. Todos os relatórios foram revisados manualmente antes de sua inclusão no estudo.

A avaliação da causalidade foi realizada usando-se o método WHO-UMC (Organização Mundial da Saúde-Centro de Monitoramento de Uppsala)<sup>9,10</sup>. Todos os fármacos com o status de “interação” nos relatos foram considerados suspeitos, conforme o guia do ICH E2B (R3) <sup>9</sup>. A gravidade das RAM foi classificada segundo o guia Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH, Genebra, Suíça)<sup>11</sup> que considera como RAM grave qualquer reação que resulte em morte, ameaça à vida, que cause internação hospitalar ou prolongue a internação, resulte em incapacidade, persistente ou significativa, ou que cause anomalia congênita.

## Base de dados e seus arranjos estruturais da informação

A fonte de dados avaliada foi o *VigiBase*<sup>41</sup>, que é o banco de dados global para o recebimento dos ICSR dos países membros do programa de monitoramento de medicamentos da OMS. Esse sistema foi desenvolvido e é mantido em nome da OMS pelo Centro de Monitoramento de Uppsala, na Suécia<sup>12</sup>.

A Anvisa em 2019 assumiu o *VigiFlow*<sup>42</sup> como o sistema oficial de notificação de RAM e adotou o MedDRA como dicionário padrão de termos médicos para as RAM. No Brasil, esse sistema recebeu o nome de *VigiMed*<sup>43</sup>. Dessa forma, a Anvisa cumpriu com a diretriz do ICH que trata dos elementos de dados para a transmissão de reações adversas (diretriz E2B). Portanto, todos os conceitos e métodos, tanto de avaliação da causalidade e gravidade, utilizados neste estudo são justificados pelos compromissos da Anvisa como membro do ICH e usados na rotina de suas atividades de monitoramento de RAM.

O relato de um caso de paciente com RAM, no *VigiMed*, pode gerar diversos registros no banco de dados a depender do número de fármacos utilizado e das reações identificadas. Por exemplo, o ICSR de um paciente que usou três medicamentos (A, B e C) e apresentou duas reações adversas (X, Y) com os fármacos A e B suspeitos formará cinco registros, com quatro pares de fármaco reação, assim distribuídos: dois do medicamento A com cada reação identificada (AX, AY), dois do medicamento B (BX, BY) e um registro para o medicamento C como concomitante.

Cada paciente recebe um ID único e as demais informações de dosagem, posologia, local de origem são repetidas para cada registro criado. Dessa forma, as análises podem se referir às características do paciente, do notificador, aos medicamentos utilizados e aos pares “medicamento-reação”, que são as reações propriamente ditas. Devido à complexidade dos arranjos de dados formados serão avaliados o perfil dos pacientes, dos medicamentos e os pares fármaco-reações formados, visto que a avaliação da gravidade, causalidade e desfecho é baseada no par fármaco-reação formado e não no conjunto dos medicamentos usados.

---

<sup>41</sup> <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

<sup>42</sup> <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/>

<sup>43</sup> <http://antigo.Anvisa.gov.br/vigimed>

## **Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos os ICSR dos pacientes com COVID-19 notificados no VigiMed no período do estudo e excluídos os relativos a erros de medicação, inefetividade ou queixas técnicas dos medicamentos inseridas no VigiMed de forma errônea.

## **Variáveis de estudo**

Foram avaliadas as variáveis relativas às características do notificador (Unidade da Federação de residência, profissão), do paciente (sexo, idade, número de fármacos consumidos, doenças concomitantes), dos medicamentos envolvidos (classe terapêutica, dose cumulativa, grau de suspeição) e das RAM (tipo, gravidade, causalidade). Os medicamentos foram classificados de acordo com a ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*)<sup>13</sup>. As RAM foram classificadas com a terminologia MedDRA, versão 23.0 8, apresentadas por sistema-órgão-classe (SOC) e terminologia preferida da reação (PT).

A polifarmácia foi definida como o consumo de cinco ou mais medicamentos<sup>14</sup>. Para melhorar a completitude das variáveis, os ICSR foram avaliados individualmente e, sempre que possível, a informação ausente no banco de dados foi completada com base nas informações presentes nos campos textos dos relatos.

## **Análises estatísticas**

Na etapa descritiva as variáveis de interesse foram categorizadas e descritas por meio de frequências relativas. As proporções de RAM foram avaliadas com o uso de estimativas pontuais ou intervalos de 95% de confiança (IC95%). Na etapa analítica, os dados foram submetidos à regressão logística não condicional, tendo como variável dependente “reação grave (sim, não)” e como explicativas (independentes) as variáveis sexo, faixa etária, presença de comorbidades e medicamentos usados. Foi considerado caso com “reação grave” o paciente que apresentou, no mínimo, uma reação que atenda o critério de reação grave do ICH11. Para variáveis qualitativas, foram realizados os testes não paramétricos qui-quadrado de Pearson quando os tamanhos amostrais fossem grandes e exato de Fisher quando fossem pequenos. Para comparar médias e medianas das amostras com distribuição normal foi utilizado o teste t, e quando em amostras pequenas ou com variâncias não homogêneas, o teste de Mann-Whitney.

Foram estimados os modelos de regressão logística bruta e ajustada. Na análise bivariada foram identificadas as variáveis candidatas à análise multivariável; aquelas que apresentaram nível de significância estatística de  $p < 0,20$ . Adotamos um valor mais permissivo nessa etapa preliminar para o valor de  $p$ , para que fosse dada oportunidade para que todas as variáveis relevantes fossem examinadas após a inclusão e o ajuste de confundidores. Em seguida, com o método stepwise (*backwards*) foram excluídas as variáveis irrelevantes estatisticamente, até que apenas aquelas com significância estatística ( $p < 0,05$ ) ficassem no modelo final. Medidas de associação (odds ratio – OR) ajustadas e seus respectivos IC95% foram estimados. Toda a análise foi feita com o auxílio do software Stata, versão 10 (<http://www.stata.com>).

### **Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará (UFC), com o parecer de aprovação no 4.083.486 e CAE no 02066818.3.0000.5054.

## RESULTADOS

A pesquisa identificou 1.138 ICSR de pacientes com COVID-19. Após a aplicação dos critérios estabelecidos, foram descartados 736 ICSR (64,7%), sendo 574 (78%) por duplicação da pesquisa, 114 (15,4%) por outras doenças e indicações terapêuticas não identificadas, 48 (6,6%) por erro de medicação e queixa técnica. Foram incluídos na análise 402 ICSR, com 499 medicamentos suspeitos e 631 RAM nos pacientes com COVID-19.

Os farmacêuticos foram os que mais notificaram casos suspeitos (81,8%) e os médicos foram os profissionais com a menor participação no sistema, com apenas três casos (0,8%). Setenta e um hospitais distribuídos em 16 estados do Brasil foram responsáveis pelo envio dos ICSR. Foram relatados 1.247 fármacos (3,1 fármacos/pacientes) gerando uma média de 1,6 RAM/paciente. Os estados que mais enviaram casos foram: São Paulo (53,4%), Rio de Janeiro (11,9%) e Rio Grande do Sul (9,2%) (Tabela 1).

A maioria dos ICSR foi do sexo masculino (59,7%). A faixa etária mais atingida foi a de 45-64 anos (36,8%), com média de idades de 60,5 anos  $\pm$  1,8 anos. Cinquenta e três vírgula três por cento dos pacientes apresentaram outras doenças ou fatores de risco, tais como hipertensão (31,1%), diabetes (21,4%), doenças cardiovasculares (12,9%), com o uso concomitante de até 4 medicamentos (81,6%) (Tabela 1).

### Fármacos utilizados na terapia medicamentosa

Em geral, os grupos farmacológicos mais reportados nos ICSR foram: aminoquinolinas (26,3%), antibióticos macrolídeos (10,8%) e os agentes antitrombóticos (6,3%). Os cinco grupos mais usados representaram 51,6% de todos os medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo (Tabela 2).

Entre os fármacos consumidos, 748 (60%) foram considerados concomitantes, 17 (1,4%) como interação medicamentosa com outros fármacos e 482 (38,6%) suspeitos de causarem as reações. Entre os fármacos suspeitos ou com interação (n = 499), os mais frequentes (79,7%) foram a Hidroxicloroquina (59,5%), Azitromicina (9,8%), a Cloroquina (5,2%) e a ceftriaxona com 3,2% (Tabela 2).

Tabela 1- Características das notificações de reação adversa a medicamentos (RAM) segundo profissional notificador, Unidade Federativa (UF), sexo e faixa etária, presença de doença preexistente dos pacientes e polifarmácia. Brasil, 1.º de março a 15 de agosto de 2020 (N = 402)

Variáveis	N.º	%
<b>Profissional notificador</b>		
Farmacêutico	458	83,1
Médico	3	0,6
Outros profissionais de saúde	86	15,6
Consumidor/não profissional de saúde	4	0,7
Total	551	100,0
<b>UF de origem da notificação</b>		
São Paulo	305	55,4
Rio de Janeiro	66	12,0
Rio Grande do Sul	46	8,4
Ceará	40	7,3
Minas Gerais	18	3,3
Pernambuco	16	2,9
Bahia	12	2,2
Paraná	10	1,8
Distrito Federal	8	1,4
Rio Grande do Norte	7	1,3
Maranhão	7	1,3
São Catarina	7	1,3
Espírito Santo	3	0,5
Piauí	3	0,5
Goiás	2	0,4
Mato Grosso do Sul	1	0,2
<b>Sexo (n=550*)</b>		
Feminino	230	41,8
Masculino	320	58,2
<b>Faixa etária (anos) (n=521) *</b>		
0-17	5	1,0
18-44	89	17,1
45-64	197	37,8
65-74	107	20,5
> 74	123	23,6
<b>Doenças pré-existent</b>		
Não	245	44,6
Sim	305	55,4
<b>Pacientes em uso de Polifarmácia**</b>		
Não	410	74,4
Sim	141	25,6

\*16 pacientes com idade ignorada. \*\* Uso de 5 ou mais medicamentos concomitantes

Tabela 2- Características das notificações, segundo grupos farmacológicos, fármacos suspeitos e ações da equipe médica. Brasil, 1º março a 15 agosto 2020

<b>Fármacos utilizados durante a internação</b>	<b>N °</b>	<b>(%)</b>
<b>Grupos farmacológicos*</b>		
Aminoquinolinas	328	26,3
Antibióticos macrolídeos	135	10,8
Agentes antitrombóticos	78	6,3
Antibacterianos beta-lactâmicos**	71	5,7
Antivirais sistêmicos	32	2,6
Outros grupos	603	48,4
Total	1.247	100,0
<b>Relação do medicamento com o evento</b>		
Concomitante	748	60,0
Interação	17	1,4
Suspeito	482	38,6
Total	1.247	100,0
<b>Principais fármacos suspeitos ou com interação</b>		
Hidroxicloroquina	297	59,5
Azitromicina	49	9,8
Cloroquina	26	5,2
Ceftriazona	16	3,2
Outros fármacos	111	22,2
Total	499	100,0
<b>Ação da equipe médica em relação ao fármaco suspeito ou com interação</b>		
Suspensão do(s) medicamentos (s)	319	64,0
Sem alteração da dose	107	21,4
Redução da dose	17	3,4
Ignorado	56	11,2
Total	499	100,0

\* 4º nível ATC (Anatomical Therapeutical Chemical Classification System)13;

\*\* Excluídas as penicilinas.

Do total dos fármacos suspeitos e com interação (n = 499), 319 (64%) foram suspensos da terapia, 17 (3,4%) tiveram a redução da dose administrada e em 107 (21,4%) a equipe médica manteve o medicamento sem a alteração da dose (Tabela 2). Na medida em que aumentava a idade do paciente, a decisão médica de retirar o medicamento suspeito foi mais frequente.

## Aspectos gerais das reações adversas reportadas

Os principais grupos, por SOC, segundo o local de manifestação da reação nos pacientes, foram: doenças e alterações cardíacas (38,8%), seguidas pelas doenças gastrointestinais (14,4%), doenças do tecido cutâneo e subcutâneo (12,2%) e as doenças hepatobiliares (8,9%) (Tabela 3).

A avaliação da causalidade demonstrou que 19,8% das reações foram classificadas como prováveis, 67,4% como possíveis, 2,1% como improváveis e 10,6% como condicional, ou seja, indefinida devido à ausência ou baixa qualidade da informação. Somente uma reação (0,2%) foi considerada como definida.

Tabela 3- Distribuição dos pares “medicamento-reação” relatada nas notificações segundo a classificação do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA, versão 23.8) (terminologia preferida da reação – PT e sistema-órgão-classe – SOC). Brasil, 1º de março a 15 agosto de 2020 (N = 631)

Principais SOC e PT envolvidos	AZI n.º (%)	CQ n.º (%)	HDC n.º (%)	CEFT n.º (%)	OUT n.º (%)	TOTAL n.º (%)
<b>Doenças cardíacas e investigações de alterações cardíacas (n=245; 38,8%)</b>						
Intervalo QT Prolongado	23 (41,1)	15 (48,4)	165(44,4)	1 (4,8)	8 (5,3)	212 (33,6)
Taquicardia	1 (1,8)	-	10 (2,7)	-	4 (2,7)	15 (2,4)
Outros distúrbios cardíacos	2 (3,6)	3 (9,7)	12 (3,2)	-	1 (0,7%)	18 (2,9)
<b>Doenças gastrointestinais (n=91; 14,4%)</b>						
Diarreia	10 (17,9)	-	24 (6,4)	2 (9,5)	11 (7,3)	47 (7,4)
Náuseas	-	1 (3,2)	15 (4,0)	1 (4,8)	3 (2,0)	20 (3,2)
Outros distúrbios gastrointestinais	1 (1,8)	1 (3,2)	16 (4,3)	-	6 (4,0)	24 (3,8)
<b>Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos (n=77; 12,2%)</b>						
Prurido	-	2 (6,4)	4 (1,1)	3(14,3)	30 (19,9)	39 (6,2)
Erupção cutânea	4 (7,1)	2 (6,4)	5 (1,3)	5(23,8)	11 (7,3)	27 (4,3)
Outros distúrbios de pele	1 (1,8)	-	-	1 (4,8)	7 (4,6)	9 (1,4)
<b>Doenças hepatobiliares (n=56; 8,9%)</b>						
Transaminases aumentadas	4 (7,1)	2 (6,4)	28 (7,5)	-	4 (2,7)	38 (6,0)
hepatotoxicidade	4 (7,1)	-	4 (1,1)	1 (4,8)	7 (4,6)	16 (2,5)
Outros distúrbios hepáticos	-	-	2 (0,5)	-	-	2 (0,3)
<b>Doenças dos sistemas hematológico e linfático (n=44; 7,0%)</b>						
Anemias não-hemolíticas e depressão medular	-	-	15 (4,0)	1 (4,8)	2 (1,3)	18 (2,9)
Outros distúrbios hematológicos	-	-	16 (4,3)	1 (4,8)	9 (6,0)	26 (4,1)
Outros SOC (n=109; 18,2%)	6 (10,7)	5 (16,1)	56 (15,1)	5(23,8)	46 (30,4)	118 (18,7)
Total Geral	56 (8,9)	31 (4,9)	372 (59,0)	21 (3,3)	151 (23,9)	631 (100,0)

AZI: Azitromicina; CQ: Cloroquina; HDC: Hidroxicloroquina; CEFT: Ceftriaxona; OUT: outros

### **A análise dos fatores associados à presença de RAM grave no paciente**

No total, 352 (56,4%) reações foram classificadas como graves, sendo 37,8% destas como RAM cardíaca “prolongamento do intervalo QT”. Quanto ao desfecho, 393 reações (62,3%) foram resolvidas, 137 (21,7%) estavam em recuperação, 68 (11,3%) reações tiveram seus desfechos ignorados. Trinta reações apresentaram o desfecho fatal/óbito, no entanto, não foi possível avaliar se a reação foi a causa básica do óbito. A Tabela 4 apresenta todos os desfechos das principais reações.

Ao avaliar os fatores associados à presença de RAM grave entre pacientes com COVID-19, apresentados na Tabela 5, foi identificado que os homens (OR = 1,7; IC95%: 1,1-2,6;  $p = 0,02$ ) e idosos acima de 65 anos (OR = 1,5; IC95%: 1,01-2,6;  $p = 0,04$ ) tiveram maior chance de apresentar RAM grave, quando comparados aos demais casos notificados.

A Hidroxicloroquina (OR = 2,1; IC95%: 1,2-3,6;  $p < 0,01$ ) e Cloroquina (OR = 5,4; IC95%: 1,9-15,6;  $p < 0,01$ ) foram os dois únicos medicamentos que estiveram estatisticamente associados à presença de RAM grave. Pacientes que usaram a Hidroxicloroquina registraram quase 2 vezes mais chances de apresentar RAM grave do que aqueles que não usaram este medicamento e, de uma forma mais agravada, os que fizeram o uso da Cloroquina registraram quase 6 vezes mais chances de apresentar RAM grave, comparados aos que não usaram este medicamento (Tabela 5).

Tabela 4- Distribuição dos pares “medicamento-reação” segundo sexo, gravidade, causalidade e desfecho da reação nos pacientes com COVID-19. Brasil, 1º de março a 15 agosto de 2020 (N = 613)

Variáveis	Intervalo QT Longo n.º (%)	Diarreia n.º (%)	Aumento TGO/TGP n.º (%)	Prurido n.º (%)	Anemia n.º (%)	Outras n.º (%)
<b>Sexo</b>						
Feminino	85 (21,9)	30 (7,7)	14 (3,6)	22 (5,7)	11 (2,8)	233 (60,1)
Masculino	132 (25,9)	23 (4,5)*	28 (5,4)	43 (8,4)	12 (2,3)	289 (56,7)
<b>Faixa etária**</b>						
0-17	-	1 (10,0)	-	1 (10,0)	-	8 (80,0) *
18-44	27 (16,2)	7 (4,2)	6 (3,6)	16 (9,6)	5 (3,0)	114 (68,2)
45-64	70 (22,6)	19 (6,1)	20 (6,4)	11 (3,6)	11 (3,6)	184 (59,3)
65-74	46 (26,6)	16 (9,2)	5 (2,9)	11 (6,3)	2 (1,2)	99 (57,2)
> 74	66 (33,1) *	9 (4,5)	9 (4,5)	22 (11,1) *	5 (2,5)	92 (46,2)
<b>Gravidade da Reação***</b>						
Não Grave	80 (19,0)	34 (8,1) *	15 (3,6)	40 (9,4)	9 (2,1)	262 (62,1) *
Grave	137 (29,0) *	19 (4,0)	27 (5,7)	25 (5,3)	14 (3,0)	256 (54,2)
<b>Causalidade</b>						
Definida	-	-	-	1 (33,3)	-	2 (66,7)
Provável	54 (33,5)	3 (1,8)	4 (2,4)	15 (9,3)	2 (1,2)	92 (57,1)
Possível	156 (24,5)	44 (6,9)	30 (4,7)	31 (4,9)	17 (2,7)	372 (58,4)
Improvável	-	6 (30,0)	1 (5,0)	-	-	13 (65,0)
Condicional	7 (8,9)	1 (1,3)	7 (8,9)	18 (22,8)	4 (5,1)	43 (54,4)
<b>Desfecho da Reação</b>						
Fatal /óbito	12 (21,4)	1 (1,8)	7 (12,5)	2 (3,6)	-	36 (64,3)
Recuperado/Resolvido	143 (25,7)	43 (7,7)	13 (2,3)	29 (5,2)	18 (3,2)	324 (58,1)
Em Recuperação/Resolvendo /Em andamento	34 (16,8)	7 (3,4)	16 (7,8)	31 (15,3)	4 (2,0)	119 (58,6)
Ign	28 (37,8)	2 (2,7)	6 (8,1)	3 (4,1)	1 (1,4)	35 (47,3)

\* Valor de  $p < 0,05$  (teste qui-quadrado de Person);

\*\* 22 pares medicamento-reação sem a classificação da idade do paciente;

\*\*\* 7 pares medicamento-reação sem a classificação da gravidade da reação.

Tabela 5- Fatores associados à presença de RAM grave em pacientes com Covid-19, derivados de análise de regressão logística bruta e ajustada, Brasil, 1º marco 2020 a 15 de agosto 2020

Variáveis	Análise univariada			Análise múltipla		
	OR	IC 95%	P-valor	OR	IC 95%	P-valor
<b>Sexo</b>						
Feminino	1,0					
<b>Masculino</b>	<b>1,5</b>	<b>1,1-2,1</b>	<b>0,01</b>	<b>1,4</b>	<b>1,02-2,0</b>	<b>0,03</b>
<b>Polifarmácia</b>						
< 5	1,0					
>5	1,0	0,7-1,4	0,98			
<b>Classificação etária</b>						
< 65	1,0					
> 65	1,3	0,93-1,8	0,11			
<b>Possuir doenças concomitantes</b>						
Não	1,0					
Sim	1,2	0,8-1,9	0,27			
<b>Usar os medicamentos</b>						
Azitromicina	0,9	0,6-1,2	0,41			
<b>Cloroquina</b>	<b>3,4</b>	<b>1,4-8,7</b>	<b>0,00</b>	<b>9,9</b>	<b>3,1-30,6</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Hidroxicloroquina</b>	<b>1,5</b>	<b>0,6-1,55</b>	<b>0,91</b>	<b>3,7</b>	<b>1,8-7,6</b>	<b>&lt;0,01</b>
Ceftriaxona Sódica	0,9	0,6-1,6	0,91			
Oseltamivir	0,8	0,4-1,6	0,578			
Outros medicamentos	0,7	0,5-1,0	0,08	2,4	1,2-5,1	0,01
<b>Doenças concomitantes</b>						
Hepatopatias	0,6	0,1-3,7	0,60			
Hipertensão	1,1	0,8-1,6	0,52			
Diabetes	1,0	0,7-1,5	0,91			
Doenças Gastrointestinais	1,6	0,3-8,9	0,58			
Doenças Cardíacas	1,4	0,8-2,2	0,19			
Obesidade	1,3	0,7-2,2	0,38			
Dislipidemias	1,1	0,6-2,1	0,78			
Doenças Respiratórias	2,1	0,8-5,6	0,12			
Doenças Renais	0,9	0,4-1,7	0,69			
Tabagista	1,4	0,4-5,0	0,59			
Neoplasias	0,6	0,2-1,8	0,32			
Tireoide	1,2	0,6-2,4	0,61			

IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: odds ratio; Ref.: referência.

### Análise individual das principais reações relatadas

Prolongamento do intervalo QT O prolongamento do intervalo QT foi a reação mais relatada entre todas as RAM, com 212 registros (33,6%). Os principais medicamentos suspeitos de provocarem essa reação foram a Cloroquina (48,4%), Hidroxicloroquina (44,4%) e Azitromicina (41,1%) (Tabela 3).

Na distribuição percentual dessa reação por faixa etária foi observado um gradiente positivo, passando de 21,6% entre os pacientes de 18-44 anos para 43,1% naqueles com 75 anos e mais. Quanto à distribuição por sexo, 128 dessas reações ocorreram nos homens (34,6%) e 84 nas mulheres (32,2%) (Tabela 4).

Tabela 6- Média de dose cumulativa (em mg) e prolongamento do intervalo QT dos pacientes com COVID-19 que fizeram uso dos medicamentos Hidroxicloroquina, Cloroquina e Azitromicina e apresentaram Reações Adversas a Medicamentos (RAM). Brasil, 1o de março a 15 agosto de 2020

Variáveis	Azitromicina (DP)	Cloroquina (DP)	Hidroxicloroquina (DP)
Média da dose cumulativa *	1.464,7 (681,8)	1.503,8 (833,9)	1.393,8 (891,5)
Dose média cumulativa dos pacientes com desfecho não fatal	1.526,7 (704,5)	1.456,8 (864,7)	1.399,0 (904,3)
Dose média cumulativa dos pacientes com desfecho fatal	1.000,0 (-)	1.950,0 (687,4)	1.485,7 (999,0)
Dose média cumulativa dos pacientes com intervalo QT < 500 ms	1.333,3 (288,7)	525,0 (106,1)	1.148,5 (762,9)
Dose média cumulativa dos pacientes com intervalo QT > 500 ms	1.400,0 (883,1)	2.100,0 (1.430,9)	1.662,5 (1.167,0)
Prolongamento médio do Intervalo QT (ms)	511,7 (42,1)	505,4 (36,7)	512,0 (56,5)
Prolongamento médio do Intervalo QT (ms) em casos fatais	-	-	507,8 (32,1)
Prolongamento médio do Intervalo QT (ms) em casos não fatais	510,8 (43,7)	491,8 (23,7)	514,7 (60,3)

(DP)-Desvio Padrão

Uma proporção significativa dessas reações foi grave (n = 133; 37,8%) (Tabela 4). Dois pacientes apresentaram *torsades de pointes* após o uso de Hidroxicloroquina, causando o prolongamento das internações, sendo classificadas como RAM graves.

Entre os pacientes que tiveram o tamanho do prolongamento do intervalo QT informado no banco (n = 118; 55,7%), a média deste prolongamento foi de 513,1ms, (DP = 55,1). Setenta e um pacientes (60,2%) apresentaram essa medida acima de 500ms. Ao avaliar essa RAM por medicamentos, observou-se que a média do prolongamento em

pacientes em uso de Azitromicina foi de 511,7ms (DP = 42,1), em uso de Cloroquina foi de 505,4ms (DP = 36,7) e Hidroxicloroquina de 512ms (DP = 56,5) (Tabela 6).

Foi observado que os pacientes que usaram Hidroxicloroquina e apresentaram um intervalo QT < 500ms registraram uma dose cumulativa média de 1.148,5mg, já nos pacientes que apresentaram intervalo QT > 500ms a dose cumulativa para este mesmo fármaco foi de 1.662mg ( $p < 0,01$ ). Tanto para Cloroquina quanto para Azitromicina o comportamento foi semelhante, no entanto, a diferença entre as médias não foi significativa (Tabela 6).

Quanto ao desfecho da reação, verificou-se que 11 destas foram classificadas como fatais/óbitos, o que representou 36,7% de todas as reações fatais do estudo. Desses, 9 casos foram após o uso da Hidroxicloroquina (81,8%) e 2 após o uso da Cloroquina (18,2%). A média do prolongamento do intervalo QT entre todos os pacientes que apresentaram essa RAM foi de 513,05ms (DP = 55,1) e nos casos fatais por essa mesma reação foi de 507,8ms (Tabela 6).

#### • **Diarreia**

O segundo grupo de SOC com mais relatos de reações foi o das doenças gastrointestinais ( $n = 91$ ; 14,4%). Nesse grupo, a diarreia foi a RAM mais relatada com 47 registros (7,4%), sendo a Azitromicina (17,9%) e Ceftriaxona (9,5%) os principais medicamentos suspeitos de provocarem essas reações (Tabela 3).

As mulheres (11,1%) apresentaram mais casos de diarreia do que os homens (4,9%;  $p < 0,05$ ). Ao contrário da reação de prolongamento do intervalo QT, as diarreias foram mais classificadas como não graves ( $n = 29$ , 10,7%;  $p < 0,05$ ) (Tabela 4). Os homens apresentaram, proporcionalmente, ( $n = 7$ ; 38,9%) mais episódios de diarreias graves do que as mulheres ( $n = 10$ ; 35,7%), no entanto, esta diferença não foi significativa ( $p = 1,00$ ). O único caso classificado como “fatal” foi em um paciente do sexo masculino, 70 anos, que usou Azitromicina.

Dentre as reações de diarreia com informação sobre as ações adotadas ( $n = 29$ ; 61,7%), em 13 delas a decisão médica foi de manter a terapia medicamentosa sem nenhuma alteração (44,8%) e em 16 (55,2%) o médico decidiu suspender os medicamentos suspeitos

### • Prurido

O prurido foi a principal RAM do SOC de doenças cutâneas, com 41 ICSR (6,5%) (Tabela 3). A proporção dos homens que apresentaram essa RAM foi maior do que a das mulheres, mas sem diferença significativa ( $p = 0,15$ ); no entanto, nos homens as reações foram graves. Os pacientes menores de 18 anos e os de 75 anos e mais foram, proporcionalmente, os mais atingidos por essa reação com 33,3 e 13,9%, respectivamente (Tabela 4).

Dentre as principais reações identificadas, o prurido foi a que apresentou o maior percentual da causalidade avaliada como “condicional” com 26,9%. A Vancomina ( $n = 4$ ) e a Hidroxicloroquina ( $n = 4$ ) foram os fármacos mais relatados como suspeitos de causar prurido.

Em 27 reações de prurido (69,2%), a decisão da equipe médica foi de suspender o uso do medicamento suspeito. Uma reação resultou na redução da dose do fármaco suspeito e em 7 não houve alteração na terapia medicamentosa (dados não apresentados).

### • Aumento das transaminases (TGO e TGP)

As doenças e investigações hepáticas foram o 4º grupo de SOC com o maior percentual de RAM com 56 relatos (8,9%). A reação “aumento das transaminases” foi a que registrou o maior percentual nesse grupo ( $n = 38$ ; 6%). Os principais medicamentos suspeitos de provocarem as reações foram: Hidroxicloroquina ( $n = 28$ ; 7,5%), Azitromicina ( $n = 4$ ; 7,3%) e Cloroquina ( $n = 2$ ; 6,4%) (Tabela 3).

A faixa etária mais acometida foi a de 45-64 anos ( $n = 20$ ; 9%), seguida pelo grupo de 65-74 anos ( $n = 5$ ; 3,6%). O aumento das transaminases ocorreu mais nos homens ( $n = 25$ ; 6,8%) do que nas mulheres ( $n = 13$ ; 5%), mas esta diferença não foi significativa ( $p = 0,49$ ). O percentual de reação classificada como grave foi de 7,4% (Tabela 4). Os homens (72%) registraram maior proporção de reação grave do que as mulheres (61,5%), no entanto, esta diferença não foi significativa ( $p = 0,71$ ).

Quanto ao desfecho, foi observado que sete reações foram classificadas como fatais/óbitos, o que representou 23,3% de todas as reações fatais do estudo, perdendo apenas para a reação “prolongamento do intervalo QT” (Tabela 4). Duas reações apresentaram o desfecho fatal após o uso da Hidroxicloroquina (28,6%), duas com Cloroquina (28,6%) e uma com Azitromicina (14,3%).

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de RAM de pacientes com COVID-19, coletadas pelo sistema eletrônico de Farmacovigilância do Brasil. A pesquisa descreveu 631 RAM em 402 pacientes no período de 1º março de 2020 a 15 de agosto 2020. Os principais medicamentos suspeitos de causar as reações foram Hidroxicloroquina (59,5%), Azitromicina (9,8%) e Cloroquina (5,2%). As reações mais relatadas foram o prolongamento do intervalo QT (33,6%), diarreia (7,4%), prurido (6,5%) e a elevação das transaminases (6%). Cinquenta e seis vírgula quatro por cento de todas as reações foram classificadas como graves. Após o tratamento das RAM, 62,3% foram recuperadas. Oitenta e sete vírgula dois por cento das reações registraram onexo causal estabelecido como provável ou possível.

As características dos participantes foram semelhantes a outros estudos<sup>4,5,15,16,17</sup> com esta mesma temática, com a prevalência do sexo masculino, pacientes acima de 60 anos, com doenças concomitantes e em uso de múltiplos fármacos.

Os farmacêuticos foram os que mais enviaram os relatos de casos com 81,8% e os médicos só encaminharam 0,8% (n = 3) dos relatórios da base nacional. Esse achado também foi encontrado no estudo cearense sobre COVID-19, em que os farmacêuticos também foram os maiores notificantes (98,8%)<sup>15</sup>. Já é notório que os médicos notificam pouco (em torno de 5%) aos sistemas de Farmacovigilância<sup>9</sup>. Essa participação majoritária dos farmacêuticos talvez possa ser explicada, em parte, pelo maior engajamento desses profissionais nas questões de Farmacovigilância, como foi demonstrado nos resultados dos estudos do tipo conhecimentos, atitude e práticas (CAP) em Farmacovigilância no Brasil<sup>18</sup> e na Etiópia<sup>19</sup>, com esses profissionais apresentando melhores desempenhos do que os demais. Esse dado reforça a importância de ampliar os treinamentos em Farmacovigilância a todos os outros profissionais da saúde.

No nosso estudo, 87,2% das reações foram classificadas como prováveis ou possíveis. Sabe-se que na prática poucas reações são consideradas “definidas” e isto acontece devido à complexidade da avaliação de uma relação causal entre um medicamento e uma reação adversa, pois existem múltiplas abordagens, diferentes cenários, que podem trazer incertezas em relação ao nexo causal da reação, inclusive a própria doença de base pode ser um elemento de confusão, competindo com o medicamento na causa da reação<sup>20</sup>.

Os principais locais de manifestação das reações que identificamos são semelhantes aos identificados em outros estudos de RAM em pacientes com COVID-19, que foram o sistema cardíaco, gastrointestinal, cutâneo e hepatobiliar<sup>15,16,17,21,22</sup>. O

prolongamento do intervalo QT favorece o aparecimento de arritmias cardíacas, fibrilação ventricular, *torsade de pointes* e a morte súbita cardíaca<sup>16,22,23</sup>. Essa reação é comum com Cloroquina e Hidroxicloroquina, e é dose-dependente da concentração administrada. Intervalo de QT acima de 450ms em homens e acima de 460ms em mulheres é considerado valor anormal. Nossos resultados mostraram que a média do intervalo QT excedeu a 500ms para ambos os sexos, que já é considerado um evento grave<sup>23</sup>.

Um estudo com os dados do sistema voluntário de notificações de RAM francês identificou 131 RAM cardíacas e, destas, 90 foram de prolongamento de QT (68,7%), percentual inferior ao identificado na nossa pesquisa (86,6%). Uma explicação para esse percentual ter sido inferior ao do Brasil pode ser devido à menor exposição dos pacientes à Hidroxicloroquina e Cloroquina, já que o governo francês proibiu em 27 de maio de 2020 a prescrição destes medicamentos nos hospitais franceses para o tratamento da COVID-19<sup>24</sup>.

Dentre as reações com o prolongamento do intervalo QT informado, 64,3% foram acima de 500ms, percentual maior do que o encontrado na França (53,3%)<sup>4</sup>, do estudo CloroCovid-19<sup>5</sup> e quase três vezes mais do que o estudo em um hospital holandês (23%)<sup>16</sup>. Nossos resultados também foram condizentes com a literatura, que descreve que o prolongamento do intervalo QT ocasionado por medicamentos, em grande parte, é dose dependente<sup>16</sup>. Os pacientes com intervalo QT > 500ms tiveram uma dose cumulativa maior do que os com intervalo QT < 500ms, resultado também encontrado no estudo CloroCovid-19<sup>5</sup>. Os dados mostraram também que a equipe médica estava em alerta, já que em 81% dessas reações o paciente teve o medicamento suspenso de sua terapia.

A diarreia foi a segunda RAM mais relatada e os medicamentos Azitromicina e Ceftriaxona foram os maiores suspeitos, e em menor número a HDC. O estudo em Hunan, China<sup>21</sup>, também apontou as doenças gastrointestinais como a segunda maior importância e, dentre estas, a diarreia com a principal RAM desse grupo.

As doenças hepatobiliares foram as terceiras reações adversas mais identificadas no nosso estudo, tendo o aumento das transaminases como a principal reação adversa deste grupo. Os dados atuais da literatura indicam que de 14,8% a 53,1% dos pacientes com COVID-19 apresentam esse tipo de reação<sup>25</sup>. Nosso achado (9,9%) foi inferior ao do estudo em Hunan (13,8%)<sup>21</sup> e ao identificado no estudo cearense (34%)<sup>15</sup>.

Semelhantemente às reações do trato gastrointestinal, pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem ter enzimas elevadas durante o curso da doença<sup>26</sup>, no entanto, o mecanismo das doenças hepatobiliares na pandemia ainda é pouco compreendido, podendo as lesões serem causadas por infecção viral no hepatócito, lesão relacionada ao sistema

imunológico ou mesmo à hepatotoxicidade por medicamentos (RAM), estando mais uma vez diante da complexidade da análise da causalidade, anteriormente discutida.

Um dos pontos relevantes em um programa de monitoramento de medicamentos é a possibilidade de fornecer informações adicionais de segurança de medicamentos, que antes não foi possível visualizar durante os ensaios clínicos pré-comercialização, principalmente as reações adversas raras. Sabe-se que medicamentos que apresentam perfil de efetividade/segurança questionável ou incerto requerem vigilância cuidadosa, especialmente aqueles ainda não utilizados em larga escala<sup>9</sup>. Os antimaláricos são medicamentos usados há muitos anos em regiões endêmicas para a malária em todo o mundo e, no Brasil, restrito aos estados endêmicos da Região da Amazônia Legal. Porém, o seu uso em grande escala em outras populações e para outras finalidades ainda não adequadamente avaliadas, merece grande cautela.

Em consulta à bula do medicamento Hidroxicloroquina no bulário eletrônico da Anvisa<sup>44</sup> foi observado que as reações como as alterações dos testes de função hepática são consideradas incomuns. No entanto, essa informação está baseada em resultados de estudos clínicos com dosagens terapêuticas já aprovadas para o uso, por exemplo, em doenças reumáticas, situação bem diferente da atual que é o uso sem a indicação na bula do medicamento (*off label*). É necessária uma maior vigilância dos efeitos hepáticos para esse medicamento, visto que a população exposta atualmente é muito diferente daquela do estudo clínico desse medicamento.

A análise de regressão multivariada identificou que os pacientes com 65 e mais anos com COVID-19 estão mais associados a RAM graves do que os menores de 65 anos. Estudos indicam que pacientes idosos são mais sensíveis aos efeitos adversos de alguns medicamentos e na medida em que aumenta a idade cresce a probabilidade de reações graves<sup>27,28</sup>. Esses resultados nos mostram que o uso de Hidroxicloroquina e Cloroquina em pacientes mais idosos pode ser particularmente danoso, ainda mais na ausência de eficácia comprovada para a doença em pauta.

Um outro achado desta análise foi a identificação dos homens com COVID-19 serem mais associados às RAM graves do que as mulheres. De uma forma geral, a literatura aponta que as mulheres são mais susceptíveis às RAM do que os homens<sup>29</sup>. A análise dos dados gerais do sistema de Farmacovigilância de Portugal no período de 2009-2011 encontrou uma maior incidência de RAM graves em homens do que em mulheres<sup>28</sup>.

---

<sup>44</sup> ([http://www.Anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.Anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp), acesso em: 15/Ago/2020)

Uma das nossas hipóteses para explicar a associação de RAM graves em homens no nosso estudo podem ser devido à própria doença, que acomete de forma mais grave os homens, favorecendo o uso de polifarmácia nestes pacientes. No entanto, a doença COVID-19 e suas consequências ainda são pouco conhecidas, sendo necessário um maior monitoramento dessas RAM graves para poder entender melhor esse achado. De uma forma geral, nossos resultados convergem para o que foi encontrado em outros estudos, principalmente os que avaliaram a segurança dos medicamentos Hidroxicloroquina e Cloroquina<sup>2,3,4,17</sup> que identificaram estes medicamentos associados às RAM graves, ocasionando inclusive óbitos.

O nosso trabalho tem limitações que devem ser comentadas. Os dados provêm de um sistema de vigilância espontânea, portanto, os resultados podem ter sido subestimados. Estudos afirmam que a subnotificação representa um grande problema para sistemas de monitoramento de RAM<sup>30,31</sup>. No nosso trabalho identificamos dois pontos sobre esse problema. O primeiro foi a constatação de 11 estados silenciosos no VigiMed em relação aos casos de RAM por COVID-19, restando a dúvida se a ausência da notificação foi por causa da inexistência da RAM nos pacientes, dificuldades operacionais e estruturais enfrentadas nos estados e municípios ou se, de fato, uma subnotificação de RAM. E o segundo, que confirma a hipótese de subnotificação, com a constatação da publicação do estudo cearense sobre COVID-19<sup>15</sup>, que identificou 182 casos de RAM no Ceará, mas só foram reportadas ao VigiMed 28 relatos. Outro ponto que também pode ter influenciado no número menor de notificações do VigiMed, perante o atual cenário epidemiológico, é o encaminhamento das RAM de pacientes de estudos clínicos para o setor de pesquisa clínica da Anvisa, onde há um outro sistema de informação.

Os ICSR podem apresentar um certo grau de incerteza devido a problemas da qualidade da informação, variabilidade local das instituições e profissionais notificantes, portanto, a probabilidade de que a RAM suspeita esteja relacionada ao fármaco não é a mesma em todos os casos.

O aumento de relatos de RAM para alguns medicamentos pode ter sido influenciado pela pandemia da COVID-19; por estes motivos, interpretações de dados de efeito e, particularmente aqueles baseados em comparações entre medicamentos, podem ser enganosas.

Este estudo, tanto no que diz respeito à linguagem como ao conteúdo, é de responsabilidade dos autores e não expressam, necessariamente, a opinião da Anvisa, do CNMM ou da OMS.

## CONCLUSÃO

Descrevemos as principais RAM dos fármacos utilizados na terapia do COVID-19 no Brasil, que foram objeto de notificação espontânea à Anvisa. Os principais locais de manifestação das RAM foram no sistema cardíaco, gastrointestinal, tecidos cutâneos e sistema hepatobiliares. Os fármacos mais envolvidos nas reações foram Hidroxicloroquina, Cloroquina e Azitromicina. Embora não tenha sido objetivo do presente trabalho, os dados nos sugerem que um grau relevante de subnotificação pode estar presente, o que faz supor que a magnitude das RAM no contexto analisado seja marcadamente maior.

A maioria das RAM observadas neste estudo já foi descrita anteriormente, no entanto, em cenário completamente diferente do atual e aprovadas para o uso de doenças que foram submetidas a rigorosos testes pré- e pós-clínicos com populações específicas. O uso desses medicamentos nesta pandemia é experimental e até o momento os dados disponíveis na literatura não garantem a segurança e eficácia na COVID-19. Portanto, nos tempos de incerteza em que vivemos, nossos resultados reforçam a importância do monitoramento dos pacientes em uso de medicamentos em regime off label, a imediata notificação no VigiMed das RAM identificadas nos pacientes e análises sistemáticas dos dados por parte da Anvisa. Além disso, fornece subsídios para melhores práticas em Farmacovigilância, que podem contribuir para tomadas de decisões regulatórias efetivas e seguras para os pacientes e toda a sociedade, tais como a revisão do texto das bulas desses medicamentos, baseada na frequência e gravidade das RAM, e elementos que podem facilitar a avaliação da inclusão de novas indicações terapêuticas fundamentadas em uma avaliação de risco/benefício.

## **Colaboradores**

J. R. J. Melo participou da concepção e projeto, análise e interpretação dos dados e redação do artigo; é responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. E. C. Duarte e P. S. D. Arrais colaboraram na análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação da versão final a ser publicada. M. V. Moraes, K. Fleck e A. S. N. Silva participaram da avaliação da causalidade das reações, revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

### **Informações adicionais**

ORCID: José Romério Rabelo Melo (0000-0001- 8307-1362); Elisabeth Carmen Duarte (0000- 0002-4502-8467); Marcelo Vogler de Moraes (0000-0001-7496-6084); Karen Fleck (0000-0002- 4236-1002); Amanda Soares do Nascimento e Silva (0000-0002-9821-6066); Paulo Sérgio Dourado Arrais (0000-0001-9148-5063).

### **Agradecimentos**

Agradecemos a todos os colegas, em especial aos técnicos da Gerência de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que nos ajudaram desde a coleta de dados até a revisão do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhong - hua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41:145- 51.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 324:782-93.
3. Pereira BB. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2020; 23:177-81.
4. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Paras - sol N, Granvullemin A, *et al.* “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie* 2020; 75:371-9.
5. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, *et al.* Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e208857.
6. Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA* 2020; 323:1897-8.
7. Souza TT, Godoy RR, Rotta I, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F, Correr CJ. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2014; 35:519-32.
8. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Medical dictionary for regulatory activities – MedDRA, version 23.0. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuti - cals for Human Use; 2020.
9. Organização Mundial da Saúde. A importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização Mundial da Saúde; 2005.
10. Behera SK, Das S, Xavier AS, Velupula S, Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm* 2018; 40:903-10
11. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuti - cals for Human Use. Implementation guide for electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs): E2B(R3) data elements and message specification. Geneva: Interna - tional Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2016.
12. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: basic facts. *Drug Inf J* 2008; 42:409-19.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Norwegian Institute of Public Health. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 23th Ed. Oslo: World Health Organization; 2020.

14. Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten Mendes G, Secoli SR, Riberio E, Lebrão ML, *et al* Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo: estudo SABE. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15:817-27.
15. Cabral FF, Pereira MB, Borges KDM, Passos ACB, Francelino EV, Monteiro MP, *et al*. Eventos adversos a medicamentos no tratamento da Covid-19 no Ceará. *Cadernos ESP/CE* 2020; 14:30-7.
16. van den Broek MPH, Möhlmann JE, Abeln BGS, Liebregts M, van Dijk VF, Garde EMW. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Neth Heart J* 2020; 28:406-9.
17. Satlin MJ, Goyal P, Magleby R, Maldarelli GA, Pham K, Kondo M, *et al*. Safety, tolerability, and clinical outcomes of hydroxychloroquine for hospitalized patients with coronavirus 2019 disease. *PLoS One* 2020; 15:e0236778.
18. Melo JRR, Duarte EC, Ferreira KDA, Gon - çalves YS, Moraes MVD, Arrais PSDR. Assessment of knowledge, attitude and practice of pharmacovigilance among healthcare professionals in Brazil. *J Young Pharm* 2020; 12:255- 60.
19. Shanko H, Abdela J. Knowledge, attitudes, and practices of health care professionals toward adverse drug reaction reporting in Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harar, Eastern Ethiopia: a cross-sectional study. *Hosp Pharm* 2018; 53:17-87.
20. Mota DM, Kuchenbecker RS. Causalidade em farmacoepidemiologia e Farmacovigilância: uma incursão teórica. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20:475-86.
21. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, *et al*. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by hospital pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108:791-7.
22. Ng TM, Olsen KM, McCartan MA, Puumala SE, Speidel KM, Miller MA, *et al*. Drug-induced QTc-interval prolongation in the intensive care unit: incidence and predictors. *J Pharm Pract* 2010; 23:19-24.
23. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, *et al*. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:982-91.
24. Julien G. L'hydroxychloroquine n'est plus autorisée en France contre le Covid-19, hors essais cliniques. *Outre-mer* 2020; 27 mai. <https://la1ere.francetvinfo.fr/hydroxychloroquine-est-plus-autorisee-france-contre-covid-19-836808.html>.
25. Olry A, Meunier L, Délire B, Larrey D, Hors - mans Y, Louë HL, *et al*. Drug-induced liver injury and COVID-19 infection: the rules remain the same. *Drug Saf* 2020; 43:615-7.
26. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, *et al*. Gastrointestinal, hepato-biliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 128:104386.
27. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009; 4:e4439.

28. Silva JC, Soares M, Martins S. Reações adversas a medicamentos: análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG) 2009-2011. Relatório final. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Ministério da Saúde; 2012.
29. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:349-51.
30. Hazell L, Shakir S. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29:385-96.
31. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009; 4:e4439

## 7.6.1 Carta às editoras-Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19

A carta às Editoras “Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19” foi publicado em abril de 2021, em resposta à carta às Editoras de **Machado & Marcon** (Anexo x) no periódico *Cadernos de Saúde Pública-CSP* doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.178993> (Qualis Farmácia B3 / Novo Qualis A3). Número de citações até 20/01/2022: 22

Figura E- Página inicial da Carta às Editoras "Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19" publicado em abril de 2021, em resposta à Machado & Marcon, no periódico *Cadernos de Saúde Pública*

CARTA • Cad. Saúde Pública 37 (4) • 2021 • <https://doi.org/10.1590/0102-311X00053221> [COPIAR](#)

# 🔓 Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19

Self-medication and indiscriminate use of medicines during the COVID-19 pandemic

Automedicación y uso indiscriminado de medicamentos en la pandemia COVID-19

José Romério Rabelo Melo   Elisabeth Carmen Duarte   Marcelo Vogler de Moraes   Karen Fleck

Paulo Sérgio Dourado Arrais   [SOBRE OS AUTORES](#)

- » Text
- » \_\_\_\_\_
- » Datas de Publicação
- » Histórico

Machado & Marcon <sup>1</sup> abordaram um tema muito importante e que merece atenção da comunidade científica: a automedicação em um cenário de pandemia e com circulação maciça de informações relacionadas a intervenções terapêuticas medicamentosas.

Nosso estudo não tratou diretamente do tema automedicação, pois os casos pesquisados são, na grande maioria, oriundos de pacientes internados em hospitais e o sistema de informação usado - VigilMed (<http://antigo.anvisa.gov.br/vigimed>) - não permite, em situações isoladas, discriminar se o uso do medicamento foi feito por prescrição ou por automedicação. Ainda assim, vale lembrar que a grande maioria dos medicamentos envolvidos nas reações adversas a medicamentos (RAMs) foi prescrita por médicos durante a internação, o que exclui a automedicação. Ainda assim, agradecemos muito a oportunidade de esclarecer e debater o tema com base nas reflexões dos autores da carta.

“Infodemia” é o termo associado ao compartilhamento excessivo de informações não homogêneas e acuradas, em resposta a uma situação aguda como a atual pandemia, e amplificado pelos eficientes e múltiplos meios de divulgação e pelo medo coletivo <sup>2,3</sup>. Entre as suas consequências podemos citar a dificuldade em triar fontes idôneas, a amplificação de rumores e a desinformação, a manipulação de informações com diferentes interesses, o consumo em massa e rápido de notícias falsas, tanto pela população quanto por profissionais de saúde <sup>2,3</sup>. Como exemplo, podemos lembrar a ampla divulgação de matérias relacionadas às diferentes formas de tratamento da COVID-19 durante a vigência desta pandemia, embora sem requisitos mínimos científicos de segurança, eficácia ou efetividade <sup>4,5</sup>. Como resultado observamos estímulo coletivo ao uso irracional/irresponsável de medicamentos, seja atendendo a prescrições médicas por vezes não baseadas em evidências ou a automedicação.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) <sup>6</sup>, automedicação é a seleção e o uso de medicamentos (incluindo chás e produtos

Fonte: Cadernos de Saúde Pública. Disponível em : <https://doi.org/10.1590/0102-311X00053221>

## **Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19**

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2</sup> Elisabeth Carmen Duarte<sup>3</sup>; Marcelo Vogler de Moraes<sup>1</sup>; Karen Fleck<sup>1</sup>; Paulo Sérgio Dourado Arrais<sup>2</sup>.

1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, Brasil.

2 Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

3 Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

\*Autor Correspondente

E-mail: [romerio.pgcf@gmail.com](mailto:romerio.pgcf@gmail.com) / [romerio.melo67@gmail.com](mailto:romerio.melo67@gmail.com)

Caras Editoras,

Machado & Marcon<sup>1</sup> abordaram um tema muito importante e que merece atenção da comunidade científica: a automedicação em um cenário de pandemia e com circulação maciça de informações relacionadas a intervenções terapêuticas medicamentosas.

Nosso estudo não tratou diretamente do tema automedicação, pois os casos pesquisados são, na grande maioria, oriundos de pacientes internados em hospitais e o sistema de informação usado - VigiMed (<http://antigo.Anvisa.gov.br/vigimed>) - não permite, em situações isoladas, discriminar se o uso do medicamento foi feito por prescrição ou por automedicação. Ainda assim, vale lembrar que a grande maioria dos medicamentos envolvidos nas reações adversas a medicamentos (RAM) foi prescrita por médicos durante a internação, o que exclui a automedicação. Ainda assim, agradecemos muito a oportunidade de esclarecer e debater o tema com base nas reflexões dos autores da carta.

“Infodemia” é o termo associado ao compartilhamento excessivo de informações não homogeneamente acuradas, em resposta a uma situação aguda como a atual pandemia, e amplificado pelos eficientes e múltiplos meios de divulgação e pelo medo coletivo<sup>2,3</sup>. Entre as suas consequências podemos citar a dificuldade em triar fontes idôneas, a amplificação de rumores e a desinformação, a manipulação de informações com diferentes interesses, o consumo em massa e rápido de notícias falsas, tanto pela população quanto por profissionais de saúde<sup>2,3</sup>. Como exemplo, podemos lembrar a ampla divulgação de matérias relacionadas às diferentes formas de tratamento da COVID-19 durante a vigência desta pandemia, embora sem requisitos mínimos científicos de segurança, eficácia ou efetividade<sup>4,5</sup>. Como resultado observamos estímulo coletivo ao uso irracional/irresponsável de medicamentos,

seja atendendo a prescrições médicas por vezes não baseadas em evidências ou a automedicação.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>6</sup>, automedicação é a seleção e o uso de medicamentos (incluindo chás e produtos tradicionais) por pessoas para tratar doenças autodiagnosticadas ou sintomas. A automedicação é um fenômeno bastante discutido na cultura médico-farmacêutica e não é uma prática restrita ao Brasil, mas uma preocupação global pois afeta um número grande de países<sup>7,8</sup>. A automedicação pode ser vista como um elemento do autocuidado<sup>6</sup>, mas quando inadequada, tais como o uso abusivo de medicamentos (polimedicação) e o uso de medicamentos *off label*, pode ter como consequências o uso irracional de medicamentos, efeitos indesejáveis, enfermidades iatrogênicas e mascaramento de doenças evolutivas, além da ampliação de custos para o paciente e para o sistema de saúde<sup>9</sup>.

Durante a pandemia de COVID-19, o padrão de consumo de medicamentos no Brasil chamou a atenção. Estava no centro dessa questão o denominado “tratamento precoce” ou “kit-covid”: uma combinação de medicamentos sem evidências científicas conclusivas para o uso com essa finalidade, que inclui a Hidroxicloroquina ou Cloroquina, associada à Azitromicina, à ivermectina e à nitazoxanida, além dos suplementos de zinco e das vitaminas C e D. A prescrição e o uso desses medicamentos *off label* para tratar ou prevenir a COVID-19 recebeu contornos de grande credibilidade, quando o “tratamento precoce” e o “kit-covid” foram divulgados e o seu uso incentivado amplamente nas mídias sociais (WhatsApp, Facebook e Instagram) por profissionais médicos<sup>5,10</sup> autoridades públicas<sup>11</sup> e nas páginas oficiais de Internet de Secretarias de Saúde<sup>12,13,14,15</sup>, Ministério da Saúde e Governo Federal do Brasil<sup>16,17</sup>.

Nesse contexto, é claro que entender a automedicação como problema imputado somente aos consumidores desses medicamentos é um equívoco. Existem múltiplos condicionantes e muitos outros atores envolvidos promovendo a prática de uma automedicação estimulada pela mídia e autoridades. De todo modo, o resultado no Brasil foi uma avalanche de informações, medo e incertezas, contribuindo com uma corrida sem precedentes para os balcões das farmácias<sup>18</sup>. As vendas aumentaram de forma considerável! Como exemplo, a ivermectina que apresentou um tremendo incremento nas vendas, passando de R\$ 44 milhões em 2019 para R\$ 409 milhões em 2020, com alta de 829%<sup>19</sup>. Após o expressivo aumento nas vendas, a farmacêutica estadunidense Merck Sharp & Dohme, responsável pelo desenvolvimento da ivermectina, veio a público afirmar que, até o momento, os dados disponíveis não suportam a segurança e eficácia da droga contra a

COVID-19<sup>20</sup>. Nessa mesma linha, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a Rede CoVida (do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde - Cidacs/Fiocruz) publicaram uma nota técnica alertando a população sobre o risco do uso indevido da ivermectina para o tratamento da COVID-19<sup>21,22</sup>.

A Hidroxicloroquina e a Cloroquina também tiveram suas receitas aumentadas de R\$ 55 milhões em 2019 para R\$ 91,6 milhões em 2020. A Azitromicina também teve suas vendas aquecidas. Segundo a base de dados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC)<sup>23</sup>, esse fármaco apresentou um aumento de 30,8% nas vendas no período da pandemia, passando de pouco mais de 12 milhões de caixas vendidas em 2019 para mais de 16 milhões de caixas vendidas em 2020. Segundo levantamento do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (Sindusfarma)<sup>19</sup>, esses medicamentos utilizados na pandemia representaram uma movimentação dos caixas das empresas farmacêuticas nacionais próxima a R\$ 500 milhões em 2020.

Em decorrência do aumento das vendas desses medicamentos, que pode ser considerado um *proxy* do consumo, cresce também as anomalias derivadas deles, tais como a automedicação, a resistência bacteriana e as reações adversas.

Os autores fizeram uma consulta às bases de dados de RAM no antigo sistema de notificação de RAM da Anvisa (Notivisa) no período de 2009 a 2018, e foram identificados somente 19 casos suspeitos de RAM associados à ivermectina em 10 anos, e em apenas nove meses de 2020, no atual sistema VigiMed, já foram notificadas 25 RAM relacionadas a esse fármaco, com os usuários apresentando náuseas, diarreias, dores abdominais, sonolências, tonturas e pruridos.

Com novas análises realizadas com os dados das notificações de suspeitas de RAM em pacientes com COVID-19, atualizadas até dezembro de 2020, foi possível verificar que a partir de setembro de 2020 houve uma redução importante no registro dos medicamentos Hidroxicloroquina e Cloroquina no banco de dados em pacientes internados por COVID-19, seja como suspeito de RAM ou de uso concomitante. Por outro lado, pesquisas mostraram um aumento de vendas no varejo desses medicamentos no mesmo período<sup>18,19,24</sup>. Esses achados permitem levantar a hipótese de incremento relativo do uso desses medicamentos no ambiente ambulatorial, onde os usuários raramente são monitorados para a identificação de alterações cardíacas, frequentemente associadas ao uso desses fármacos, como descrito em nosso artigo, o que representa um risco adicional. Devido à pouca participação de notificações de RAM pelas farmácias privadas e

comunitárias do SUS, a captação de RAM representadas pelo uso ambulatorial fica prejudicada.

Vale destacar novamente que até o momento os principais fármacos que compõem o “tratamento precoce” não têm nenhuma comprovação científica de eficácia ou efetividade clínica, e sua segurança é ainda duvidosa para tratar ou prevenir a COVID-19<sup>21,25</sup>. A última atualização das potenciais terapias para a COVID-19, baseada em revisões sistemáticas rápidas, publicada em 19 de fevereiro de 2021 pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), mostrou que não existe evidência de que a Azitromicina, Hidroxicloroquina e Cloroquina reduzam a mortalidade, a ventilação mecânica ou o tempo de resolução dos sintomas. De fato, os autores argumentam que esses dois últimos fármacos podem estar associados a um aumento de RAM grave, como foi evidenciado também no nosso estudo, e um provável incremento da mortalidade nos pacientes tratados<sup>25</sup>. Ainda segundo esse documento, a ivermectina, a nitazoxanida, as vitaminas C, D e zinco, que completam o “kit-covid”, também registram muitas incertezas quanto aos seus benefícios e apresentam danos potenciais, sendo fundamental mais pesquisas sobre o tema<sup>25</sup>.

As pesquisas que identificam o aumento das vendas desses medicamentos revelam o potencial do consumo durante a fase mais crítica da pandemia no Brasil. Podemos supor que, pelo menos parte desse excesso de consumo tenha ocorrido por automedicação, visto que no Brasil 79% das pessoas com mais de 16 anos admitem tomar medicamentos sem prescrição médica<sup>26</sup>. Embora a automedicação responsável teoricamente possa ser benéfica em uma situação como uma pandemia, permitindo que os pacientes se tornem responsáveis e adquiram confiança para gerenciar a sua saúde, essa prática efetuada de forma inadequada e baseada em fontes de informação pouco confiáveis apresenta sérios riscos à saúde.

Carecemos ainda de previsão sobre o controle da COVID-19. É provável que o SARS-CoV-2 se mantenha por longo período causando epidemias no mundo<sup>27,28</sup>. Sendo assim, é imperativo que as autoridades sanitárias, lideradas pelo Ministério da Saúde, intensifiquem e promovam as medidas sabidamente efetivas para o controle da doença: vacinação, distanciamento social, uso de máscaras e protocolos de higiene sanitários. Mas igualmente é urgente que implementem estratégias para informar a população sobre o uso adequado de medicamentos e que sejam aplicadas as medidas regulatórias cabíveis para impedir a automedicação inadequada e a publicidade de medicamentos com indicação para a COVID-19, sem a devida segurança e eficácia comprovadas.

## REFERÊNCIAS

1. Machado LZ, Marcon CEM. Carta às Editoras sobre o artigo de Melo *et al.* Cad Saúde Pública 2021; 37:e00028721.
2. Garcia LP, Duarte E. Infodemia: excesso de quantidade em detrimento da qualidade das informações sobre a COVID-19. Epidemiol Serv Saúde 2020; 29:e2020186.
3. Organização Pan-Americana da Saúde. Entenda a infodemia e a desinformação na luta contra a COVID-19. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52054/Factsheet-Infodemic\\_por.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52054/Factsheet-Infodemic_por.pdf) (acessado em 19/Fev/2021).
4. Ministério da Saúde. Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19. <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/pfkhhb> (acessado em 09/Fev/2021).
5. Associação Médicos pela Vida faz manifesto sobre tratamento precoce. <https://portalhospitaisbrasil.com.br/associacao-medicos-pela-vida-faz-manifesto-sobre-tratamento-precoce/> (acessado em 28/Fev/2021).
6. World Health Organization. The Role of the pharmacist in self-care and self-medication: report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist, The Hague, The Netherlands, 26-28 August 1998. Geneva: World Health Organization; 1998.
7. Malik M, Tahir MJ, Jabbar R, Ahmed A, Hussain R. Self-medication during Covid-19 pandemic: challenges and opportunities. Drugs Ther Perspect 2020; 36:565-7.
8. Quispe-Cañari JF, Fidel-Rosales E, Manrique D, Mascaró-Zan J, Huamán-Castillón KM, Chamorro-Espinoza SE, *et al.* Self-medication practices during the COVID-19 pandemic among the adult population in Peru: a cross-sectional survey. Saudi Pharm J 2021; 29:1-11.
9. Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MCDS, Carvalho ML, Righi RE, Arnau JM. Perfil da automedicação no Brasil. Rev Saúde Pública 1997; 31:71-7.
10. Batista EL. Grupo de médicos defende tratamento sem eficácia comprovada contra Covid-19 em jornais. Folha de S.Paulo 2021; 23 fev. <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2021/02/grupo-de-medicos-defende-tratamento-precoce-sem-eficacia-contracovid-19-em-jornais.shtml> .
11. Bolsonaro insiste em "tratamento precoce" contra Covid-19 mesmo sem comprovação; não há medicamentos para prevenir a doença, mostram estudos. G1 2021; 15 jan. <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2021/01/15/bolsonaro-insiste-em-tratamento-precoce-sem-comprovacao-contracovid-estudos-mostram-que-nao-ha-prevencao-contracovid-com-ajuda-de-medicamentos.ghtml> .
12. Secretaria de Saúde de Natal recomenda usar Ivermectina para prevenir e tratar coronavírus. AgoraRN 2020; 6 jun. <https://agorarn.com.br/geral/secretaria-de-saude-de-natal-recomenda-usar-ivermectina-para-prevenir-e-tratar-coronavirus-saiba-como/> .
13. Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas. SES-AM auxilia Prefeitura de Manaus com doação de medicamentos e EPIs. <http://www.saude.am.gov.br/visualizar-noticia.php?id=5559> (acessado em 26/Fev/2021).
14. Secretaria de Saúde começa distribuição de ivermectina em Redenção. <https://redencao.pa.gov.br/noticia/1130/Secretaria-de-Saude-comeca-distribuicao-de-Ivermectina-em-Redencao> (acessado em 26/Fev/2021).

15. Sanar Medicina. Tratamento precoce da COVID-19 no Distrito Federal. <https://www.sanarmed.com/tratamento-precoce-da-covid-19-no-distrito-federal> (acessado em 27/Fev/2021).
16. TrateCOV: aplicativo auxilia médicos no diagnóstico da Covid-19. <https://www.gov.br/casacivil/pt-br/assuntos/noticias/2021/janeiro/tratecov-aplicativo-auxilia-medicos-no-diagnostico-da-covid-19> (acessado em 21/Fev/2021).
17. Mergulhão A, Castro R. Aplicativo de Pazuello sugere "tratamento precoce" com Cloroquina para sintomas de Covid-19. Época 2021; 20 jan. <https://epoca.globo.com/brasil/aplicativo-de-pazuella-sugere-tratamento-precoce-com-cloroquina-para-sintomas-de-covid-19-1-24847108>.
18. G1 Minas. Coronavírus: vendas de medicamentos aumentam durante a pandemia, e farmacêuticos alertam sobre o risco da automedicação. G1 2020; 4 mai. <https://g1.globo.com/mg/minas-gerais/noticia/2020/05/04/coronavirus-vendas-de-medicamentos-aumentam-durante-a-pandemia-campanha-alerta-sobre-o-risco-da-automedicacao.ghtml>.
19. Scaramuzzo M. Venda de remédios do 'kit covid' movimenta R\$ 500 mi em 2020. Valor Econômico 2021; 5 fev. <https://valor.globo.com/empresas/noticia/2021/02/05/venda-de-remedios-do-kit-covid-movimenta-r-500-mi-em-2020.ghtml> .
20. Reis F. Merck diz que não há eficácia da Ivermectina contra COVID-19. Pfarma.com.br 2021; 6 fev. <https://pfarma.com.br/coronavirus/6213-merck-msd-ivermectina-covid19.html> .
21. Anvisa emite nota de esclarecimento sobre ivermectina. <https://observiumufrj.wixsite.com/observium/single-post/2020/07/15/Anvisa-emite-nota-de-esclarecimento-sobre-ivermectina> (acessado em 26/Fev/2021).
22. Rede CoVida. Nota Técnica 06: ivermectina não deve ser indicada para tratamento de Covid-19. <https://redecovida.org/relatorios/nota-tecnica-06-ivermectina-nao-deve-ser-indicada-para-tratamento-de-covid-19/> (acessado em 21/Fev/2021).
23. Portal Brasileiro de Dados Abertos. Venda de Medicamentos Industrializados Sujeitos à Escrituração no SNGPC. <https://dados.gov.br/dataset/venda-de-medicamentos-industrializados-sngpc> (acessado em 28/Fev/2021).
24. Plataforma registra aumento de mais de 1.800% nas vendas de Ivermectina e alerta para riscos de automedicação. Saúde Debate 2020; 25 mai. <http://saudedebate.com.br/noticias/plataforma-registra-aumento-de-mais-de-1-800-nas-vendas-de-ivermectina-e-alerta-para-riscos-de-automedicacao>.
25. Pan American Health Organization. Ongoing living update of COVID-19 therapeutic options: summary of evidence. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19200030\\_eng.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19200030_eng.pdf) (acessado em 13/Fev/2021).

26. Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade. Pesquisa - Automedicação no Brasil (2018). <https://www.ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2018> (acessado em 27/Fev/2021).
27. Cientista-chefe da OMS: Covid-19 pode demorar 5 anos para ser controlada. Jovem Pan 2020; 14 mai. <https://jovempan.com.br/noticias/mundo/oms-controle-coronavirus.html>.
28. Garcia R. Cientista afirma que população ainda sofrerá 'um ou dois anos' com a pandemia do Coronavírus. O Globo 2020; 21 set. <https://oglobo.globo.com/sociedade/cientista-afirma-que-populacao-ainda-sofrera-um-ou-dois-anos-com-pandemia-do-coronavirus-24650757>.

## 7.6.2 Carta às editoras-Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de Farmacovigilância brasileiro

A carta às Editoras “Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de Farmacovigilância brasileiro” foi publicado em novembro de 2021, em resposta à carta às Editoras de Renato Ferreira-da-Silva (Anexo x) no periódico Cadernos de Saúde Pública-CSP doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00237221> (Qualis Farmácia B3 / Novo Qualis A3).

Figura F - Página inicial da carta às Editoras “Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de Farmacovigilância brasileiro” publicado em novembro de 2021, em resposta à carta às Editoras de Renato Ferreira no periódico Cadernos de Saúde Pública

CARTA • Cad. Saúde Pública 37 (11) • 2021 • <https://doi.org/10.1590/0102-311X00237221> COPIAR

# 🔒 Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de farmacovigilância brasileiro

Notification of adverse drug events in Brazil: profile of professionals who notify the Brazilian  
pharmacovigilance system

Notificación de eventos adversos por medicamentos en Brasil: perfil de los profesionales que  
notifican al sistema de farmacovigilancia brasileño

José Romério Rabelo Melo   Elisabeth Carmen Duarte   Paulo Sérgio Dourado Arrais   SOBRE OS AUTORES

» Text

» \_\_\_\_\_

» Datas de Publicação

» Histórico

Caras Editoras,

A carta de autoria de Renato Ferreira-da-Silva <sup>1</sup>, da Unidade de Farmacovigilância do Porto, Infarmed (Portugal), remetida aos *Cadernos de Saúde Pública*, traz uma oportuna reflexão sobre o artigo *Reações Adversas a Medicamentos em Pacientes com COVID-19 no Brasil: Análise das Notificações Espontâneas do Sistema de Farmacovigilância Brasileiro*<sup>2</sup>.

Esse estudo ressaltou o risco de eventos adversos dos medicamentos utilizados fora das indicações terapêuticas aprovadas pelas agências reguladoras (utilização *off-label*) contra a COVID-19, particularmente a cloroquina e hidroxicloroquina. O autor ressalta a concordância de nossos resultados, baseado no sistema de farmacovigilância do Brasil, com resultados de outro estudo com dados do sistema português de farmacovigilância <sup>3</sup>. Outros trabalhos publicados recentemente também confirmaram os nossos achados <sup>4,5,6</sup>.

Incentivos maciços, inclusive por parte de autoridades - agentes públicos, profissionais de saúde e operadoras de saúde -, promovendo o uso de medicamentos ineficazes para prevenção ou tratamento da COVID-19, particularmente a hidroxicloroquina, em população com prática corrente da automedicação, pode ter contribuído sobremaneira para esse cenário de altas frequências de reações adversas a medicamentos (RAM) <sup>7,8</sup>. De fato, o Brasil é uma das nações com altas taxas de desinformação a respeito do tratamento da COVID-19. Análise do Projeto VERO indica que o país foi o que mais utilizou informações falsas sobre as drogas cloroquina e ivermectina, e que as ondas de desinformação sobre a pandemia duraram muito mais do que nos outros países, atribuindo a isso, o uso político da pandemia <sup>9</sup>.

10

Fonte: Cadernos de Saúde Pública. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00237221>

## **Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de Farmacovigilância brasileiro**

José Romério Rabelo Melo<sup>1,2</sup>, Elisabeth Carmen Duarte<sup>3</sup>, Paulo Sérgio Dourado Arrais<sup>2</sup>.

1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, Brasil.

2 Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

3 Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

\*Autor Correspondente

E-mail: [romerio.pgcf@gmail.com](mailto:romerio.pgcf@gmail.com) / [romerio.melo67@gmail.com](mailto:romerio.melo67@gmail.com)

Caras editoras,

A carta de autoria do pesquisador Renato Ferreira-da-Silva, da unidade de Farmacovigilância do Porto, Infarmed (Portugal), remetida aos Cadernos de Saúde Pública, traz uma oportuna reflexão sobre o nosso artigo “Reações Adversas a Medicamentos em Pacientes com COVID-19 no Brasil: Análise das Notificações Espontâneas do Sistema de Farmacovigilância Brasileiro”<sup>1</sup>.

Nosso estudo ressaltou o risco de eventos adversos dos medicamentos utilizados fora das indicações terapêuticas aprovadas pelas agências reguladoras (utilização off-label) contra a COVID-19, particularmente a Cloroquina e Hidroxicloroquina. O autor resalta a concordância de nossos resultados, baseado no sistema de Farmacovigilância do Brasil, com resultados de outro estudo com dados do sistema português de Farmacovigilância<sup>2</sup>. Outros trabalhos publicados recentemente também confirmaram os nossos achados<sup>3,4,5</sup>. Incentivos maciços, inclusive por parte de autoridades – agentes públicos, profissionais de saúde e operadoras de saúde –, promovendo o uso de medicamentos ineficazes para prevenção ou tratamento da COVID-19, particularmente a Hidroxicloroquina, em população com prática corrente da automedicação, pode ter contribuído sobremaneira para esse cenário de altas frequências de reações adversas a medicamentos (RAM)<sup>6,7</sup>.

De fato, o Brasil é uma das nações com altas taxas de desinformação a respeito do tratamento da COVID-19. Análise do Projeto VERO indica que o país foi o que mais utilizou informações falsas sobre as drogas Cloroquina e ivermectina, e que as ondas de desinformação sobre a pandemia duraram muito mais do que nos outros países, atribuindo a isso, o uso político da pandemia<sup>8,9</sup>.

Para além dessas evidências, a carta de Ferreira Silva abre um importante debate sobre o notificador de eventos adversos e indica que, no sistema de Farmacovigilância português, há uma preponderância do profissional médico como notificador. Esse tema, pouco explorado no Brasil, nos motivou a contribuir com essa discussão com base nos dados nacionais. Para tanto, com esse objetivo, realizamos breve análise do banco de notificações de RAM do sistema brasileiro de Farmacovigilância (Notivisa – Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária), no período de 2009 a 2018.

Nesse período identificamos 82.566 notificações de RAM no sistema Notivisa e, em 89,6% (n = 74.012) delas, foi possível identificar a classe profissional do notificador. Assim como no nosso estudo sobre RAM em pacientes com COVID-19, no total das notificações analisadas, os farmacêuticos (75,6%) foram os principais notificadores de RAM no Brasil, seguidos dos profissionais da enfermagem (14,8%), da medicina (7,9%) e da odontologia (0,34%). Estudo de revisão sistemática realizado nos Estados Unidos identificou, também, os farmacêuticos como os principais notificantes de RAM<sup>10</sup>. Com respeito ao local de trabalho do notificante, no Brasil, a maioria (85%) dos profissionais que notificam RAM trabalham em hospitais. Estudos futuros devem abordar essa temática, mas é possível supor que o sistema de Farmacovigilância do Brasil aparentemente seja mais sensível à RAM de medicamentos utilizados em ambiente hospitalar do que de medicamentos ambulatoriais.

Em 2020 publicamos um estudo sobre conhecimentos, atitudes e práticas (CAP) de Farmacovigilância com os profissionais de saúde do Brasil que responderam voluntariamente a um questionário *online*<sup>11</sup>. Nesse estudo, foi identificado que os farmacêuticos e os enfermeiros são as duas categorias de profissionais de saúde que mais participavam do sistema de notificação de Farmacovigilância no Brasil. Eles também foram os que tiveram melhor desempenho em CAP de Farmacovigilância, superando médicos e dentistas<sup>11</sup>.

Ainda com os dados desse questionário on-line, exploramos uma questão específica que se tratava da subnotificação de RAM e quais eram os fatores que levavam à subnotificação e os que poderiam favorecer o relato desses eventos. Uma parcela importante dos profissionais de saúde do Brasil, que respondeu ao questionário, se considerava subnotificantes (67,5%). O principal motivo alegado para não notificar RAM foi a falta de acesso aos dados vitais para a notificação (33,8%), e mais da metade (52,7%) afirmou que, se o sistema de notificação de RAM fosse mais simples, iria aumentar a sua participação no sistema de Farmacovigilância nacional<sup>11</sup>. De fato, estudo realizado no Canadá discute que

os sistemas de notificação existentes naquele país também não são adequados para capturar a natureza complexa dos RAM ou não estão adaptados para o fluxo de trabalho dos profissionais, tornando complexo e demorado o ato de notificar esses eventos<sup>12</sup>.

Em nossa análise foi possível ainda identificar diferenças quanto aos tipos de RAM notificados por cada categoria profissional. Os profissionais de enfermagem foram os que apresentaram os maiores percentuais de notificação de erros de medicamentos e inefetividade terapêutica. Os farmacêuticos e médicos foram os que apresentaram maiores percentuais de notificações de intoxicações; e os dentistas, praticamente, concentraram as suas notificações em RAM. No entanto, os profissionais da medicina e os da odontologia notificaram mais os RAM graves, enquanto os da farmácia e de enfermagem, os RAM não graves.

O local de manifestação – sistema órgão classe (system organ class – SOC)<sup>45</sup> dos RAM também variou segundo a classe profissional do notificador: para os farmacêuticos e os médicos foram os distúrbios da pele (29,8% e 29,6%, respectivamente) e distúrbios gastrointestinais (12,5% e 11,8%, respectivamente) os mais frequentemente notificados; para os enfermeiros os distúrbios da pele (30,5%) e distúrbios respiratórios (13%), para os odontólogos os distúrbios hematológicos (33,6%) e da pele (29%). Estudo semelhante desenvolvido com os dados de Farmacovigilância da França também identificou diferenças entre as notificações dos profissionais de saúde<sup>13</sup>. Os autores consideraram que um dos motivos dessas diferenças poderia estar associado a diferentes acessos às informações clínicas dos pacientes. Essa questão ainda deve ser mais bem explorada em estudos futuros no contexto brasileiro.

Em conclusão, esses achados podem alertar gestores da área da Farmacovigilância para a importância de aprimorar ou desenvolver sistemas de notificação de RAM mais amigáveis ao modo de trabalho dos profissionais de saúde; ter como alvo profissionais de saúde que mais subnotificam e os seus motivos alegados para essa subnotificação; adotar estratégias voltadas para os profissionais que atuam em ambientes ambulatoriais, especialmente nas unidades de saúde na atenção básica e nas farmácias e drogarias, estimulando a prática da notificação de suspeitas de RAM e queixas técnicas ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

Finalmente reiteramos que a discussão levantada por Ferreira-da-Silva foi muito oportuna, nos motivando a descrever aspectos pouco explorados do sistema de

---

<sup>45</sup> <https://www.meddra.org/About%20MedDRA%20/%20Evolution%20/%2027th-system-organclass>

Farmacovigilância brasileira. Esperamos que essas reflexões possam estimular estudos futuros e orientar a tomada de decisão de gestores públicos quanto ao planejamento de suas ações em vista ao fortalecimento da Farmacovigilância de RAM no Brasil.

### **Colaboradores**

J. R. R. Melo contribuiu na concepção e projeto, análise e interpretação dos dados e redação do artigo; é responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. E. C. Duarte e P. S. D. Arrais participaram da análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação da versão final a ser publicada.

### **Informações adicionais**

ORCID: José Romério Rabelo Melo (0000-0001-8307-1362); Elisabeth Carmen Duarte (0000- 0002-4502-8467); Paulo Sérgio Dourado Arrais (0000-0001-9148-5063).

## REFERÊNCIAS

1. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Silva ASN, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de Farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública* 2021; 37: e00245820.
2. Ivos R, Ribeiro-Vaz I, Polónia J, Silva A. PDG17 Adverse drug reactions associated to hydroxychloroquine and remdesivir in COVID-19 patients: analysis of reported ADR to the Portuguese Pharmacovigilance System. *Value Health* 2021; 24:S90.
3. Manivannan E, Karthikeyan C, Moorthy NSHN, Chaturvedi SC. The rise and fall of chloroquine/hydroxychloroquine as compassionate therapy of COVID-19. *Front Pharmacol* 2021; 12:584940.
4. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, van't Hooft J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, *et al.* Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* 2021; 12:3001.
5. Tanni SE, Bacha HA, Naime A, Bernardo WM. Uso de Hidroxicloroquina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e tratar COVID-19 leve: revisão sistemática e meta-análise. *J Bras Pneumol* 2021; 47:e20210236.
6. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Arrais PSD. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cad Saúde Pública* 2021; 37:e00053221.
7. Souza M. Prevent Senior e Hapvida seguem receitando kit-covid após comprarem 5 milhões de caixas de Cloroquina e ivermectina. *Reporter Brasil* 2021; 16 set. <https://reporterbrasil.org.br/2021/09/prevent-senior-e-hapvida-seguem-receitando-kit-covid-aposcomprarem-5-milhoes-de-caixas-de-Cloroquina-e-ivermectina/>.
8. Modesto JG, Zacarias DO, Galli LM, Neiva BA. COVID-19 e atitudes frente ao isolamento social: o papel das posições políticas, moralidade e Fakes News. *Estud Psicol* 2020; 25:124-32.
9. Machado CCV, Santos JGB, Santos N, Bandeira L. Scientific self isolation: International Trends in Misinformation and the departure from the scientific debate. <https://laut.org.br/wp-content/uploads/2020/11/Political-Self-Isolation-vF.pdf> (acessado em Nov/2020).
10. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J Heal Pharm* 2007; 64:842-9.
11. Melo JRR, Duarte EC, Ferreira KA, Gonçalves YS, Moraes MV, Arrais PSD. Under-reporting of adverse drug reactions among healthcare professionals in Brazil: an estimate based on National Pharmacovigilance Survey. *J Young Pharm* 2020; 12:360-5.
12. Hohl CM, Small SS, Peddie D, Badke K, Bailey C, Balka E. Why clinicians don't report adverse drug events: qualitative study. *JMIR Public Heal Surveill* 2018; 4:e21.
13. Nicol C, Moulis F, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Montastruc JL, Bagheri H. Does spontaneous adverse drug reactions' reporting differ between different reporters? A study in Toulouse Pharmacovigilance Centre. *Therapie* 2019; 74:521-5

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese aborda alguns dos principais desafios postos ao sistema de Farmacovigilância brasileiro, a saber: estimação da subnotificação de EAM e fatores influenciadores dessa subnotificação; descrição do perfil dos notificadores de EAM, incluindo seus conhecimentos, atitudes e práticas; debate sobre as estratégias que podem ser utilizadas para melhorar a quantidade e qualidade das notificações dos EAM; e identificação de fatores associados aos EAM graves e raros e seus determinantes em pessoas hospitalizadas. A finalidade é contribuir com o debate para o aprimoramento e a efetividade do SINAF.

Globalmente, os Sistemas de Farmacovigilância foram criados com o objetivo de monitorizar a segurança dos medicamentos disponíveis no mercado, detectando e administrando qualquer mudança na sua relação esperada do risco-benefício. Para que isso aconteça, foram desenvolvidas várias ferramentas, normas e regulamentos de vigilância pós-comercialização que permitem o monitoramento sistemático dos benefícios e riscos ao longo do ciclo de vida dos medicamentos.

Ao longo dos anos, esses sistemas ganharam relevância, e tem sido cada vez mais objeto de intensa pesquisa e regulamentação no mundo contemporâneo, principalmente nos países em desenvolvimento. Parte disso, se deve à globalização do comércio e à disponibilidade de novos medicamentos altamente eficazes, mas potencialmente nocivos, nas partes do mundo onde os tratamentos tradicionais, como o uso das plantas medicinais ou outros remédios complementares, costumavam prevalecer.

A ideia hegemônica de que para todo mal existe um medicamento, estimulou o uso excessivo de medicamentos, por vezes desnecessário e danoso, cobrando maior efetividade dos Sistemas de Farmacovigilância. Com advento da pandemia da Covid-19, as questões de segurança de medicamentos ganharam maior complexidade e os debates dos ganhos e consequências dos medicamentos utilizados em regime *off-label* e das práticas da automedicação tiveram que ser aprofundadas.

Embora o arcabouço regulatório na área de segurança de medicamentos tenha sido fortalecido nos últimos 30 anos, o tema da Farmacovigilância, principalmente explorando as características das notificações e dos notificantes no Brasil, ainda apresenta espaço para aprimoramento.

No que se refere a melhoria necessária do SINAF, ênfase deve ser dada no aprimoramento das práticas de notificação de EAM com vistas a reduzir à subnotificação desses eventos, aprimorar sua melhor descrição, inclusive dos EAM graves e raros, assim como

investigar seus determinantes. Por exemplo, estudo transversal desenvolvido nessa tese, a partir do inquérito *on-line*, identificou que os profissionais que mais notificam EAM são os farmacêuticos e os enfermeiros, principalmente residentes da região sudeste do país, e pouco notificam médicos e dentistas, particularmente residentes da região Norte.

Apesar das limitações inerentes a representatividade amostral do estudo, por se tratar de uma amostra de conveniência, os resultados apontam um perfil semelhante ao encontrado na análise dos dados do Notivisa no período de 2009 a 2018, onde também foi evidenciado a maior participação dos farmacêuticos e enfermeiros e foi constatado também a desproporcionalidade quanto à formação e local de residência dos notificadores. Esse resultado também foi confirmado com a análise dos dados do VigiMed nessa tese e em estudos realizados por outros pesquisadores do tema.

Um fato que merece ter destaque e discutido, é que, apesar da baixa participação dos profissionais de saúde no inquérito *on-line* sobre farmacovigilância, o perfil dos participantes se assemelha, aos profissionais, que rotineiramente notificam EAM no Notivisa e, provavelmente foram esses que responderam ao questionário, por entender a importância da pesquisa. No entanto, o resultado obtido no estudo é preocupante, pois mesmo entre os profissionais mais sensíveis ao tema, e da grande maioria dos entrevistados (75,8%) autodeclararem conhecimentos em Farmacovigilância, o nível de CAP dos profissionais de saúde brasileiro foi insatisfatório.

Embora o nível de CAP do Brasil seja semelhante ao de outros países em desenvolvimento (nível baixo), esse resultado demonstra que essa área ainda demanda atenção por parte dos gestores do Sistema. A ampliação de cobertura e conteúdo nas formações e capacitações continuadas em Farmacovigilância para todas as regiões brasileiras, em especial para as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste poderia reduzir essas diferenças regionais e vencer as barreiras geográficas da descentralização das ações de Farmacovigilância. Fazer com que mais profissionais de diferentes regiões participem desse sistema, envolve uma ação coordenada de todos os entes da federação que compõem o sistema nacional, desde a formação desses profissionais até a regulamentação de suas práticas e educação permanente para a Farmacovigilância.

Foi identificado que a grande maioria dos profissionais adquiriram conhecimentos em Farmacovigilância fora da universidade. Quase metade dos entrevistados afirmaram ter tido esses conhecimentos durante a prática diária de suas atividades e que alguns, mesmo com essa ciência, não os aplicavam em suas atividades práticas. Esse efeito demonstra que o conhecimento da ciência isolado das atitudes, não favorece a modificação das práticas. É

necessário que haja, no ambiente de trabalho, um “clima” de atitudes positivas para a manutenção da segurança ao paciente, pois juntos, o conhecimento e atitudes influenciam as práticas.

São os farmacêuticos os que tem maior acesso à informação sobre esse tema na universidade durante sua formação. Esse resultado pode ter sido devido a diversos fatores, tais como, o tema está previsto nas diretrizes curriculares dos cursos de graduação em Farmácia, pelo maior interesse do conselho de classe (Conselho Regional de Farmácia), sindicatos de farmácias, entre outras instituições, em desenvolver atividades de ensino, capacitação, pesquisa, e desenvolvimento de políticas para o fortalecimento do uso racional e do monitoramento de EAM nas faculdades de Farmácias.

Durante as pesquisas da tese, se observou também, que o movimento de ensino e aprendizado em Farmacovigilância nas universidades se desenvolveu praticamente isolado, com pouquíssimas participações direta do setor público ligado à Farmacovigilância, seja no âmbito local, regional ou federal, como pode ser verificado no processo de implantação dos CIM no Brasil, alguns centros de farmacovigilâncias de universidades e da Sobravime. Para que haja uma maior consolidação das ações de monitoramento dos riscos dos medicamentos, é necessária uma maior colaboração entre o setor público, as universidades e o setor privado ligado aos medicamentos.

Diversos estudos já comprovaram a importância da ampliação dos programas de capacitações e ensino para profissionais da saúde, seja durante o período de graduação ou durante o serviço, o que demonstra que intervenções educativas podem aumentar a conscientização desses profissionais para a segurança de medicamentos e a notificação de EAM e assim fortalecer os Sistemas de Farmacovigilância.

Apesar da Anvisa aos longos dos anos vem apresentando um extenso programa de educação continuada, com palestras educativas do sentinelas em ação, curso de ferramentas para investigação, análise de eventos e riscos em saúde, gestão do sistema de qualidade e segurança para líderes e qualidade e segurança em saúde com simulação realística, os resultados dessa tese mostram, que essas intervenções educativas precisam ser continuadas e estendidas para os hospitais que estão fora da rede sentinela, para que os profissionais que trabalham nessas instituições, se tornem mais participativo no processo de notificação de EAM.

Além disso, também é necessário uma maior atenção e tempo dedicado para as disciplinas relacionadas à Farmacovigilância no ensino de graduação, não apenas nos cursos de farmácia, mas também em outros cursos da área da saúde, tais como enfermagem, medicina e odontologia. Não há dúvidas de que, a formação multiprofissional representa um dos grandes

desafios atuais do monitoramento da segurança dos medicamentos. O caráter multidisciplinar da Farmacovigilância, que determina conhecimentos em temas tão diversos no campo da saúde, tecnologia da informação, fabricação de produtos farmacêuticos, regulações sanitárias e diferentes situações de saúde pública em vários níveis, requer dos profissionais de saúde a complementação desses conhecimentos teóricos com experiência e habilidades práticas para responder os questionamentos de pacientes, cada vez mais informados e preocupados com os potenciais EAM.

Nessa tese foi evidenciada alta taxa de profissionais subnotificantes no Brasil ( $\pm 70\%$ ), o que representa mais outro grande desafio para os gestores em saúde e reguladores de medicamentos no país, a subnotificação de EAM. A taxa nacional de notificação de EAM no período de 2009 a 2018, com os dados do Notivisa, foi estimada em 40,8 notificações/1 milhão de habitantes. Essa taxa é muito inferior ao preconizado pela OMS, que considera um país como sendo “bom notificante de EAM” aqueles que tem uma taxa de notificação  $\geq$  de 200 notificações por 1 milhão de habitantes.

Esse problema de subnotificação também foi confirmado na base de dados do Vigimed, quando foi avaliado as notificações de RAM em pacientes com Covid-19. Diversos Estados brasileiros deixaram de encaminhar os seus casos suspeitos de EAM em plena epidemia da COVID. Foi identificado uma diferença entre os dados divulgados de EAM em pacientes com Covid-19 no Ceará e os dados apresentados pelo estado ao sistema. Esses resultados reforçam o achado da pesquisa *on-line* com os profissionais de saúde e caracterizam o Brasil, como um país subnotificante de EAM para OMS.

Os principais motivos alegados, pelos profissionais participantes da pesquisa *on-line* de farmacovigilância, para a não notificação de EAM foram: a falta de acesso as informações necessárias para a notificação do caso, dificuldades com a tecnologia da informação, falta de tempo e ausência de *feedback* aos notificantes. Além disso, ficou caracterizado que os profissionais com boa participação no SINAF eram, principalmente, aqueles que referiam ter conhecimento avançado em Farmacovigilância, que notificava os eventos adversos mesmo na incerteza da sua relação causal com o medicamento, inclusive aqueles que eram amplamente conhecidos por estarem associados ao medicamento (EAM conhecidos e dispostos em bula).

A prática da subnotificação não é um desafio somente para o Brasil e demais países em desenvolvimento, ela é um desafio comum a todos os países que adotam o método de vigilância passiva de notificações de EAM. Nessa tese foram discutidos outros métodos de

vigilância que podem auxiliar a reduzir a subnotificação e, dentre essas, está o rastreamento de eventos adversos com o uso de códigos da CID-10.

A subnotificação é uma das barreiras para a rápida identificação dos riscos e adoção oportuna de ações regulatórias adequadas. Em diversos resultados dessa tese, é notória a subnotificação de EAM no Brasil. Esse achado remete à urgência para organizar o SINAF, tais como a necessidade de ter um sistema de notificações de EAM mais simples, aumentar o *feedback* das notificações recebidas aos notificadores, possibilitar a notificação via telefone móvel, ter mais recursos humanos nas unidades de saúde e assim ter tempo suficiente para realizar as notificações.

No entanto, para que essas ações sejam efetivas é necessário maiores incentivos financeiros, principalmente para treinamentos nas VISAs estaduais e municipais. E por fim, é imprescindível uma maior atenção à formação universitária e programas de educação continuada dirigidos aos profissionais de saúde em geral, destacando a importância do monitoramento de segurança de medicamentos. Sabemos que somente por meio do compartilhamento de conhecimento e da construção de confiança entre os gestores dos sistemas de Farmacovigilância, das universidades, das indústrias farmacêuticas e os profissionais de saúde, a barreira da subnotificação dos EAM poderá ser ultrapassada.

Considerando que um dos principais objetivos da Farmacovigilância é a detecção rápida e oportuna de novos e raros EAM, diversos pesquisadores já demonstraram que o uso de métodos ativos para identificação desses eventos, vem se destacando nas atividades de Farmacovigilância e auxiliam na detecção de um número maior de eventos e, conseqüentemente, reduzem a subnotificação de EAM. Entre a diversidade dos métodos ativos, é crescente o interesse no desenvolvimento de algoritmos de mineração de dados para auxiliar na identificação de casos suspeitos de EAM, por exemplo, o uso de códigos da CID-10 para rastrear EAM em grandes bancos de dados que utilizem essa classificação em seus diagnósticos de saúde.

Com o desenho metodológico de revisão sistemática da literatura foram identificados os códigos da CID-10 mais utilizados na literatura como rastreadores de EAM e avaliados o grau de concordância de cada um dos códigos utilizados nas listas dos estudos incluídos na revisão. Foi acurado que muitos dos códigos incluídos nas listas rastreadoras de EAM possuem baixa concordância e somente 17,7% desses códigos possuíam alta concordância entre aos autores que usaram esse método. O uso de diferentes códigos, associados a diversas definições de EAM adotadas nos estudos, geram múltiplos valores das taxas de morbimortalidade e dificultam a comparação dessas taxas de diferentes países ou

regiões. Portanto, é necessário estabelecer uma lista de códigos, padronizada, para que as pesquisas que utilizem esse método possam ter seus resultados comparados e mais facilmente reprodutíveis. Estudos futuros podem se valer desse debate.

A Farmacovigilância tem um papel importante na comunicação dos riscos dos medicamentos com a sociedade. Foi verificado durante a pesquisa da tese, que um dos processos de comunicação de riscos na área de segurança de medicamentos que a Anvisa exerce, é a publicação periódica dos boletins de farmacovigilância. No exemplar n.º 10, de 2020, a Anvisa tratou sobre o tema de “Farmacovigilância ativa” e divulgou alguns exemplos que foram considerados como Farmacovigilância ativa no Brasil, como a experiência desenvolvida pelo departamento DIAHV/SVS do Ministério da Saúde (Farmacovigilância ativa do Dolutegravir) e outras 3 serviços com buscas ativas de EAM baseados em uso de rastreadores (Trigger tool) em hospitais.

Apesar desses serviços terem adotadas o método ativo de Farmacovigilância, se observou que foram experiências pontuais e isoladas por partes dos hospitais e do MS. Nesses casos, não se verificou uma troca de experiências bem-sucedidas com o SINAF, capaz de reproduzir essas experiências para outros serviços. Seria necessário mais aprofundamento para avaliar os motivos da incapacidade de reprodução dessas experiências. É certo que, implantar serviços com vigilância ativa de EAM não é fácil, pois são, geralmente, mais dispendiosos, necessita de mais tempo e uma melhor infraestrutura dos serviços de saúde e pessoal qualificado, além de acessos a outros bancos de dados fora da responsabilidade da farmacovigilância.

Outro método também utilizado pela GFARM para a obtenção de EAM, é a ferramenta conhecida como “consulta restrita”, que consiste em envio de perguntas sobre alguma suspeita específica de EAM ou de Queixas Técnicas (QT) de medicamentos que estejam provocando eventos raros ou graves, aos hospitais da rede sentinela. Apesar de ser uma estratégia válida e rápida para obtenção de informações sobre PRM, não pode ser considerada como método ativo de Farmacovigilância e sim, métodos de relatos estimulados, que pode ser feito tantos por “consultas restritas ou públicas” a um grupo de notificadores, como pela divulgação pública de um problema de segurança emitidos pelos alertas de Farmacovigilância.

Em um outro estudo exploratório desta tese (artigo 4), foi elaborado uma lista padronizada com 731 códigos da CID-10, rastreadores de EAM, selecionados com critérios pré-estabelecidos, principalmente no seu grau de concordância entre as listas avaliadas na revisão sistemática (artigo 3). Para identificar o potencial desse conjunto de códigos para o rastreamento de casos suspeitos de EAM da lista, esses códigos foram expostos aos *big-data* do

MS, o SIM e SIH. Ficou constatado que o conjunto de CID-10 selecionados foram capazes de identificar casos suspeitos de EAM nos bancos do MS, demonstrando ser uma boa estratégia para o fortalecimento do SINAF.

Esse estudo também avaliou o rastreamento dos EAM, segundo o porte e a participação na rede sentinela da Anvisa (ser hospital sentinela ou não). Ao comparar os casos rastreados nos sistemas do MS, com os casos notificados no Notivisa, foi identificado que as RAM e as intoxicações de medicamentos foram os eventos mais identificados em todos os três sistemas avaliados. As mulheres foram mais frequentes entre as notificações do Notivisa, enquanto os homens foram mais frequentes entre as notificações do SIH e SIM. O grupo etário mais frequente com EAM foi de 20-64 anos nos três sistemas avaliados.

Foi verificado que os hospitais sentinelas notificam mais no Notivisa do que os hospitais não sentinelas e existem diferenças no tocante à qualidade da informação das notificações, entre essas duas classes de hospitais. A constante exposição as intervenções educacionais que os hospitais sentinelas são submetidos, pode ser uma das explicações para a sua maior participação no SINAF e uma melhor qualidade das notificações, em relação aos outros hospitais não participantes da rede sentinela.

A metodologia ativa de vigilância de EAM, por códigos da CID-10, possui um baixo custo operacional, facilidade no seu uso e mostrou-se capaz de identificar casos suspeitos de EAM nos grandes bancos de dados de saúde do SUS. Os achados apontam que esse método pode ser utilizado como uma tática complementar para captar relevantes informações para o SINAF.

Com a necessidade de ampliar o debate sobre o uso de metodologias ativas de baixo custo operacional, foi elaborado um estudo com os dados dos pacientes internados no SUS (SIH/SUS) no período de dez anos (2011-2020), para avaliar os principais fatores associados ao óbito hospitalar em pacientes com EAM. Os resultados demonstraram as mulheres, pessoas com mais idade, residentes em municípios mais desiguais (segundo o índice de Gini) e os menos desenvolvidos (segundo o IDHM), pacientes internados em hospitais de maior porte e de média complexidade, pacientes que apresentaram marcadores de gravidade do EAM que levou à internação - menor tempo de internação (até 7 dias), uso de UTI e admissão por atendimento de urgência/emergência são fatores que levam a uma maior chance de óbito hospitalar.

A proporção de pacientes com EAM entre os pacientes SUS hospitalizados no Brasil foi de 0,57%, semelhante a um outro estudo brasileiro que utilizou essa mesma base, mas em período diferente (0,52%). No entanto, essa estimativa de prevalência foi muito inferior aos dados hospitalares de outros países como na Inglaterra (3,2%), na Alemanha (4,78%) e 5,6%

nos EUA. São vários os motivos que podem explicar essas diferenças de taxas dos países desenvolvidos com a taxa do Brasil, como por exemplo, a diferença no conjunto dos códigos utilizados, a diferença da definição de EAM, e por características próprias dos profissionais de saúde desses países, por serem mais sensibilizados à identificação e ao correto registro do diagnóstico relacionado ao EAM, do que os profissionais brasileiros.

Os principais medicamentos envolvidos nos EAM associados ao óbito Hospitalar foram os antineoplásicos e imunomoduladores, causando principalmente distúrbios hepatobiliares ou cardíacos. As intoxicações medicamentosas e o abuso de medicamentos foram os EAM mais associadas com maior chance de morte. Os resultados desse estudo, reafirmam a importância dos dados administrativos hospitalares do SUS como uma robusta fonte de dados complementar para o campo da Farmacovigilância, possibilitando a identificação de fatores de riscos para o óbito e facilitando o monitoramento dos EAM no ambiente hospitalar.

Outro achado também importante nessa tese e que representa outro desafio do SINAF, é a necessidade de ampliação do campo de conhecimento da farmacovigilância, tanto pelos profissionais como pelos gestores do SINAF, para além dos clássicos temas abordados, como RAM e inefetividade terapêutica, e passem a dar, a devida importância ao monitoramento dos dados de intoxicações e o abuso de medicamentos, já que, foram esses dois tipos de EAM que mais estiveram associados à morte hospitalar no Brasil, nos últimos 10 anos.

Apesar do objetivo desse estudo não estar centrado no processo de descentralização das ações de farmacovigilância, seus resultados nos fazem refletir sobre seus possíveis impactos no monitoramento de medicamentos. Por exemplo, a pouca participação dos profissionais de saúde nas regiões norte e nordeste e a baixa taxa de notificação para essas regiões podem ter origem, em parte, pela fragilidade ou mesmo ausência, dos processos de descentralização das ações de VISA, como um todo, nestas regiões.

Embora as discussões sobre a descentralização das ações de VISA sejam desde 1992, foi somente em 2001 que essas discussões chegaram, de fato, ao SINAF, com a criação do CNMM. No entanto, mesmo com todo o movimento para descentralizar as ações, o SINAF permaneceu com uma estrutura centralizada, com algumas poucas exceções, como no Ceará, São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Bahia, estados que tradicionalmente já mantinham, desde o início dos anos 90, debates e produção científica sobre o monitoramento de segurança dos medicamentos.

Foi somente com a publicação da portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009, que institui o Sistema VIGIPOS, no âmbito do SNVS, como parte integrante do SUS, que foi

reiniciada as discussões da descentralização das ações de Farmacovigilância. Nessa portaria ficou estabelecido as ações de Vigipós no âmbito do SNVS, favorecendo um movimento de pactuação entre os entes federativos para assumir as responsabilidades e atividades de cada componente da Vigipós (Farmacovigilância, Hemovigilância, Tecnovigilância, Cosmetovigilância e vigilância dos Saneantes). Mesmo assim, esse processo de descentralização ficou muito aquém do desejável, com pouca adesão de estados e municípios, principalmente na área de Farmacovigilância.

Por outro lado, cresceu a descentralização das atividades de Tecnovigilância e Hemovigilância. Um dos motivos para o sucesso nessas áreas foi a adoção, por parte dos gerentes de áreas na Anvisa, de um planejamento efetivo, incluindo discussões participativas com gestores estaduais e municipais, elaboração de manuais técnicos-educacionais, que estimularam e encorajaram os gestores estaduais e municipais a assumirem essas ações. Enquanto isso, a GFARM priorizou o fortalecimento da Farmacovigilância na indústria farmacêutica nacional, o que resultou na publicação das boas práticas de Farmacovigilância destinada aos fabricantes de medicamentos (RDC 04/2009).

Atualmente, muitos países com longa experiência em monitorização de medicamentos estão cada vez mais descentralizando suas ações, e formando um sistema nacional mais descentralizado, com um centro nacional de apoio/referência para centros regionais ou locais, que trabalham com diferentes bases de dados, para melhor traçar o perfil farmacoepidemiológico local. Essa parece ser uma via favorável para que o SINAF venha aderir e assim aumentar a capilaridade de suas ações.

É certo, que o processo de descentralização das ações de saúde não é simples, principalmente os de farmacovigilância, que é um serviço recente, quando comparados aos outros programas do SUS, como o de combate a Hanseníase e a Tuberculose. A descentralização dessas ações, também é um processo eminentemente político, com variáveis políticas-institucionais que exercem grande poderes e que podem ser decisivas para o sucesso ou não das ações. Também a baixa capacidade de gestão da Farmacovigilância no nível local e o financiamento dessas ações representam grandiosas barreiras. É necessário recursos financeiros para contratação de pessoas, realizar capacitação em gestão de risco, criar centros estaduais de farmacovigilância e organizar toda a infraestrutura necessária para a identificação, manuseio e comunicação dos riscos. Portanto para que seja efetivado esse processo, é necessário que seja de forma regionalizada, com gestão compartilhada, entre os entes do SNVS.

Durante a primeira onda da pandemia da Covid-19, logo no início da discussão sobre o risco/benefício dos medicamentos que faziam parte do “Kit Covid”, foram avaliadas as

notificações enviadas entre março e agosto de 2020 através do novo Sistema de Notificação de EAM da ANVISA, o VigiMed. A pesquisa descreveu 631 RAM em 402 pacientes no período de 1º março de 2020 a 15 de agosto 2020. Os principais medicamentos suspeitos de causar as reações foram Hidroxicloroquina (59,5%), Azitromicina (9,8%) e Cloroquina (5,2%). As reações mais relatadas foram o prolongamento do intervalo QT (33,6%), diarreia (7,4%), prurido (6,5%) e a elevação das transaminases (6%). A maioria (56,4%) de todas as reações foram classificadas como graves. Após o tratamento das RAM, 62,3% foram recuperadas. Cerca de 87,2% das reações registraram onexo causal estabelecido como provável ou possível. Os homens e idosos acima de 65 anos tiveram maior chance de apresentar RAM grave, quando comparados aos demais casos notificados. A Hidroxicloroquina e Cloroquina foram os dois únicos medicamentos que estiveram estatisticamente associados à presença de RAM grave.

Outra oportunidade que também foi explorada nesse estudo, além de abordar o objetivo principal, foi a avaliação da usabilidade do novo sistema (VigiMed), frente a uma emergência mundial. Nessa avaliação foi constatado os mesmos velhos problemas persistentes no Notivisa, e que se repetiram no VigiMed, particularmente a subnotificação, com fortes desigualdades regionais quanto à qualidade (baixa completude e informações importantes ausentes), cobertura das notificações e complexidade no manuseio dos dados para avaliação.

Talvez essas dificuldades apresentadas, seja o reflexo da complexidade da ação de notificar um EAM em formulários padronizados nos sistemas de farmacovigilância. O grande número de campos de variáveis a ser preenchido, pode ser um fator que desestimula o notificante. Esta constatação nos faz pensar que a troca da tecnologia, pelo menos nesse primeiro momento, embora ajude, não é suficiente para a extinção desses problemas, sendo necessárias outras medidas, tais como a constante avaliação do formulário utilizado para captação de EAM, a capacitação de rotina ao uso do sistema e, o constante processo de motivação dos profissionais de saúde para o uso do sistema, na sua rotina de trabalho.

Com a adoção da nova legislação em Farmacovigilância que entrou em vigor desde 2012 na Europa, fez com que todos os DRM no mercado, passassem a registrar e notificar casos de suspeitas de EAM originário dos pacientes/consumidores dos seus medicamentos. No Brasil, desde 2009, as Boas Práticas de Farmacovigilância já determinava que os DRM encaminhassem para o SINAF as notificações graves recebidas em seus bancos de dados para o sistema de informação nacional de eventos adversos, no entanto, deixava fora as notificações de EAM não graves. Considerando a posição do mercado brasileiro de medicamentos no mundo, o alto consumo interno de medicamentos e as normas mandatórias de notificações, era

de se esperar um maior número de notificações de EAM originárias das indústrias de medicamentos no Notivisa.

Na Europa e nos EUA cada vez mais, os gestores dos sistemas de farmacovigilância estimulam os consumidores/pacientes a relatarem os PRM identificados. Após esses estímulos pela nova legislação de farmacovigilância europeia, a notificação de pacientes ao Eudravigilance triplicou. No Brasil, esses incentivos a notificação por parte dos consumidores ainda são tímidos. Considerando a alta capilaridade dos programas de saúde pública em todo o país, a política de acesso aos medicamentos que fazem parte dos programas de saúde pública, e a prática da automedicação no Brasil, assim como as notificações derivadas das indústrias farmacêuticas locais, também era de se esperar mais notificações de EAM no Notivisa derivadas de pacientes.

Um dos motivos para o desinteresse das notificações de EAM originadas de pacientes, é que por muito tempo essa fonte foi considerada como de qualidade duvidosa, com muitas informações importantes faltantes, ficando apenas acumulada no sistema, sem utilidade. Apesar de diversos estudos mostrarem a importância da notificação dos pacientes e o novo sistema VigiMed disponibilizar espaço para notificações de cidadãos, essa informação ainda é pobre e o SINAF continua com baixa participação de pacientes/consumidores de medicamentos.

Diante do alarmante cenário epidemiológico provocado pela pandemia da Covid-19, uma das pesquisas da tese teve grande repercussão na mídia, sendo alvo de um número relevante de reportagens, e abrolhou a oportunidade de debater em um fórum aberto, entre autores os resultados do estudo, o que resultou na publicação de duas cartas ao editor. Essas cartas aqueceram a discussão sobre o assunto tratado no artigo, e trouxe também, novos elementos importantes para ser discutido no contexto epidemiológico atual e contribuíram para a validação da pesquisa, que foram: a automedicação em tempo de pandemia da Covid-19 e a caracterização do perfil dos profissionais notificantes de EAM no Brasil.

Na primeira réplica foi abordado o alto consumo de medicamentos no Brasil durante a pandemia de COVID-19, motivado pelo “tratamento precoce” ou “kit-covid”. A prescrição e o uso desses medicamentos *off label* para tratar ou prevenir a COVID-19 recebeu contornos de grande credibilidade, quando esses “tratamentos” foram divulgados e o seu uso incentivado amplamente pelas mídias sociais de alguns profissionais médicos, gestores da saúde e até mesmo autoridades públicas, inclusive com amplas publicidades nas páginas oficiais da *Internet*, em todas as esferas de governo do Brasil.

De todo modo, ocorreu no Brasil uma avalanche de compartilhamento excessivo de informações não homogêneas e acuradas (infodemia), que trouxe medo e incertezas, e levou os brasileiros a uma corrida sem precedentes para os balcões das farmácias, fazendo com que as vendas dos medicamentos que, erroneamente, estavam sendo alardeados, como a cura ou prevenção da Covid-19, aumentassem de forma exponencial suas vendas. Em decorrência dessa panaceia, cresceu também as anomalias derivadas do consumo, como a automedicação e as reações adversas.

Nesse contexto, é claro que entender a automedicação como problema imputado somente aos consumidores desses medicamentos é um equívoco, já que existiram inúmeros profissionais de saúde e até mesmo o próprio MS, que estimularam o uso desses medicamentos. Com a enxurrada de “propagandas de Ouro”, o principal beneficiado foi a indústria farmacêutica, principalmente os fabricantes de Ivermectina, Hidroxicloroquina, Cloroquina e Azitromicina, que deveriam estar vibrando cada vez que ouvia o “barulho” ensurdecido de suas caixas registradoras.

Portanto, o consumo de medicamentos no período pandêmico foi diferente da prática habitual do consumo e da automedicação de rotina no nosso país, pois em tempos da Covid-19, entraram em cena outros atores de grande prestígio e de “notório saber”, que estimularam e até mesmo incentivaram a população a pressionar seus médicos para prescreverem esses medicamentos e assim aumentar o consumo desses medicamentos por prescrição e também pela automedicação, já que, com exceção da Azitromicina, os demais medicamentos poderiam ser adquiridos sem receitas médicas. Portanto, pode-se dizer que esse consumo e a automedicação estimulada, além dos condicionantes amplamente já estudados sobre essas questões, trouxe um novo e decisivo elemento, que foi a questão ideológica partidária.

A segunda carta às editoras de autoria do pesquisador Renato Ferreira-da-Silva, da unidade de Farmacovigilância do Porto, Infarmed (Portugal), trouxe uma discussão sobre o risco de eventos adversos dos medicamentos utilizados fora das indicações terapêuticas aprovadas pelas agências reguladoras (utilização *off-label*) contra a COVID-19, e ressalta a concordância de alguns resultados realizados com os dados do sistema português de Farmacovigilância com o sistema brasileiro.

Na publicação do pesquisador português um dado discordante com o sistema brasileiro e que chamou a atenção e motivou a escrita da réplica a esse documento, foi a informação de que a predominância dos notificadores de EAM no sistema de

Farmacovigilância português, é de médicos, enquanto no Brasil predomina as notificações feitas por farmacêuticos(as).

Para além dessas evidências, a carta de Ferreira Silva abriu um importante debate sobre o perfil do notificador de EAM, tema que ainda estava pouco explorado com a base oficial dos dados do SINAF. Para tanto, com esse objetivo, foi analisado uma década de registros das notificações de EAM no Notivisa (2009 a 2018) e foi constatado, que os farmacêuticos foram os principais participantes do SINAF, seguido pelos profissionais da enfermagem e da medicina. Apesar dos dentistas também prescreverem medicamentos, em especial antibióticos e analgésicos, classes de medicamentos com muitos registros de EAM, esses profissionais tiveram uma pífia participação no SINAF.

Também foi observado uma expressiva participação do profissional de ambiente hospitalar em detrimento ao profissional da atenção ambulatorial, o que permite supor que o SINAF seja mais sensível à RAM de medicamentos utilizados em ambiente hospitalar do que de medicamentos ambulatoriais. E esse acúmulo de notificadores hospitalares pode ser reflexo da política de educação sanitária que a área da farmacovigilância adotou, com os treinamentos voltados para a rede sentinela e a ausência de incentivos para a captação de notificadores da área ambulatorial, que se agravou com a extinção do programa farmácias sentinelas.

Finalizando, outro achado inovador foi a constatação das diferenças entre as notificações enviadas pelas diferentes categorias profissionais. Os enfermeiros(as) notificam mais erros de medicamentos e inefetividade terapêutica, enquanto os farmacêuticos e médicos notificam mais casos de intoxicações com medicamentos. Enquanto os dentistas, praticamente, concentraram as suas notificações em RAM. Os profissionais da medicina e os da odontologia notificaram mais os RAM graves, enquanto os da farmácia e de enfermagem, os RAM não graves. Esse perfil de notificação pode ser melhor entendido depois de avaliar bem os resultados do estudo de CAP, onde mostraram que pessoas que tem bom nível de CAP relatam todos os EAM, independente da gravidade. Concentrar os relatos somente em EAM graves, não é uma boa prática em farmacovigilância, pois mesmo o EAM não grave, dependendo de sua magnitude, poderá trazer problemas ao paciente e sobrecarregar o sistema de saúde.

Vale destacar ainda, como observação indireta do material dessa tese, a inexpressiva participação das notificações derivadas dos programas de saúde pública do SUS no SINAF. Sabe-se que o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CEAF) do SUS garante o acesso a medicamentos, imunobiológicos e demais insumos em saúde para tratamento de doenças de perfil endêmico, com impacto socioeconômico e outras consideradas como de caráter estratégico para a saúde pública do Brasil. A maioria dos programas de saúde

pública possuem dispensação direta de medicamentos ou vacinas para profilaxia, tratamento e controle das doenças, tornando um ambiente favorável para o acompanhamento farmacoterapêutico pelos farmacêuticos e assim identificar diversos problemas relacionados a medicamentos.

Do ponto de vista normativo, depois de apresentar todo o seu arcabouço legal ao longo da tese, podemos dizer que a Farmacovigilância brasileira está em igualdade com as maiores autoridades internacionais de regulação de medicamentos, no entanto, uma reflexão é necessário que seja feita: Qual o impacto das regulações e ações de Farmacovigilância na sociedade brasileira?

Ainda conhecemos muito pouco o impacto que essas regulações trouxeram para o país e as poucas experiências de avaliação existentes, mostraram resultados insatisfatórios, como o estudo efetuado por Sá (2019), onde na sua pesquisa constatou que 82,5% dos planos de Farmacovigilância enviados para Anvisa geraram exigências regulatórias, tendo como principal falha, a insuficiência das medidas de mitigação dos riscos para o controle ou eliminação desses riscos no mercado brasileiro. Esse estudo demonstrou que os DRM nacionais ainda precisam avançar, a fim de contribuir com melhor qualidade das ações de monitoramento do uso de medicamentos.

Portanto, considerando o panorama pandêmico atual, com grande utilização de medicamentos *off-label*, aumento da automedicação, aplicação maciça de doses de vacinas contra a Covid-19 e, que exigiu várias medidas regulatórias publicadas e, que demandou diversas ações em Farmacovigilância, é um excelente cenário para medir o impacto dessas ações e avaliar se a sociedade está recebendo ou não os benefícios na saúde pública, em troca dos seus impostos pagos.

Outro exercício em termos de avaliação do impacto das ações de farmacovigilância que pode ser feita, é avaliar como os padrões de prescrições podem ser afetados pelas comunicações de riscos ou medidas regulatórias derivadas das análises do SINAF, como exemplo, se os eventos adversos com o uso da Isotretinoína, com a Talidomida, com a Sibutramina ou mesmo a mudança das regras dos medicamentos controlados durante a Pandemia, teve impacto na prescrição desses medicamentos. E um dos importantes sistemas de informação de VISA, que pode ser utilizado para esse fim, é o Sistema de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC, que pode indicar mudanças no padrão de prescrição e consumo de medicamentos após a instauração de algumas medidas sanitárias.

Portanto, incluir dados de consumo de medicamentos nas avaliações do impacto das ações de farmacovigilância, realizando triangulações com os dados de notificações de EAM e

dados sobre os registros de saúde eletrônicos, favorece o ambiente para análises robustas e um melhor desempenho dos sistemas de Farmacovigilância. É interessante que novos estudos, incluam esses sistemas de dados de consumo, nas análises de monitoramento da segurança dos medicamentos.

A tese apresentou limitações importantes quanto à sua população e amostra. Nos artigos que utilizaram os dados obtidos do I inquérito nacional sobre farmacovigilância e notificações de EAM, podem ter ocorrido viés de seleção, uma vez que a amostra estudada, não atendeu a um processo probabilístico. Esse fato, pode ter superestimado a adequação de respostas, em comparação a uma situação em que os profissionais que não são tão sensíveis ao tema, tivessem participado. Erro de informação pode também ter ocorrido uma vez que os estudos utilizaram questionário autoaplicável sujeito a interpretações, por vezes não completamente acuradas.

Apesar do método de rastreabilidade de EAM com códigos da CID ser viável, rápida e eficiente, o uso desse método não está isento de limitações e os resultados devem ser interpretados com cautela, pois os diagnósticos contidos nos sistemas hospitalares podem ser imprecisos (COX et al., 2001; STAUSBERG; HASFORD, 2010), visto que esses registros têm a finalidade de atender às demandas administrativas-financeiras, podendo distorcer informações para outros usos (LESSA; BOCHNER, 2008). Cautela também deve ser tomada ao utilizar esses códigos sugeridos por publicações internacionais, pois é comum ocorrerem adaptações locais nos agrupamentos de CID, introduzindo variabilidade adicional na codificação e dificultando a sua interpretação em outros contextos (HOHL et al., 2014).

Nos estudos que utilizaram os dados do SIH/SUS estão representados somente os hospitais públicos e os conveniados ao SUS, ficando de fora os dados dos hospitais totalmente privados. Os diagnósticos contidos nos sistemas hospitalares podem ser imprecisos, visto que esses registros têm a finalidade de atender, prioritariamente, às demandas administrativo-financeiras, podendo distorcer informações para outros usos (COX et al., 2001; LESSA; BOCHNER, 2008). Além disso, a existência de um elevado percentual de óbitos com causas não definidas, informadas erroneamente ou incompletas contidas no SIM, reduz a qualidade dos dados mantidos pelo sistema de mortalidade e limita o alcance dos achados do presente estudo (MORAIS; COSTA, 2017).

Os resultados dos artigos que utilizaram os dados provenientes do sistema de vigilância espontânea (Notivisa e VigiMed), podem ter sido subestimados devido a subnotificação, que representa um grande problema para sistemas de monitoramento de EAM (DAVIES et al., 2009; HAZELL; SHAKIR, 2006) e nos artigos dessa tese identificamos

diversas evidências sobre esse problema. Além disso, as notificações de casos suspeitos de EAM podem apresentar um certo grau de incerteza devido a problemas da qualidade da informação, variabilidade local das instituições e profissionais notificantes, portanto, a probabilidade de que o EAM suspeito esteja relacionada ao fármaco não é a mesma em todos os casos e por fim, o aumento de notificações de casos suspeitos de EAM de alguns medicamentos pode ter sido influenciado pela pandemia da COVID-19; por estes motivos, interpretações de dados de efeito e, particularmente aqueles baseados em comparações entre medicamentos, podem ser enganosas.

Para além das limitações apresentadas, consideramos como a maior limitação deste estudo, a impossibilidade do acesso aos bancos de dados nominais dos pacientes envolvidos nos EAM do SIH e do SIM para a realização do cálculo mais preciso da taxa de subnotificação de EAM no Brasil. Sem o acesso as essas bases, foi impraticável a identificação dos casos comuns (duplicidades) notificados no Notivisa e registros do SIH e SIM.

Foram diversas tentativas para a obtenção desse acesso durante os anos de 2018 e 2019, inclusive com declarações institucionais, informando a importância desse acesso para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária que é um órgão ligado ao próprio Ministério da Saúde. Todas foram negadas, sem chance nenhuma do pesquisador expor, pessoalmente, os objetivos do estudo e a importância daquela informação para o SINAF. Mesmo a pesquisa, com tema considerado de relevância Institucional para ANVISA, dentro da linha de pesquisa Macroeixo I (Políticas, organização e gestão do sistema nacional de Vigilância Sanitária), com aprovação do comitê de ética do sistema CEP/CONEP, a diretoria do Departamento de Regulação, Avaliação e Controle – DERAC/MS e a Coordenação-Geral de Gestão dos Sistemas de Informações em Saúde-CGSI/DRAC/SAE/MS negaram o acesso a base de dados nominal, por entender que "não há previsão legal para liberação solicitados à luz da Lei no 12.527, de 18 de novembro de 2011".

Receber uma resposta nesse nível, de uma diretoria do Ministério da Saúde do Brasil, é como um soco no estômago do pesquisador, que acredita que os sistemas de informações em saúde têm como seu propósito maior, a transformação dos dados em informações para aqueles que planejam, financiam, proveem e avaliam os serviços de saúde no Brasil.

No entanto, apesar dessas limitações, os resultados da tese trouxeram para reflexão, diversas outras provocações que o sistema brasileiro de Farmacovigilância enfrenta diariamente e que muitos não são novas, apenas modificadas pelos avanços da ciência e tecnologia,

juntamente com expectativas sociais que hoje são mais exigentes, e que mudam a natureza desses desafios e a abordagem do campo para eles.

As diferenças regionais aqui explicitadas nos resultados, nos indicam que uma única abordagem utilizada para o Brasil continental, com tantas diferenças de recursos, culturas e de pessoas não será adequada para todas as regiões. Para concluir, ao longo desses quatro anos de pesquisas, a partir dos frutos apresentados nessa tese, é possível extrair contribuições que podem aperfeiçoar o monitoramento da segurança de medicamentos em nosso país, bem como gerar novos questionamentos para futuras pesquisas científicas. Portanto, podemos afirmar que os objetivos propostos foram alcançados, e baseado no amplo diagnóstico identificado nessa tese, refletimos sobre algumas recomendações para que o SINAF possa enfrentar seus desafios e abraçar novas oportunidades para proteger a saúde de todos os brasileiros.

## 9 RECOMENDAÇÕES

Os estudos que compõem essa tese nos permitiram identificar importantes limitações na vigilância de EAM no Brasil e refletir sobre estratégias para o seu enfrentamento. Baseado nessas reflexões, sugerimos recomendações a fim de fomentar o debate para o aprimoramento do Sistema de Farmacovigilância no país:

**• Aprimorar a formação e a educação permanente de profissionais de saúde, incluindo:**

○ Definir políticas de priorização – com exigências mínimas de conteúdo e carga horária – na formação no campo da farmacoepidemiologia, nos cursos de graduação da área da saúde e afins, nas universidades brasileiras, com o intuito de melhorar o nível de conhecimentos em Farmacovigilância dos profissionais de saúde e seu engajamento na identificação e notificação de EAM;

○ Definir políticas para a educação permanente para contínuo aprimoramento da prática no campo da Farmacovigilância, a fim de aperfeiçoar as atitudes e práticas nessa temática, e ampliar o engajamento ativo dos profissionais de saúde na identificação e notificação de EAM, incluindo:

• realizar cursos periódicos e descentralizados para o reconhecimento de doenças induzidas por medicamentos e notificações de EAM;

• realizar palestras para sensibilizar os profissionais de saúde sobre a importância da qualidade da informação em bancos de dados, principalmente para as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste;

• realizar cursos para uso dos grandes bancos de dados em saúde (tais como, o SIH, o SIM e o VigiMed) com fins de vigilância de EAM;

○ Manter um sistema de comunicação ativo e contínuo para motivar os profissionais de saúde a reportarem seus EAM;

○ Capacitar os agentes comunitários de saúde – ACS para a identificação e notificação às autoridades competentes, os casos de EAM identificados na comunidade. Esse esforço envolve, entre outras estratégias, a simplificação do processo de notificação e educação permanente para ampliar a participação de diferentes profissionais de saúde nas práticas de notificação dos EAM;

- Incentivar aos profissionais de saúde para integrar elementos de minimização de riscos de medicamentos em protocolos institucionais, diretrizes clínicas e programas de educação profissional.

- **Fomentar o engajamento ativo da população de usuários/comunidades de pacientes**

- Manter um sistema de comunicação ativo e contínuo para motivar aos pacientes e aos consumidores de medicamentos, a reportarem os EAM identificados;

- Aconselhar aos pacientes, usuários de medicamentos e cuidadores a tomar medidas para modificar seu comportamento em relação ao consumo de medicamentos sem orientação profissional e assim prevenir ou minimizar os EAM;

- Iniciativas para aumentar, entre os pacientes e usuários de fármacos, a conscientização e a confiança, de que suas notificações fortalecem a regulação de medicamentos.

- **Incorporar novas tecnologias ao processo de captação e análise dos EAM, incluindo:**

- Desenvolver métodos alternativos para identificação de EAM, como forma complementar aos tradicionais sistemas de notificações voluntárias, tais como adotar técnicas de mineração de dados automatizadas, tendo como fonte o banco de dados de notificação espontânea, o VigiMed, e outros sistemas de informação em saúde, tais como SIM, SIH, SIA, os dados procedimentos de alta complexidade (APAC), Sinan, e as informações das internações não financiadas pelo SUS, contidas no Sistema da Agência nacional de Saúde (ANS) denominado Comunicação de Internação Hospitalar e Ambulatorial (CIHA);

- Estimular o SNVS a realizar estudos de utilização de medicamentos, utilizando o banco de dados do Sistema de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC, e o sistema de acompanhamento de Mercado de Medicamentos (SAMMED);

- Fomentar o acompanhamento das discussões em fóruns de pacientes com doenças específicas baseado na Internet, no intuito de assimilar as informações sobre suspeitas de EAM, incluindo aquelas associadas ao uso de medicamentos com prescrições off-label e a automedicação;

- Estimular pesquisas e incorporações tecnológicas para tornar os sistemas de notificação menos complexos e mais amigáveis, tanto para a realização de notificações, por

exemplo, um módulo de notificações do VigiMed para telefones móveis em forma de aplicativos (apps), como tecnologias que facilitem a extração e análise dos dados no SINAF;

- Estimular os Hospitais brasileiros a realizar monitoramento em tempo real do uso de medicamentos, em registros de saúde eletrônicos, para identificar padrões inadequados de uso da terapia, detectar sinais e monitorar o comportamento da prescrição no ambiente hospitalar.

• **Fomentar a implementação de colaborações e parcerias intra e intersetoriais, tais como:**

- Aprimorar a integração e diálogo entre o SINAF com a prática clínica, a produção de fármacos, a investigação acadêmica e a gestão em saúde pública;

- Formar parcerias com a Indústria farmacêutica para fortalecer o compromisso de contribuir e compartilhar dados relevantes para gerar evidências necessárias para a avaliação do impacto das ações de Farmacovigilância;

- Implantar núcleos sentinelas de Farmacovigilância nos principais programas de saúde pública do SUS;

- Implementar rede de notificantes sentinelas de EAM ambulatoriais, incluindo farmácias, drogarias, clínicas de vacinações, entre outros;

- Fomentar a colaboração entre os centros de Farmacovigilância e a área da assistência farmacêutica, principalmente com os programas de armazenamento e distribuição de medicamentos para saúde pública com o objetivo de identificar precocemente os problemas relacionados a medicamentos (PRMs);

- Direcionar treinamentos sobre notificação de EAM aos hospitais públicos e privados que não fazem parte da rede sentinela, no intuito de captar mais notificações para o SINAF;

- Fomentar a formação de parcerias com dos CIM, CIT/CEATOX e das universidades da área da saúde com o objetivo de sensibilizar os profissionais na importância do monitoramento de segurança dos medicamentos.

- 

• **Criar estrutura física, gerencial e institucional a fim de viabilizar os sistemas de Farmacovigilância, tais como:**

- Reorientação dos recursos do SNVS para fortalecer a capacidade atual do SINAF para a proteção mais eficiente da saúde pública;

- Reiniciar de maneira efetiva a discussão da descentralização das ações de Farmacovigilância no Brasil, envolvendo todos os entes: município, estado, Distrito Federal (DF) e a União;
- Apoiar os estados, DF e municípios para o desenvolvimento de estruturas mínimas para o funcionamento adequado de unidades descentralizadas de Farmacovigilância;
- Empoderar os estados, DF e municípios para serem capazes de atuar na linha de frente da Farmacovigilância em um processo efetivo e descentralizado.

• **Aprimorar o processo de monitoramento e avaliação das ações de Farmacovigilância, incluindo:**

- Debater, pactuar e implementar políticas de monitoramento e avaliação de impacto das ações de Farmacovigilância no Brasil;
- Criar mecanismos estratégicos para distinguir os efeitos das medidas regulatórias de farmacovigilância nos resultados da saúde da população;
- Definir um conjunto de indicadores para o monitoramento dos processos e estimar os resultados atribuíveis às ações de Farmacovigilância na saúde pública;
- Criar estratégias políticas institucionais para um melhor acesso aos bancos de dados de saúde pública e métodos robustos que consigam facilitar a integração das informações contidas nesses bancos, construindo um tipo de “observatório de dados” para o SNVS.

• **Aperfeiçoar o processo de comunicação de risco com a sociedade, incluindo:**

- Cultivar a clareza de linguagem/terminologia nas comunicações de riscos;
- Manter a regularidade dos boletins de farmacovigilância e difundi-los para os notificantes SINAF, por meio de mala direta, a partir dos e-mails cadastrados no sistema, bem como enviar para as instituições colaboradoras e participantes do SINAF;
- Realizar uma pesquisa de opinião pública sobre Farmacovigilância, para compreender a eficácia dos métodos de comunicações e desenvolver novas ferramentas de comunicação, com avaliação da adequação da mensagem de risco e os materiais de comunicação;
- Explorar as mídias sociais como plataforma de educação em farmacovigilância;
- Criar ou adaptar ferramentas para comunicação de risco-benefício regulatório com o objetivo de compartilhar informações, mudar crenças ou comportamentos em relação aos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

**A epidemia de meningite que a ditadura militar no Brasil tentou esconder da população – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo** A epidemia de meningite que a ditadura militar no Brasil tentou esconder da população – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. [s.d.]. Disponível em: <https://femsantacasasp.edu.br/a-epidemia-de-meningite-que-a-ditadura-militar-no-brasil-tentou-esconder-da-populacao/>. Acesso em: 30 dez. 2020.

**A regra da Anvisa que prolonga o sofrimento de mulheres | Atualidade | EL PAÍS Brasil.** [s.d.]. Disponível em: <https://brasil.elpais.com/brasil/2020-02-22/restricao-da-anvisa-impede-acesso-a-tratamento-recomendado-internacionalmente-para-saude-da-mulher.html>. Acesso em: 13 dez. 2021.

**A Revolta da Vacina.** [s.d.]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/revolta-da-vacina-2>. Acesso em: 28 dez. 2020.

ABDALLA, Marcela Campos Esqueff; DE CASTILHO, Selma Rodrigues. Analysis of drug advertising targeted to health professionals. **Revista de Direito Sanitário**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 101–120, 2017. DOI: 10.11606/issn.2316-9044.v18i1p101-120.

ABU FARHA, Rana; ABU HAMMOUR, Khawla; RIZIK, Mai; ALJANABI, Rand; ALSAKRAN, Lina. Effect of educational intervention on healthcare providers knowledge and perception towards pharmacovigilance: A tertiary teaching hospital experience. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S. l.], v. 26, n. 5, 2018. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.03.002.

**Adverse Event Reporting for Medical Devices Under Emergency Use Authorization (EUA) or Discussed in COVID-19-Related Guidance Documents | FDA.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/adverse-event-reporting-medical-devices-under-emergency-use-authorization-eua-or-discussed-covid-19>. Acesso em: 15 dez. 2020.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). **Buenas prácticas del sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf>.

**Agenda regulatória — Português (Brasil).** [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria>. Acesso em: 23 dez. 2021.

AGOSTINHO, Marcia; MOTA, Liliana. Percepção dos profissionais de saúde das limitações à notificação do erro / evento adverso. [S. l.], p. 99–106, 2018.

**AGU aponta erros em aplicação de 58 mil doses de vacina em crianças e adolescentes | CNN Brasil.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/agu-aponta-erros-em-aplicacao-de-mais-de-50-mil-doses-de-vacina-em-criancas/>. Acesso em: 21 jan. 2022.

AITH, Fernando; DALLARI, Sueli Gandolfi. **GVP-Regulação de medicamentos no mundo globalizado.** [s.l: s.n.].

ALENCAR, Tatiane de Oliveira Silva. **A reforma Sanitária Brasileira e a questão medicamentos/assistencia farmacêutica.** 2016. Universidade Federal da Bahia, [S. l.], 2016.

ALGHAMDI, Eman A.; ALBALAWI, Omar M.; ALSHAMMARI, Thamir M. Health

outcomes and policy in pharmacy curricula among Arab countries: An evaluation of 191 academic institutions. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S. l.], v. 29, n. 8, p. 799–806, 2021. DOI: 10.1016/j.jsps.2021.06.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.06.001>.

ALHARTHI, Abdulkhaliq; KROTOV, Vlad; BOWMAN, Michael. Addressing barriers to big data. **Business Horizons**, [S. l.], v. 60, n. 3, p. 285–292, 2017. DOI: 10.1016/j.bushor.2017.01.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bushor.2017.01.002>.

ALJEBAB, F.; CHOONARA, I.; CONROY, S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 12, n. 1, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0170259.

ALMEIDA, Marcia Furquim De; ALENCAR, Gizelton Pereira. Informações em saúde: Necessidade de introdução de mecanismos de gerenciamento dos sistemas. **Informe Epidemiológico do Sus**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 241–249, 2000. DOI: 10.5123/s0104-16732000000400003.

ALSHAKKA, Mohammed; BAHATTAB, Owsan A.; ALI, Heyam; OTHMAN, Gamil; ANSARI, Mukhtar; SHANKAR, Pathiyil Ravi; IBRAHIM, Mohamed Izham Mohamed. Comparison of the Knowledge and Perception of Pharmacovigilance Among Pharmacy, Dental and Medical Students in Aden-Yemen. **Journal of Pharmacy Practice and Community Medicine**, [S. l.], v. 3, n. 4, p. 254–261, 2017. DOI: 10.5530/jppcm.2017.4.68.

ALVES, Adirley Machado; KALLAS FILHO, Elias. Recall De Medicamentos. **Revista de Direito Sanitário**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. 157, 2017. DOI: 10.11606/issn.2316-9044.v18i2p157-174.

ALVES, Michelle de Fatima Tavares; CARVALHO, Denise Siqueira De; ALBUQUERQUE, Guilherme Souza Cavalcanti De. Motivos para a não notificação de incidentes de segurança do paciente por profissionais de saúde: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 24, n. 8, p. 2895–2908, 2019. DOI: 10.1590/1413-81232018248.23912017.

ANDERSON, Claire; KRASKA, Janet; MURPHY, Elizabeth; AVERY, Anthony. The importance of direct patient reporting of suspected adverse drug reactions: A patient perspective. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 72, n. 5, p. 806–822, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03990.x.

ANTENOR, Samuel. **Diferentes tecnologias garantem segurança e eficácia das vacinas contra Covid-19 - Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/233-diferentes-tecnologias-garantem-seguranca-e-eficacia-das-vacinas-contracovid-19>. Acesso em: 3 nov. 2021.

**Aplicativo TrateCov retirado do ar pelo Ministério da Saúde após pedido do CFM - Portal CRM-PR**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.crmpr.org.br/Aplicativo-TrateCov-retirado-do-ar-pelo-Ministerio-da-Saude-apos-pedido-do-CFM-11-55647.shtml>. Acesso em: 24 fev. 2021.

ARRAIS, P. S. Pharmacovigilance in Brazil. The role of the commission established under ruling No. 40 (May 9, 1995) of the Health Surveillance Secretariat, Brazilian Ministry of Health. **Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 205–206, 1999. DOI: 10.1590/s0102-311x1999000100022.

**Associação Médicos pela Vida faz manifesto sobre Tratamento Precoce - HOSPITAIS**

**BRASIL.** [s.d.]. Disponível em: <https://portalhospitaisbrasil.com.br/associacao-medicos-pela-vida-faz-manifesto-sobre-tratamento-precoce/>. Acesso em: 28 fev. 2021.

ATIKEN M, Gorokhovich L. **Advancing the responsible Applying levers for changeIMS Institute for Healthcare Informatics.** [s.l: s.n.].

AUGUSTO, Ricardo; SANTOS, Dos. XXVII Simposio Nacional de História: Conhecimento histórico e diálogo social. *In: POLÍTICAS DE SAÚDE , CONDIÇÕES DE VIDA E REPRESSÃO NO GOVERNO DUTRA.* 2013, Natal - RN. **Anais [...].** Natal - RN p. 1–13.

AVONG, Yohanna Kambai et al. Addressing the under-reporting of adverse drug reactions in public health programs controlling HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria: A prospective cohort study. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 8, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0200810.

AVORN, Jerry. **Two Centuries of Assessing Drug Risks***New England Journal of Medicine*, 2012. DOI: 10.1056/nejmp1206652.

BAEHR, Avi; PEÑA, Juliet C.; HU, Dale J. Racial and Ethnic Disparities in Adverse Drug Events: A Systematic Review of the Literature. **Journal of racial and ethnic health disparities**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 527–536, 2015. DOI: 10.1007/s40615-015-0101-3.

BAHIA/SECRETARIA DA SAUDE/DIRETORIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA E AMBIENTAL. **Divisa relatório de gestão 2006.** [s.l: s.n.].

BALBINO, Evelin E.; DIAS, Murilo F. Farmacovigilância: Um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 992–1000, 2010. DOI: 10.1590/S0102-695X2010005000031. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-695X201000600027&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X201000600027&lng=pt&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 19 dez. 2018.

BALDONI, André. a Farmacoepidemiologia No Brasil: Estado Da Arte Da Produção Científica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 78–88, 2011. DOI: 10.5892/ruvrv.91.7888.

**Banco de Legislações em Saúde do RJ - Banco de Legislações em Saúde do RJ - RESOLUÇÃO SES Nº 2697 DE 28 DE MARÇO DE 2005.** [s.d.]. Disponível em: <http://www.legislacaodesaude.rj.gov.br/cat-reolucoes/7066-resolucao-ses-n-2697-de-28-de-marco-de-2005.html>. Acesso em: 17 dez. 2021.

BANOVAC, Marin; CANDORE, Gianmario; SLATTERY, Jim; HOUÏEZ, Francois; HAERRY, David; GENOV, Georgy; ARLETT, Peter. Patient Reporting in the EU: Analysis of EudraVigilance Data. **Drug Safety**, [S. l.], v. 40, n. 7, p. 629–645, 2017. DOI: 10.1007/s40264-017-0534-1.

BARRETO, MARIANA; MONTAGNA, Erik. a Influência Da Formação Acadêmica No Conhecimento Do Farmacêutico Acerca Da Farmacovigilância E No Papel Que Ele Desenvolve Na Sociedade. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 2, n. abril-junho, 2014.

BARRETO, Gabriela Gueri; SIMÕES, M. J. S. Fatores relacionados à adesão das drogarias e farmácias de Tatuí-SP no projeto “Farmácias Notificadoras”. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 59–68, 2008.

BARROS, José Augusto Cabral De. **Políticas Farmacêuticas : A serviço dos interesses da Saúde?** Brasilia-DF: UNESCO, 2004.

BARROS, José Augusto C. Pensando o processo saúde doença: a que responde o modelo biomédico? **Saúde e Sociedade**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 67–84, 2002. DOI: 10.1590/s0104-12902002000100008.

BARSI, MAYSA M. S.; BORJA, Amélia. **A importância da Farmacovigilância e os desafios de sua implementação no Brasil**. [s.l.: s.n.].

BATES, David W.; EVANS, R. Scott; MURFF, Harvey; STETSON, Peter D.; PIZZIFFERRI, Lisa; HRIPCSAK, George. **Detecting adverse events using information technology** *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2003. DOI: 10.1197/jamia.M1074.

BECKMANN, Jürgen et al. Teaching Pharmacovigilance: the WHO-ISoP Core Elements of a Comprehensive Modular Curriculum. **Drug Safety**, [S. l.], v. 37, n. 10, p. 743–759, 2014. DOI: 10.1007/s40264-014-0216-1.

BELL, Susan E.; FIGERT, Anne E. Medicalization and pharmaceuticalization at the intersections: Looking backward, sideways and forward. **Social Science and Medicine**, [S. l.], v. 75, n. 5, p. 775–783, 2012. DOI: 10.1016/j.socscimed.2012.04.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.04.002>.

BELLO, Shaibu; UMAR, Muhammad. Knowledge and attitudes of physicians relating to reporting of adverse drug reactions in Sokoto, north-western Nigeria. **Annals of African Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 13–18, 2011. DOI: 10.4103/1596-3519.76563.

BENINGER, Paul. Influence of COVID-19 on the Pharmacovigilance Workforce of the Future. **Clinical Therapeutics**, [S. l.], v. 43, n. 2, p. 369–371, 2021. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.019.

BERMUDEZ, Jorge Antonio Zepeda; ESHER, Angela; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa; DE VASCONCELOS, Daniela Moulin Maciel; CHAVES, Gabriela Costa; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; DA SILVA, Rondineli Mendes; LUIZA, Vera Lucia. Pharmaceutical services and comprehensiveness 30 years after the advent of Brazil's unified health system. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 23, n. 6, p. 1937–1951, 2018. DOI: 10.1590/1413-81232018236.09022018.

BERTOLDI, Andréa Dâmaso; PIZZOL, Tatiane da Silva Dal; RAMOS, Luiz Roberto; MENGUE, Sotero Serrate; LUIZA, Vera Lucia; TAVARES, Noemia Urruth Leão; FARIAS, Maren Rocha; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; ARRAIS, Paulo Sergio Dourado. Sociodemographic profile of medicines users in Brazil: Results from the 2014 PNAUM survey. **Revista de Saude Publica**, [S. l.], v. 50, n. suppl 2, 2016. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006119. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102016000300310&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300310&lng=en&tlng=en).

BLANK, Dionis Mauri Penning; BRAUNER, Maria Claudia Crespo. Medicalização Da Saúde : Biomercado , Justiça E Responsabilidade Social. **Juris**, [S. l.], v. 14, p. 7–24, 2009.

**Bolsonaro insiste em “tratamento precoce” contra Covid-19 mesmo sem comprovação; não há medicamentos para prevenir a doença, mostram estudos | Coronavírus | G1**. [s.d.]. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2021/01/15/bolsonaro-insiste-em-tratamento-precoce-sem-comprovacao-contra-a-covid-estudos-mostram-que-nao-ha-prevencao-contra-a-doenca-com-ajuda-de-medicamentos.ghtml>. Acesso em: 25 fev. 2021.

BORBA, Mayla Gabriela Silva et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. **JAMA network open**, [S. l.], v. 3, n. 4, p. e208857, 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.

BORG, John Joseph; TANTI, Amy; KOUVELAS, Dimitrios; LUNGU, Calin; PIROZYNSKI, Michal; SERRACINO-INGLOTT, Anthony; AISLAITNER, George. **European Union pharmacovigilance capabilities: Potential for the new legislation** **Therapeutic Advances in Drug Safety**, 2015. DOI: 10.1177/2042098615591802.

BOTELHO, Stephanie Ferreira; REIS, Adriano Max Moreira. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 20, n. 12, p. 3897–3905, 2015. DOI: 10.1590/1413-812320152012.16442014.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIAS, Tecnologia e Insumos estratégicos. **Ação : Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**. [s.l: s.n.].

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada-RDC n.º 406, de 22 de julho 2020- Boas Práticas de Farmacovigilância para detentores de medicamentos de uso humano no Brasil. Brasília-DF, 2020. p. 12.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim de Farmacovigilância n.º 02- RDC nº 04 de 2009: Um panorama da legislação brasileira de farmacovigilância**. Brasília-DF.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **O que é Farmacovigilância?** 2018. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/saiba-mais>. Acesso em: 17 dez. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Planos de trabalho da Unidade de Farmacovigilância: 2003-2004.ppt**, 2003. Disponível em: [https://www.anvisa.gov.br/servicosade/hsentinelafarmacovigilancia\\_murilo.ppt](https://www.anvisa.gov.br/servicosade/hsentinelafarmacovigilancia_murilo.ppt).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Hemovigilância: manual técnico para investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/404938/Manual+técnico+de+Hemovigilância+-+Investigação+das+reações+transfusionais+imediatas+e+tardias+não+infecciosas/01e2c5fe-9f84-44fc-8832-075ffe76bc33>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. GERÊNCIA DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA. **POP-GGFIS-030 v. 4.2 - Solicitação de Certificação Internacional de Boas Práticas de Fabricação.pdf**, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. GERÊNCIA DE MONITORAMENTO E FISCALIZAÇÃO DE PROPAGANDA, PUBLICIDADE, Promoção e Informação de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária. **Estudo comparado : regulamentação da propaganda de medicamentos**. Brasília-DF.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria n.º 6, de 29 de janeiro de 1999. Aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS n.º 344 de 12 de maio de 1998 que instituiu o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. 1999. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/PRT\\_6\\_1999\\_COMP.pdf/40f3bcb6-](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/PRT_6_1999_COMP.pdf/40f3bcb6-)

29a0-4b71-986c-c88c8eb18e23.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Programação Integrada para Formação e Aperfeiçoamento Profissional do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária-Capacita-VISA.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/capacita-visa>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boletim de farmacovigilância n.º 13: Alertas de Farmacovigilância a partir da detecção de sinais** Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Anvisa, , 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC Nº 560, de 30 de agosto de 2021. Seção agosto, p. 1–23.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL E VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Compilado de Procedimentos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.** [s.l: s.n.].

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL E VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós Autorização de Uso Emergencial.** Brasília-DF.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota Informativa nº17/2020- SE/GAB/SE/MS - Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. **Coronavírus - COVID-19, [S. l.],** p. 36, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informe SNVS/Anvisa/UFARM nº 2, de 7 de maio de 2004 - Anvisa.** [s.d.]. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=402768&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=33868&\\_101\\_urlTitle=informe-snvs-anvisa-ufarm-n-2-de-7-de-maio-de-2004&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_3\\_advancedSearch%3Dfalse%26\\_3\\_groupId%3D0%26\\_3\\_keywords%3Dpublicada%2BOrienta%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bde%2BServi%25C3%25A7o%26\\_3\\_assetCategoryIds%3D34573%26\\_3\\_delta%3D20%26\\_3\\_resetCur%3Dfalse%26\\_3\\_cur%3D1%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\\_3\\_format%3D%26\\_3\\_andOperator%3Dtrue%26\\_3\\_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=402768&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=informe-snvs-anvisa-ufarm-n-2-de-7-de-maio-de-2004&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dpublicada%2BOrienta%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bde%2BServi%25C3%25A7o%26_3_assetCategoryIds%3D34573%26_3_delta%3D20%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true). Acesso em: 23 dez. 2021.

BRASIL/ATOS DO PODER EXECUTIVO. DECRETO Nº 10.411, DE 30 DE JUNHO DE 2020. p. 10–15.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Asis - Análise de Situação de Saúde Asis.** [s.l: s.n.]. v. 1 Disponível em: [www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs).

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/280268/details/normal?q=decreto-lei+22%2F2011>.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA/DIRETORIA COLEGIADA. RESOLUÇÃO - RDC N° 50, DE 25 DE SETEMBRO DE 20142014. p. 7.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA/DIRETORIA COLEGIADA. RESOLUÇÃO - RDC N° 98, DE 1° DE AGOSTO DE 20162016. p. 1–5.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA/GERENCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS. **Parecer público de avaliação do medicamento – aprovação da Vacina Comirnaty.** [s.l.: s.n.].

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA/SECRETARIA EXECUTIVA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS|SCMED. **Anuário Estatístico do Mercado farmacêutico.** Brasília-DF.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa -Serviços de Saúde- Rede Sentinela.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinela/historico.htm>. Acesso em: 17 dez. 2020a.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa proíbe no Brasil venda do Avandia, remédio para controlar diabetes - Jornal O Globo.** [s.d.]. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/saude/anvisa-proibe-no-brasil-venda-do-avandia-remedio-para-controlar-diabetes-2945901>. Acesso em: 8 dez. 2021b.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa apresenta harmonização do Brasil ao ICH — Português (Brasil).** [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich>. Acesso em: 9 dez. 2021c.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa lança programa de monitoramento de nitrosaminas - Notícias - Anvisa.** [s.d.]. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/noticias?p\\_p\\_id=101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU&p\\_p\\_col\\_id=column-2&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_groupId=219201&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_urlTitle=anvisa-lanca-programa-de-monitoramento-de-nitrosaminas&\\_1](http://antigo.anvisa.gov.br/noticias?p_p_id=101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_groupId=219201&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_urlTitle=anvisa-lanca-programa-de-monitoramento-de-nitrosaminas&_1). Acesso em: 20 dez. 2020d.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa é aprovada para Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S — Português (Brasil).** [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmaceutica-2013-pic-s>. Acesso em: 9 dez. 2021e.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC n.º 200, de 12 de julho de 2002.** [s.d.]. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0200\\_12\\_07\\_2002.html](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0200_12_07_2002.html). Acesso em: 18 dez. 2021f.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa cria Comitê de Descentralização - Anvisa.** [s.d.]. Disponível em:

[http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=2661704&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=2](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2661704&_101_type=content&_101_groupId=2). Acesso em: 23 dez. 2021g.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria GM/MS Nº 3.466, de 9 de dezembro de 2021 - DOU - Imprensa Nacional**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.466-de-9-de-dezembro-de-2021-367484448>. Acesso em: 20 dez. 2021h.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa aprova vacina da Pfizer contra Covid para crianças de 5 a 11 anos — Português (Brasil)**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-contracovid-para-criancas-de-5-a-11-anos>. Acesso em: 17 jan. 2022i.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa diz que governo deve ajudar no monitoramento de efeitos adversos das vacinas**. [s.d.]. Disponível em: [https://cultura.uol.com.br/noticias/45520\\_anvisa-diz-que-governo-deve-ajudar-no-monitoramento-de-efeitos-adversos-das-vacinas.html](https://cultura.uol.com.br/noticias/45520_anvisa-diz-que-governo-deve-ajudar-no-monitoramento-de-efeitos-adversos-das-vacinas.html). Acesso em: 18 jan. 2022j.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução-RDC Nº 298, de 6 de novembro de 2002 Ministério da Saúde, 2002**. Disponível em: [https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0298\\_06\\_11\\_2002.html](https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0298_06_11_2002.html). Acesso em: 23 dez. 2021.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Relatório de Gestão do COPRH 2000 a 2002**. Brasília-DF.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Subsídios para a consolidação dos centros colaboradores em vigilância sanitária: Proposta preliminar**. Brasília-DF.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO - RDC Nº 233, DE 17 DE AGOSTO DE 2005** 2005. p. 20.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Plano Diretor De Vigilância Sanitária**. Brasília-DF/Brasil. v. 1

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual do Usuário Versão 7 NOTIVISA - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Módulo de Notificação**. [s.l: s.n.].

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO Nº 4, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2009**. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. 2009. p. 5.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa atualiza regulamentação de medicamentos fitoterápicos. Pharmacia Brasileira, [S. l.], n. março/abril, p. 49–50, 2010.**

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Avaliação de Eficácia e Segurança dos medicamentos Inibidores do Apetite **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2011. p. 86.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boletim de Farmacovigilância n.º 03: Farmacovigilância da Anvisa responde dúvidas mais frequentes**. [s.l: s.n.].

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 60, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014. p. 20.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 17, DE 06 DE MAIO DE 2015. 2015a. p. 10.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Ciclo de Debates em Vigilância Sanitária: desafios e tendências. De qual Vigilância Sanitária a sociedade precisa?** [s.l: s.n.].

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boletim de Farmacovigilância nº 6: Atualização das normas sanitárias de Farmacovigilância para os Detentores de Registro de Medicamentos**. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigilância+nº+06/33f0afc5-f188-4bef-9378-14c6a9c6f624>.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa - IN n.º 63, de 22 de julho 2020. Dispões sobre o relatório periódico de avaliação benefício-risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasil, 2020b. p. 6.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boletim de Farmacovigilância n.º 10: Farmacovigilância Ativa** **Boletim de Farmacovigilância**. [s.l: s.n.].

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Notificação de Evento Adverso e Queixa Técnica (COVID-19) - RDC 356/2020 e RDC 379/2020**. 2020d. Disponível em:

<https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/114757?lang=pt-BR>. Acesso em: 15 dez. 2020.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 475, DE 10 DE MARÇO DE 2021 **Diário Oficial da União**, 2021. Seção 1, p. 1.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/DATASUS. **DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)**. 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/vigilancia-em-saude-svs/sistemas-de-informacao/sistema-de-informacoes-sobre-mortalidade-sim>. Acesso em: 31 out. 2021.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente / Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br>.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/GABINETE DO MINISTRO. PORTARIA Nº 1.271, DE 6 DE JUNHO DE 2014. p. 16–18.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, Inovação e Insumos Estratégicos. **Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos : princípios, organização, prática e trabalho em redes para promoção do Uso Racional de Medicamentos.** [s.l: s.n.]. v. 1

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE CIÊNCIA, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **O ensino e as pesquisas da atenção farmacêutica no âmbito do sus.** [s.l: s.n.].

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim epidemiológico especial Coronavírus - N52Ministerio da Saude.** [s.l: s.n.]. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/05/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_52\\_final2.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/05/boletim_epidemiologico_covid_52_final2.pdf).

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n.º 1.324, de 27 de Novembro de 2014. Estabelece conceitos de diagnóstico principal e secundário utilizados no Programa de Apoio à Entrada de Dados das Autorizações de Internação Hospitalar (SISAIH01). **Diário da República, 1.ª série — N.º 96 de 18 de maio de 2018**, 2018. p. 2211–2212. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt1324\\_27\\_11\\_2014.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt1324_27_11_2014.html). Acesso em: 18 jun. 2021.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde.** [s.l: s.n.]. v. 1

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br>.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Farmacovigilância SICLOM Operacional do Dolutegravir**, 2019.

BRASIL. **Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil**, 1929.

BRASIL. **Portaria n.529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP).** **Diário Oficial da União** Brasília-DF, 2013. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1994/prt1565\\_26\\_08\\_1994.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1994/prt1565_26_08_1994.html). Acesso em: 3 jan. 2021.

**Brasil anuncia doação de vacinas contra COVID-19 a outros países por meio do mecanismo COVAX - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/20-12-2021-brasil-anuncia-doacao-vacinas-contracovid-19-outros-paises-por-meio-do>. Acesso em: 17 jan. 2022.

BREWSTER, Wendy; GIBBS, Trevor; LACROIX, Karol; MURRAY, Alison; TYDEMAN, Michael; ALMENOFF, June. Evolving Paradigms in Pharmacovigilance. **Current Drug Safety**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 127–134, 2008. DOI: 10.2174/157488606776930599.

BRITO, Rodrigo Lino D. E. Das Ações De Vigilância Sanitária No Brasil : Do Debate Sobre O Repasse De Recursos Ao Compromisso Com a. **Health (San Francisco)**, [S. l.], 2007.

BUDNITZ, Daniel S.; LOVEGROVE, Maribeth C.; SHEHAB, Nadine; RICHARDS, Chesley L. Emergency Hospitalization for Adverse Drug Events in Older Americans. **Survey of Anesthesiology**, [S. l.], 2012. DOI: 10.1097/01.sa.0000412401.21757.36.

BURROUGHS, Valentine J.; MAXEY, Randall W.; LEVY, Richard A. Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. **Journal of the National Medical Association**, [S. l.], v. 94, n. 10 Suppl, p. 1–26, 2002.

BUSS, Paulo Marchiori (Org. .. **Medicamentos no Brasil: inovação e acesso. Organizado por Paulo Marchiori Buss, José da Rocha Carneiro e Carmen Phang Romero Casas**. [s.l.: s.n.].

CALLAGHAN, Christian William. Critical perspectives on international pharmaceutical innovation: Malthus, Foucault and resistance. **Critical Perspectives on International Business**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 68–86, 2019. DOI: 10.1108/cpoib-11-2017-0078.

**Câmara Técnica de Pesquisa - Anvisa**. [s.d.]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/camara-tecnica-de-pesquisa>. Acesso em: 10 fev. 2022.

CAMARGO JR., Kenneth Rochel De. Medicalização, farmacologização e imperialismo sanitário. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 844–846, 2013. DOI: 10.1590/s0102-311x2013000900002.

**Capacita-visa - Anvisa**. [s.d.]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/capacita-visa>. Acesso em: 23 dez. 2021.

CAPUCHO, Helaine. Webinar: Farmacovigilância e a COVID-19- monitoramento de medicamentos na Pandemia. *In*: 2021, Brasília-DF. **Anais [...]**. Brasília-DF p. 49. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/medicamentos/arquivos/webinar-webinar-farmacovigilancia-e-covid-19-monitoramento-de-medicamentos-na-pandemia-20-05-2021.pdf>.

CASTILHO, Lia S.; PAIXÃO, Helena H.; PERINI, Edson. Prescrição de medicamentos de uso sistêmico por cirurgiões-dentistas, Clínicos gerais. **Revista de Saude Publica**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 287–294, 1999.

CASTRO, Claudia Garcia Serpa Osorio De. **Estudos de Utilização de Medicamentos: noções básicas**. 1ª Reimpre ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. DOI: 10.7476/9788575412657. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/zq6vb>.

CASTRO, Lia Lusitana Cardozo De. Farmacoepidemiologia no Brasil : evolução e perspectivas. **Ciencias & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 4(2):, p. 405–410, 1999.

CASTRO, Lia Lusitana Cardozo De. A utilização da epidemiologia na regulação sanitária dos medicamentos. *In*: COSTA, EDINÁ ALVES, Org (org.). **Vigilancia sanitária: temas para debate**. Salvador: EDUFBA, 2009. p. 131–152.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Unintentional and undetermined poisoning deaths--11 states, 1990-2001. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, [S. l.], v. 53(11), p. 233–8, 2004.

**Centro de Informação sobre Medicamentos / O que é**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.crf-pr.org.br/pagina/visualizar/52>. Acesso em: 7 dez. 2021.

CERQUEIRA, Daniel R. C. et al. **Uma Análise da Base de Dados do Sistema de Informação Hospitalar entre 2001 e 2018**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: [http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/191015\\_Uma\\_analise\\_da\\_base\\_de\\_dados\\_do\\_sistema\\_de\\_informacao.pdf](http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/191015_Uma_analise_da_base_de_dados_do_sistema_de_informacao.pdf) <http://www.ipea.gov.br>.

CHALHOUB, Sidney. **Cidade Febril-Cortiços e epidemias na Corte Imperial**. São Paulo:

Companhia das Letras, 1996.

CHANDLER, Rebecca E. Optimizing safety surveillance for COVID-19 vaccines. **Nature Reviews Immunology**, [S. l.], v. 20, n. 8, p. 451–452, 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0372-8. Disponível em: <https://www.vaccineconfidence.org/>.

CHANDLER, Rebecca E.; MCCARTHY, Deirdre; DELUMEAU, Jean Christophe; HARRISON-WOOLRYCH, Mira. The Role of Pharmacovigilance and ISoP During the Global COVID-19 Pandemic. **Drug Safety**, [S. l.], v. 43, n. 6, p. 511–512, 2020. DOI: 10.1007/s40264-020-00941-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00941-4>.

CHIAVEGATTO FILHO, Alexandre Dias Porto. Uso de big data em saúde no Brasil: perspectivas para um futuro próximo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 325–332, 2015. DOI: 10.5123/s1679-49742015000200015.

CLARK, Jocalyn. Medicalization of global health 1: Has the global health agenda become too medicalized? **Global Health Action**, [S. l.], v. 7, n. SUPP.1, p. 1–6, 2014. DOI: 10.3402/gha.v7.23998.

CLOATRE, Emilie; PICKERSGILL, Martyn. International law, public health, and the meanings of pharmaceuticalization. **New Genetics and Society**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 434–449, 2014. DOI: 10.1080/14636778.2014.951994. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/14636778.2014.951994>.

COELHO, Helena Lutécia L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Cad. saúde Pública**, [S. l.], v. 14(4), p. 871–875, 1998.

COÊLHO, Helena Lutécia; TEIXEIRA, Ana Cláudia; DE FÁTIMA CRUZ, Maria; GONZAGA, Sandra Luzia; ARRAIS, Paulo Sérgio; LUCHINI, Laura; LA VECCHIA, Carlo; TOGNONI, Gianni. Misoprostol: The experience of women in Fortaleza, Brazil. **Contraception**, [S. l.], v. 49, n. 2, p. 101–110, 1994. DOI: 10.1016/0010-7824(94)90084-1.

**Coffito participa do lançamento de sistema sobre produtos para a Saúde**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.coffito.gov.br/nsite/?p=745>. Acesso em: 25 jan. 2022.

COMISSÃO EUROPEIA. Directiva 2010/84/UE. **Jornal Oficial da União Europeia**, [S. l.], v. L 348/74, p. 74–99, 2010. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf).

**Como o regime militar reagiu à crise de meningite nos anos 1970 | Nexo Jornal**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.nexojornal.com.br/expresso/2020/04/26/Como-o-regime-militar-reagiu-à-crise-de-meningite-nos-anos-1970>. Acesso em: 31 dez. 2020.

**Confira o Painel de Notificações de Farmacovigilância — Português (Brasil)**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/confira-o-painel-de-notificacoes-de-farmacovigilancia>. Acesso em: 15 dez. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2.144/2016. **Diário Oficial da União (Seção I)**, [S. l.], n. D, p. 138, 2014. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2016/2144>.

**Conselho Nacional de Saúde - NOTA PÚBLICA: Frente Pela Vida repudia consulta pública do governo sobre vacinação em crianças contra Covid-19**. [s.d.]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2268-nota-publica-frente-pela-vida-repudia-consulta-publica-do-governo-sobre-vacinacao-em-criancas-contracovid-19>. Acesso em: 21 jan. 2022.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE. **Gestão da Vigilância Sanitária in: Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Vigilância em Saúde / Conselho Nacional de Secretários de Saúde.** Brasília-DF. v. 53

**Consolidação das normas do SUS -** [s.d.]. Disponível em: <https://www.conass.org.br/consensus/consolidacao-das-normas-sus/>. Acesso em: 5 jan. 2021.

**Contrapartidas para a Rede Sentinela — Português (Brasil).** [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/rede-sentinela/contrapartidas>. Acesso em: 4 dez. 2021.

CORRÊA-NUNES, Ana M. O sistema de farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento). **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 725–733, 1998. DOI: 10.1590/s0102-311x1998000400014.

CORRÊA DE MATOS, Guacira; ROZENFELD, Suely; BORTOLETTO, Maria Elide. Drug intoxication among children under five years old. **Revista Brasileira de Saude Materno Infantil**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 167–176, 2002. DOI: 10.1590/s1519-38292002000200009.

CORRÊA, Sonia. O Norplant nos anos 90. **Revista Estudos Feministas**, [S. l.], n. 2, p. 86–98, 1994.

COSTA, EA; CAMPOS, FE; WERNECK, GAF; TONON, LM. Vigilância sanitária, saúde e cidadania. **Cadernos de saúde**, [S. l.], 2001.

COSTA, Ediná Alves. **Resumo das propostas de caráter geral da I conferencia nacional de vigilância sanitária** BrasíliaAbrasco, , 2001.

COSTA, Ediná Alves. **Vigilância Sanitária: Proteção e defesa da saúde (2a edição, aumentada)**. 2ª Ed. ed. São Paulo: Sobravime (reimpressão), 2005.

COSTA, Ediná Alves. Regulação e vigilância sanitária para a proteção da saúde. **In: Vieira FP, Redigueri CF (org.) A Regulação de Medicamentos no Brasil.**, [S. l.], v. 1, p. 21–37, 2013.

COSTA, Ediná Alves; FERNANDES, Tania Maria; PIMENTA, Tânia Salgado. **A vigilância sanitária nas políticas de saúde no Brasil e a construção da identidade de seus trabalhadores (1976-1999)** **Ciência & Saúde Coletiva**, 2008. DOI: 10.1590/s1413-81232008000300021.

COSTA, Ediná Alves; SOUTO, Ana Cristina; RAMOS, Leila; OLIVEIRA, Ana. **Seminário Nacional sobre ensino e pesquisa em Vigilância Sanitária**. Salvador.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES & WHO. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance: report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. **Geneva**, [S. l.], p. 39–40, 2012. Disponível em: [http://vaccine-safety-training.org/tl\\_files/vs/pdf/report-of-cioms-who-working-group.pdf](http://vaccine-safety-training.org/tl_files/vs/pdf/report-of-cioms-who-working-group.pdf) [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf).

COUTINHO, DR; MIZIARA, N. Participação social, transparência e accountability na regulação sanitária da Anvisa. In: Aith F, Dallari SG, organizadores. **In: Regulação de medicamentos no mundo globalizado**. São Paulo: Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário, 2014. p. 305–34.

COVEM, Edna Maria. Descentralização das ações de vigilância sanitária. **Ciências e Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 15, n. Supl 3, p. 3318–3320, 2010.

**COVID-19 Update: USDA, FDA Underscore Current Epidemiologic and Scientific Information Indicating No Transmission of COVID-19 Through Food or Food Packaging | FDA**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/covid-19-update-usda-fda-underscore-current-epidemiologic-and-scientific-information-indicating-no>. Acesso em: 27 nov. 2021.

COX, A. R.; ANTON, C.; GOH, C. H. F.; EASTER, M.; LANGFORD, N. J.; FERNER, R. E. Adverse drug reactions in patients admitted to hospital identified by discharge ICD-10 codes and by spontaneous reports. **British Journal of Clinical Pharmacology, Supplement**, [S. l.], v. 52, n. 3, p. 337–339, 2001. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01454.x.

COX, A. R.; MARRIOTT, J. F.; WILSON, K. A.; FERNER, R. E. Adverse drug reaction teaching in UK undergraduate medical and pharmacy programmes. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 31–35, 2004. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2003.00533.x.

**CREMESP - Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Revista&id=216>. Acesso em: 31 dez. 2020.

CRUZ, Verônica. Transparencia e Accountability na regulação da Vigilância Sanitária No Brasil. **Revista de Direito Sanitário**, [S. l.], v. 10, n.3, p. 90–114, 2010.

DAINESI, Sonia Mansoldo; GOLDBAUM, Moisés. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S. l.], v. 58, n. 1, p. 2–6, 2012. DOI: 10.1590/S0104-42302012000100002.

DAL PAN, Gerald J. Ongoing challenges in pharmacovigilance. **Drug Safety**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 1–8, 2014. DOI: 10.1007/s40264-013-0123-x.

DANIELI SCHMITT, Marcia; REGINA DE ANDRADE, Selma. Ações desenvolvidas por gerências de risco hospitalar na vigilância pós-comercialização. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 66–73, 2021. DOI: 10.22239/2317-269x.01909. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/download/1909/1381/12733>.

**Datavisa - Anvisa**. [s.d.]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/aceso-aos-coordenadores-estaduais>. Acesso em: 25 jan. 2022.

DATTA S, Sengupta S. An evaluation of knowledge, attitude, and practice of adverse drug reaction reporting in a tertiary care teaching hospital of Sikkim. **Perspect Clin Res [serial online]**, Sikkim-India, p. 200–206, 2015. Disponível em: <http://www.picronline.org/text.asp?2015/6/4/200/167096>. Acesso em: 5 set. 2019.

DATTA, Supratim; SENGUPTA, Shramana. An evaluation of knowledge, attitude, and practice of adverse drug reaction reporting in a tertiary care teaching hospital of Sikkim. **Perspectives in Clinical Research**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 200, 2015. DOI: 10.4103/2229-3485.167096.

DAVIES, E. C.; GREEN, C. F.; TAYLOR, S.; WILLIAMSON, P. R.; MOTTRAM, D. R. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 4439, 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0004439.

Disponível em: [www.plosone.org](http://www.plosone.org). Acesso em: 18 fev. 2022.

DE CAMARGO, Kenneth Rochel. On health needs: The concept labyrinth. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 1–10, 2018. DOI: 10.1590/0102-311X00113717.

DE MATOS, GUACIRA CORRÊA; DELLAMORA, Elisangela da Costa L. Perspectivas e importância da investigação sobre o uso de medicamentos no cenário brasileiro. **Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 4–5, 2013.

DE MATOS, Guacira Corrêa et Al. **O programa estadual de farmacovigilância do Rio de Janeiro: Criação e desenvolvimento**. [s.l.] : Boletim Sobravime n.º 44/45, 2005.

DE OLIVEIRA, Benedito Tadeu. Da antiga sede da Diretoria Geral de Saúde Pública (DGSP) ao atual Instituto Nacional do Câncer (Inca). **Historia, Ciencias, Saude - Manguinhos**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 325–346, 2007. DOI: 10.1590/S0104-59702007000100015.

DE OLIVEIRA, Gisele Pinto; PINHEIRO, Rejane Sobrino; COELI, Cláudia Medina; BARREIRA, Draurio; CODENOTTI, Stefano Barbosa. Uso do sistema de informação sobre mortalidade para identificar subnotificação de casos de tuberculose no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 468–477, 2012. DOI: 10.1590/S1415-790X2012000300003.

DE OLIVEIRA, Patrícia Mouta Nunes; LIGNANI, Letícia Kegele; DA CONCEIÇÃO, Deborah Araújo; DE MELLO FARIAS, Paula Molinari Cardoso; TAKEY, Paulo Roberto Gomes; DE SOUSA MAIA, Maria de Lourdes; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos. Surveillance of adverse events following immunization in the late 2010s: An overview of the importance, tools, and challenges. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 36, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00182019.

DE SETA, Marismary Horsth; DAIN, Sulamis. Construction of the Brazilian sanitary surveillance system: Arguments to debate. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 15, n. SUPPL. 3, p. 3307–3317, 2010. DOI: 10.1590/s1413-81232010000900002.

DE SOUZA, Carla Patricia F. A.; OLIVEIRA, Jaime L. M.; KLIGERMAN, Débora C. **Avanços e desafios em normatização de amostras grátis de medicamentos no Brasil** Physis, 2014. DOI: 10.1590/S0103-73312014000300011.

**Decreto nº 16.300, de 31/12/1923**. [s.d.]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/1910-1929/d16300.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1910-1929/d16300.htm). Acesso em: 28 dez. 2020.

**Departamento Nacional de Saúde Pública**. [s.d.]. Disponível em: <http://mapa.an.gov.br/index.php/ultimas-noticias/682-departamento-nacional-de-saude-publica>. Acesso em: 29 dez. 2020.

**Development and Use of Risk Minimization Action Plans | FDA**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-use-risk-minimization-action-plans>. Acesso em: 21 jan. 2021.

DIAS, M. .. Introdução à Farmacovigilância. In: **STORPIRTS,S; MORI,A.L.; YOCHIY,A; RIBEIRO, E.; PORTA V. (Eds.). Ciências Farmacêuticas: farmácia clinica e atenção farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**. [s.l: s.n.]. p. 46-63.

DIAS, Murilo Freitas. Sim, nós já temos farmacovigilância. **Pharmácia Brasileira**, [S. l.], n. Out/Nov, p. 18–21, 2002.

**Diretor da Anvisa: AGU atua com obscurantismo sobre vacinação infantil.** [s.d.].

Disponível em: <https://www.metropoles.com/brasil/diretor-da-anvisa-agu-atua-com-obscurantismo-sobre-vacinacao-infantil>. Acesso em: 21 jan. 2022.

**Divulgados dados do anuário sobre a indústria farmacêutica no Brasil — Português**

**(Brasil).** [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/divulgados-dados-do-anuario-sobre-a-industria-farmaceutica-no-brasil>. Acesso em: 15 nov. 2021.

DOLLEY, Shawn. **Big data's role in precision public health** *Frontiers in Public Health*, 2018. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00068.

DOMINIK ROTTENKOLBER, SVEN SCHMIEDL, MARIETTA ROTTENKOLBER, KATRIN FARKER, Karen Salje<sup>´</sup>; SILKE MUELLER, MARION HIPPIUS, Petra A. Thuermann and Joerg Hasford for the Net of Regional; CENTERS, Pharmacovigilance. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. **pharmacoepidemiology and drug safety**, [S. l.], 2011. DOI: 10.1002/pds.2118.

DUARTE, Elisabeth Carmen; BARRETO, Sandhi Maria. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 529–532, 2012. DOI: 10.5123/s1679-49742012000400001.

DURRIEU, G.; BATZ, A.; ROUSSEAU, V.; BONDON-GUITTON, E.; PETIOT, D.; MONTASTRUC, J. L. Use of administrative hospital database to identify adverse drug reactions in a Pediatric University Hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 70, n. 12, p. 1519–1526, 2014. DOI: 10.1007/s00228-014-1763-1.

DURRIEU, Geneviève et al. First french experience of ADR reporting by patients after a mass immunization campaign with influenza a (H1N1) pandemic vaccines: A comparison of reports submitted by patients and healthcare professionals. **Drug Safety**, [S. l.], v. 35, n. 10, p. 845–854, 2012. DOI: 10.2165/11631800-000000000-00000.

DUTTA, Siddhartha; AMBWANI, Sneha; MISHRA, Govind; LAL, Hina; RAM, Kishna; KUMAR, Tarun. Pharmacovigilance in the era of covid-19: A concise review of the current scenario, implications, and challenges. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 1–4, 2021. DOI: 10.22159/ijap.2021v13i3.41063.

EDWARDS, I. Ralph. **The WHO World Alliance for Patient Safety**. [s.l.: s.n.]. v. 28 DOI: 10.2165/00002018-200528050-00002.

ELBEDDINI, Ali; YEATS, Aniko; LEE, Stephanie. Correction to: Amid COVID-19: the importance of developing an positive adverse drug reaction (ADR) and medical device incident (MDI) reporting culture for Global Health and public safety. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 30, 2020. DOI: 10.1186/s40545-020-00231-5. Disponível em: <https://joppp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40545-020-00231-5>.

EMA. Measuring the impact of pharmacovigilance activities: European Medicines Agency workshop calls for coordinated EU approach Recommendations to develop a framework for impact evaluation. [S. l.], v. 44, n. March, 2017. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/03/WC500224106.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/03/WC500224106.pdf).

EMA. **Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19 Validity and coding of ICSRs**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/detailed-guidance-icsrs-context-covid-19-validity-coding-icsrs\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/detailed-guidance-icsrs-context-covid-19-validity-coding-icsrs_en.pdf).

**Esclarecimentos sobre problemas causados aos consumidores pelo uso do antiinflamatório Vioxx na Câmara dos Deputados.** [s.d.]. Disponível em:

<https://www.camara.leg.br/internet/SitaqWeb/TextoHTML.asp?etapa=11&nmComissao=Comissão de Defesa do Consumidor&tpReuniaoEvento=AP c/Convidado&dtReuniao=09/11/2004&hrInicio=14:45:00&hrFim=16:43:00&origemDiscurso=&nmLocal=Plenário Principal - CD&nuSessao=1>. Acesso em: 4 jan. 2021.

ESTADO DO GOIÁS/SECRETARIA DE SAÚDE DO GOIÁS. **Manual SINA VISA**. Goiania.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY AND HEADS OF MEDICINES AGENCIES.

**Guidelines on good pharmacovigilance practices ( GVP ) Background to GVP History of the GVP development process and latest updates.** [s.l: s.n.].

FABRETTI, Sandra de Carvalho; BRASSICA, Sandra Cristina; CIANCIARULLO, Marco Antonio; ROMANO-LIEBER, Nicolina Silvana. Triggers for active surveillance of adverse drug events in newborns. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 34, n. 9, p. 1–12, 2018. DOI: 10.1590/0102-311x00069817.

**FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems | FDA.** [s.d.].

Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>. Acesso em: 27 nov. 2021.

**Físico-mor/Fiscatura-Mor do Reino, Estado e Domínios Ultramarinos.** [s.d.]. Disponível em: <http://mapa.an.gov.br/index.php/dicionario-periodo-colonial/182-fisico-mor-fiscatura-mor-do-reino-estado-e-dominios-ultramarinos>. Acesso em: 28 dez. 2020.

FONTELES, Marta Maria De França; FRANCELINO, Eudiana Vale; DOS SANTOS, Luciana Kelly Ximenes; SILVA, Karla Marques; SIQUEIRA, Rodrigo; VIANA, Glauce Socorro De Barros; DE VASCONCELOS, Silvânia Maria Mendes; DE SOUSA, Francisca Cléa Florenço; MONTEIRO, Mirian Parente. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: Análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. **Revista de Psiquiatria Clínica**, [S. l.], v. 36, n. 4, p. 137–144, 2009. DOI: 10.1590/S0101-60832009000400003.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidances for Industry on Premarketing Risk Assessment; Development and Use of Risk Minimization Action Plans; and Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment; Availability 2005. Seção 59, p. 15866–15867. Disponível em:

<https://www.federalregister.gov/documents/2005/03/29/05-6200/guidances-for-industry-on-premarketing-risk-assessment-development-and-use-of-risk-minimization>.

**FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Postmarketing Adverse Event Reporting for Medical Products and Dietary Supplements During a Pandemic | FDA.** [s.l: s.n.].

Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-adverse-event-reporting-medical-products-and-dietary-supplements-during-pandemic>. Acesso em: 15 dez. 2020.

FORMAN, Rebecca; SHAH, Soleil; JEURISSEN, Patrick; JIT, Mark; MOSSIALOS, Elias. COVID-19 vaccine challenges: What have we learned so far and what remains to be done? **Health Policy**, [S. l.], v. 125, n. 5, p. 553–567, 2021. DOI: 10.1016/j.healthpol.2021.03.013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2021.03.013>.

FORNASIER, Giulia; FRANCESCON, Sara; LEONE, Roberto; BALDO, Paolo. **An historical overview over Pharmacovigilance** *International Journal of Clinical Pharmacy* Springer Netherlands, , 2018. DOI: 10.1007/s11096-018-0657-1.

FRANCELINO, Eudiana Vale. **Centro de Farmacovigilância do Ceará : Análise do perfil de Reação Adversa a Medicamento e Queixa Técnica**. 2007. Universidade Federal do Ceará (UFC), [S. l.], 2007.

FRANCELINO, Eudiana Vale; MONTEIRO, Mirian Parente; DOS SANTOS, Talita Oliveira; ARAÚJO, Sarah Resende; ARAÚJO SILVA, Maria Cleonice; DOURADO ARRAIS, Paulo Sérgio. Ações de Farmacovigilância no Nordeste do Brasil: uma análise de 10 anos de trabalho em prol da segurança no uso de medicamentos. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 117–125, 2018. DOI: 10.21722/rbps.v19i4.19811.

FUJITA, Patricia Lopes; MACHADO, Carlos José Saldanha; TEIXEIRA, Márcia de Oliveira. A bula de medicamentos e a regulação de suas configurações em termos de forma e conteúdo no Brasil. **Summa Phytopathologica**, [S. l.], v. 40, n. 1, p. 277–292, 2014. DOI: 10.1590/S0104-12902014000100022.

GABARDO, Emerson; CABRAL, Rodrigo Maciel. Authorization for use of medicines with forbidden principles in Brazil. **Revista de Investigações Constitucionais**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 473–515, 2020. DOI: 10.5380/RINC.V7I2.76339.

GADELHA, Carlos; AZEVEDO, Nara. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, [S. l.], v. 10, n. suppl 2, p. 697–724, 2003. DOI: 10.1590/s0104-59702003000500012.

GAMARSKI, Ricardo; MOTA, Eduardo. Sistemas de Informação em Vigilância Sanitária no Brasil: evolução no período de 2000 a 2005. **Reciis**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 33–42, 2010. DOI: 10.3395/reciis.v4i2.325pt.

GARCIA, Leila Posenato; DUARTE, Elisete. **Infodemia: excesso de quantidade em detrimento da qualidade das informações sobre a COVID-19** *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*, 2020. DOI: 10.1590/S1679-49742020000400019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/>.

GASPAROTTO, Fernanda Simioni; SHUQAIRA, Nur; FREITAS, Murilo. **Rotina de avaliação do Relatório Periódico de Farmacovigilância pela Gerência de Farmacovigilância da Anvisa um ano após instituição de nova regulamentação**, 2012.

**General information on signals in WHO Pharmaceuticals Newsletter**. . [s.l: s.n.].

GÉRARD, Alexandre; ROMANI, Serena; FRESSE, Audrey; VIARD, Delphine; PARASSOL, Nadège; GRANVUILLEMIN, Aurélie; CHOUCIANA, Laurent; ROCHER, Fanny; DRICI, Milou-Daniel. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. **Therapies**, [S. l.], v. 75, n. 4, p. 371–379, 2020. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>.

GLAMOČLIJA, Una; TUBIĆ, Biljana; KONĐŽA, Martin; ZOLAK, Aleksandar; GRUBIŠA, Nataša. Adverse drug reaction reporting and development of pharmacovigilance systems in Bosnia and Herzegovina, Croatia, Serbia, and Montenegro: A retrospective pharmacoepidemiological study. **Croatian Medical Journal**, [S. l.], v. 59, n. 3, p. 124–131, 2018. DOI: 10.3325/cmj.2018.59.124.

GOLDSTEIN, Melissa M.; BOWERS, Daniel G. The patient as consumer: Empowerment or commodification? Currents in contemporary bioethics. **Journal of Law, Medicine and Ethics**, [S. l.], v. 43, n. 1, p. 162–165, 2015. DOI: 10.1111/jlme.12203.

GOMES, Cláudia Cristina Santiago. **Formulação de política de Recursos Humanos em Vigilância Sanitária**. 2009. Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia, [S. l.], 2009.

**Good pharmacovigilance practices | European Medicines Agency**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-modules-section>. Acesso em: 19 jan. 2021.

GOTSCHLICH, E. C.; AUSTRIAN, R.; CVJETANOVIC, B.; ROBBINS, J. B. Prospects for the prevention of bacterial meningitis with polysaccharide vaccines. **Bulletin of the World Health Organization**, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 509–517, 1978.

**Governo escolhe Anvisa para projeto piloto de regulação - Notícias**. [s.d.]. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/governo-escolhe-anvisa-para-projeto-piloto-de-regulacao/219201/pop\\_up?inheritRedirect=false](http://antigo.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/governo-escolhe-anvisa-para-projeto-piloto-de-regulacao/219201/pop_up?inheritRedirect=false). Acesso em: 9 jan. 2021.

**Governo oficializa proibição de anfetaminas e restrição à sibutramina | VEJA**. [s.d.]. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/saude/governo-oficializa-proibicao-de-anfetaminas-e-restricao-a-sibutramina/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

GRANDVUILLEMIN, Aurélie; DRICI, Milou Daniel; JONVILLE-BERA, Annie Pierre; MICALLEF, Joelle; MONTASTRUC, Jean Louis. French Pharmacovigilance Public System and COVID-19 Pandemic. **Drug Safety**, [S. l.], v. 44, n. 4, p. 405–408, 2021. DOI: 10.1007/s40264-020-01034-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01034-y>.

GRISARD, Nelson. Medicina, ciência e ética: da serpente de Asclépio ao duplo hélix. **Revista Bioética**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 143–150, 2006.

**Grupo de médicos defende tratamento sem eficácia comprovada contra Covid-19 em jornais - 23/02/2021 - Equilíbrio e Saúde - Folha**. [s.d.]. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2021/02/grupo-de-medicos-defende-tratamento-precoce-sem-eficacia-contracovid-19-em-jornais.shtml>. Acesso em: 25 fev. 2021.

**GT VIGILÂNCIA SANITÁRIA - GT Vigilância Sanitária**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/gtvigilanciasanitaria/>. Acesso em: 9 fev. 2022.

GUZZO, Morgani. **Brasil : as regras que puseram o misoprostol “ na cadeia ”, por**, 2021.

HALSEY, J. P.; CARDOE, N. Benoxaprofen: side-effect profile in 300 patients. **PAPERS AND SHORT REPORTS**, [S. l.], v. 284, 1982. DOI: 10.1136/bmj.284.6326.1365. Disponível em: <http://www.bmj.com/>.

HAMILTON, Wanda; FONSECA, Cristina. Política, atores e interesses no processo de mudança institucional: a criação do Ministério da Saúde em 1953. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 791–825, 2003. DOI: 10.1590/s0104-59702003000300002.

HARPAZ, Rave; VILAR, Santiago; DUMOUCHEL, William; SALMASIAN, Hojjat; HAERIAN, Krystl; SHAH, Nigam H.; CHASE, Herbert S.; FRIEDMAN, Carol. Combing signals from spontaneous reports and electronic health records for detection of adverse drug reactions. **Journal of the American Medical Informatics Association**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 413–419, 2013. DOI: 10.1136/amiajnl-2012-000930. Disponível em:

<https://academic.oup.com/jamia/article-lookup/doi/10.1136/amiajnl-2012-000930>. Acesso em: 19 dez. 2018.

HAUBEN, M.; BATE, A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data. **Drug Discovery Today**, [S. l.], v. 14, n. 7–8, p. 343–357, 2009. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.12.012.

HAUBEN, Manfred; MADIGAN, David; GERRITS, Charles M.; WALSH, Louisa; VAN PUIJENBROEK, Eugene P. The role of data mining in pharmacovigilance. **Expert Opinion on Drug Safety**, [S. l.], v. 4, n. 5, p. 929–948, 2005. DOI: 10.1517/14740338.4.5.929.

HAZELL, L.; SHAKIR, S. A. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. **Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 385–396, 2006.

HERDEIRO, Maria Teresa; FERREIRA, Mónica; RIBEIRO-VAZ, Inês; POLÓNIA, Jorge Junqueira. O Sistema Português de Farmacovigilância. [S. l.], v. 25, n. 4, p. 241–249, 2012.

**Histórico das agendas regulatórias-Anteriores — Português (Brasil)**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria/anteriores>. Acesso em: 23 dez. 2021.

HOCHMAN, Gilberto. “O Brasil não é só doença”: o programa de saúde pública de Juscelino Kubitschek. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, [S. l.], v. 16, n. suppl 1, p. 313–331, 2009. DOI: 10.1590/s0104-59702009000500015.

HOFFMAN, Keith B.; DEMAKAS, Andrea R.; DIMBIL, Mo; TATONETTI, Nicholas P.; ERDMAN, Colin B. Stimulated Reporting: The Impact of US Food and Drug Administration-Issued Alerts on the Adverse Event Reporting System (FAERS). **Drug Safety**, [S. l.], v. 37, n. 11, p. 971–980, 2014. DOI: 10.1007/s40264-014-0225-0.

HOHL, Corinne M.; KARPOV, Andrei; REDDEKOPP, Lisa; STAUSBERG, Jürgen. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: A systematic review. **Journal of the American Medical Informatics Association**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 547–557, 2014. DOI: 10.1136/amiajnl-2013-002116.

HOHL, Corinne M.; KURAMOTO, Lisa; YU, Eugenia; ROGULA, Basia; STAUSBERG, Jürgen; SOBOLEV, Boris. Evaluating adverse drug event reporting in administrative data from emergency departments: A validation study. **BMC Health Services Research**, [S. l.], v. 13, n. 1, 2013. DOI: 10.1186/1472-6963-13-473.

HOMMA, A.; POSSAS, C.; NORONHA, J. C.; GADELHA, P. **Vacinas e Vacinação no Brasil: horizontes para os próximos 20 anos**. [s.l.: s.n.].

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

HUR, DOMÊNICO UHNG; SABUCEDO, JOSÉ MANUEL; ALZATE, Mónica. Bolsonaro e Covid-19 : Negacionismo , militarismo e neoliberalismo Bolsonaro y Covid-19 : Negaci ó n , militarismo y neoliberalismo Bolsonaro and Covid-19 : Denialism , militarism and neoliberalism. **Psicologia Política**, [S. l.], v. 21, p. 550–569, 2021.

HWANG, Soo Hee; LEE, Sukhyang; KOO, Hyun Kyung; KIM, Yoon. Evaluation of a computer-based adverse-drug-event monitor. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [S. l.], v. 65, n. 23, p. 2265–2272, 2008. DOI: 10.2146/ajhp080122.

**ICH. E2B(R3): Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Ver 5.02.** [s.l.: s.n.].

**IDB-1998 - D.4 - Taxa de prevalência de hanseníase.** [s.d.]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb1998/fqd04.htm>. Acesso em: 18 dez. 2020.

**Impacto da CoronaVac no sistema imune indica que vacina protege contra ômicron, diz gerente de incidentes da OMS - Instituto Butantan.** [s.d.]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/impacto-da-coronavac-no-sistema-imune-indica-que-vacina-protege-contra-omicron-diz-gerente-de-incidentes-da-oms>. Acesso em: 17 jan. 2022.

INESC – INSTITUTO DE ESTUDOS SOCIOECONÔMICOS. Orçamento temático de acesso a medicamentos 2019. [S. l.], p. 28, 2020.

**Informe SNVS/Anvisa/UFARM nº 4, de 12 novembro de 2004 - cosmetovigilancia - Anvisa.** [s.d.]. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=402725&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=33868&\\_101\\_urlTitle=informe-snvs-anvisa-ufarm-n-4-de-12-novembro-de-2004&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_3\\_groupId%3D0%26\\_3\\_keywords%3DINFORME%2BSNVS%252FANVISA%252FUFARM%2BN%25C2%25BA%2B4%26\\_3\\_cur%3D1%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\\_3\\_format%3D%26\\_3\\_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=402725&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=informe-snvs-anvisa-ufarm-n-4-de-12-novembro-de-2004&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DINFORME%2BSNVS%252FANVISA%252FUFARM%2BN%25C2%25BA%2B4%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true). Acesso em: 23 dez. 2021.

**Initial Results of Near Real-Time Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines in Persons Aged 65 Years and Older | FDA.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/initial-results-near-real-time-safety-monitoring-covid-19-vaccines-persons-aged-65-years-and-older>. Acesso em: 27 nov. 2021.

**Institucional - Anvisa.** [s.d.]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/institucional>. Acesso em: 3 jan. 2021.

INSTITUTE OF MEDICINE 2000. **To Err Is Human.** Washington, D.C.: National Academies Press, 2000. v. 283 DOI: 10.17226/9728. Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog/9728>.

**Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.** [s.d.]. Disponível em: <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/QuemSomos/Paginas/INSA.aspx>. Acesso em: 23 dez. 2021.

**IntegraVisa discute Plano de Descentralização - cosmetovigilancia - Anvisa.** [s.d.]. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=3437884&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=219201&\\_101\\_urlTitle=integravisa-discute-plano-de-descentralizacao&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3437884&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=integravisa-discute-plano-de-descentralizacao&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1)

1%26p\_p\_col\_count%3D1%26\_3\_groupId%3D0%26\_3\_keywords%3Ddescentraliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bda%2Bfarmacovigilancia%26\_3\_cur%3D1%26\_3\_struts\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\_3\_format%3D%26\_3\_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true. Acesso em: 23 dez. 2021.

**IntegraVisa inicia ciclo de encontros estaduais - Anvisa.** [s.d.]. Disponível em:

[http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3485202&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=integravisa-inicia-ciclo-de-encontros-estaduais&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Ddescentraliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bda%2Bfarmacovigilancia%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true)

[1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=3485202&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=219201&\\_101\\_urlTitle=integravisa-inicia-ciclo-de-encontros-estaduais&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3485202&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=integravisa-inicia-ciclo-de-encontros-estaduais&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Ddescentraliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bda%2Bfarmacovigilancia%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true)

[1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_3\\_groupId%3D0%26\\_3\\_keywords%3Ddescentraliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bda%2Bfarmacovigilancia%26\\_3\\_cur%3D1%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\\_3\\_format%3D%26\\_3\\_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3485202&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=integravisa-inicia-ciclo-de-encontros-estaduais&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Ddescentraliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bda%2Bfarmacovigilancia%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true). Acesso em: 23 dez. 2021.

[estaduais&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3485202&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=integravisa-inicia-ciclo-de-encontros-estaduais&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Ddescentraliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bda%2Bfarmacovigilancia%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true)

[view%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3485202&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=integravisa-inicia-ciclo-de-encontros-estaduais&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Ddescentraliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bda%2Bfarmacovigilancia%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true)

[1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_3\\_groupId%3D0%26\\_3\\_keywords%3Ddescentraliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bda%2Bfarmacovigilancia%26\\_3\\_cur%3D1%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\\_3\\_format%3D%26\\_3\\_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3485202&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=integravisa-inicia-ciclo-de-encontros-estaduais&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Ddescentraliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bda%2Bfarmacovigilancia%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true). Acesso em: 23 dez. 2021.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION, ICH. **Guia Introdutório do MedDRA V.24.0**, 2021.

IVAMA, Adriana Mitsue; HOFMEISTER, Maria da Graça Santanna; NORONHA, Ana Beatriz De. **Prevenção E Combate À Falsificação E Fraude De Medicamentos: Uma Responsabilidade Compartilhada.** [s.l: s.n.]. Disponível em: [www.opas.org.br](http://www.opas.org.br).

**IXEIFVA.** [s.d.]. Disponível em: <http://ixEIFVA.blogspot.com/>. Acesso em: 16 dez. 2021.

**JOAO CAFE FILHO | CPDOC - Centro de Pesquisa e Documentação de História Contemporânea do Brasil.** [s.d.]. Disponível em:

<http://www.fgv.br/cpdoc/acervo/dicionarios/verbete-biografico/joao-cafe-filho>. Acesso em: 29 dez. 2020.

JUURLINK, David N. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. **Cmaj**, [S. l.], v. 192, n. 17, p. E450–E453, 2020. DOI: 10.1503/cmaj.200528.

KHURANA, Atul; RASTOGI, Rajul; GAMPERL, Hans Joachim. Ready for pharmacovigilance inspection – USFDA. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, [S. l.], v. 35, n. 1, p. 210–217, 2015.

KIGUBA, Ronald; KARAMAGI, Charles; BIRD, Sheila M. Incidence, risk factors and risk prediction of hospital-acquired suspected adverse drug reactions: A prospective cohort of Ugandan inpatients. **BMJ Open**, [S. l.], v. 7, n. 1, 2017. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010568.

**Kit Covid: Quando o “placebo” mata – Hidroxicloroquina, Cloroquina, Azitromicina e Ceftriaxona apresentam reações adversas | Reconta Aí.** [s.d.]. Disponível em:

<https://recontaaai.com.br/quando-o-placebo-mata-Hidroxicloroquina-e-Cloroquina-para-covid-19-apresentam-reacoes-adversas>. Acesso em: 10 set. 2021.

KOUTKIAS, Vassilis G.; JAULENT, Marie Christine. Computational Approaches for Pharmacovigilance Signal Detection: Toward Integrated and Semantically-Enriched Frameworks. **Drug Safety**, [S. l.], v. 38, n. 3, p. 219–232, 2015. DOI: 10.1007/s40264-015-

0278-8.

LAGUARDIA, Filipe Curzio. **VIGILÂNCIA SANITÁRIA : o processo de descentralização em Minas Gerais**. 2017. Escola de Governo Professor Paulo Neves de Carvalho, [S. l.], 2017.

LASSER, Karen E.; ALLEN, Paul D.; WOOLHANDLER, Steffie J.; HIMMELSTEIN, David U.; WOLFE, Sidney M.; BOR, David H. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. **Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 287, n. 17, p. 2215–2220, 2002. DOI: 10.1001/jama.287.17.2215.

LAURENTI, Ruy; JORGE, Maria Helena Prado de Mello; GOTLIEB, Sabina Léa Davidson. Informação em mortalidade: o uso das regras internacionais para a seleção da causa básica TT - Mortality information: the use of international rules for the selection of the underlying cause. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 195–203, 2009. Disponível em: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2009000200009&lang=pt%5Cnhttp://www.scielo.org/pdf/rbepid/v12n2/09.pdf](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2009000200009&lang=pt%5Cnhttp://www.scielo.org/pdf/rbepid/v12n2/09.pdf).

LESSA, Marise de Araújo; BOCHNER, Rosany. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 660–674, 2008. DOI: 10.1590/s1415-790x2008000400013.

LIMA, Cecília Pessanha. **Comparando a saúde no Brasil com os países da OCDE : explorando dados de saúde pública**. 2016. Fundação Getúlia Vargas / Escola de Matemática aplicada, [S. l.], 2016. Disponível em: <https://bibliotecadigital.fgv.br/dspace/bitstream/handle/10438/16503/CeciliaMestrado.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

LOBATO, Gustavo; REICHENHEIM, Michael Eduardo; COELI, Claudia Medina. **Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS): Uma avaliação preliminar do seu desempenho no monitoramento da doença hemolítica perinatal Rh(D)** *Cadernos de Saude Publica*, 2008. DOI: 10.1590/S0102-311X2008000300014.

LOPES A. ARTHUR., CABRAL P. LEANDRO., Helena M. F. Priscila. Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, [S. l.], v. 4 n.1, p. 6–11, 2013. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2013040101BR.pdf>.

LOPEZ-GONZALEZ, Elena; HERDEIRO, Maria T.; FIGUEIRAS, Adolfo. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. **Drug Safety**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 19–31, 2009. DOI: 10.2165/00002018-200932010-00002.

LORANDI, Paulo Angelo. Análise histórica da formação acadêmica do farmacêutico – Quatro décadas. **Infarma**, [S. l.], v. 18, n. 7/8, p. 7–12, 2006.

LUCCHESI, Geraldo. **Globalização e regulação sanitária: Os rumos da Vigilância Sanitária no Brasil**. 2001. [S. l.], 2001. Disponível em: <http://arca.icict.fiocruz.br/bitstream/icict/4551/2/90.pdf>.

LUCCHESI, Geraldo. **Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância Sanitária no Brasil**. Brasília-DF/Brasil: Anvisa, 2008.

LUCCHESI, Geraldo. Descentralização e modelo sistêmico: o caso da vigilância sanitária. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 15, n. SUPPL. 3, p. 3318–3320, 2010. DOI: 10.1590/s1413-81232010000900005.

LUCENA, Regina Célia Borges De. A descentralização na vigilância sanitária: trajetória e descompasso TT - Decentralization in health surveillance: history and mismatch. **Revista de Administração Pública**, [S. l.], v. 49, n. 5, p. 1107–1120, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rap/v49n5/0034-7612-rap-49-05-01107.pdf>.

MACHADO, Roberto; LOUREIRO, Angela; LUZ, Rogerio; MURICY, Katia. Danação da norma: medicina social e constituição da psiquiatria no Brasil. [S. l.], n. n9 3, p. 559, 1978.

MAIGETTER, Karen; POLLOCK, Allyson M.; KADAM, Abhay; WARD, Kim; WEISS, Mitchell G. Pharmacovigilance in India, Uganda and South Africa with reference to WHO's minimum requirements. **International Journal of Health Policy and Management**, [S. l.], v. 4, n. 5, p. 295–305, 2015. DOI: 10.15171/ijhpm.2015.55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15171/ijhpm.2015.55>.

MAIOR, Marta da Cunha Lobo Souto; OSORIO-DE-CASTRO, Cláudia Garcia Serpa; ANDRADE, Carla Lourenço Tavares De. Internações por intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos no Brasil, 2003-2012. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 771–782, 2017. DOI: 10.5123/S1679-49742017000400009.

**Maioria é contra prescrição médica para vacinar crianças, diz ministério - Nacional - Estado de Minas**. [s.d.]. Disponível em: [https://www.em.com.br/app/noticia/nacional/2022/01/04/interna\\_nacional,1335287/maioria-e-contra-prescricao-medica-para-vacinar-criancas-diz-ministerio.shtml](https://www.em.com.br/app/noticia/nacional/2022/01/04/interna_nacional,1335287/maioria-e-contra-prescricao-medica-para-vacinar-criancas-diz-ministerio.shtml). Acesso em: 21 jan. 2022.

MALIKOVA, Marina A. Practical applications of regulatory requirements for signal detection and communications in pharmacovigilance. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, [S. l.], v. 11, p. 1–15, 2020. DOI: 10.1177/2042098620909614.

MALPASS, A. A classification for adverse drug events. **Journal of Quality in Clinical Practice**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 23–26, 1999. DOI: 10.1046/j.1440-1762.1999.00286.x.

MALTA, Monica; CARDOSO, Leticia Oliveira; BASTOS, Francisco Inacio; MAGNANINI, Monica Maria Ferreira; DA SILVA, Cosme Marcelo Furtado Passos. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. **Revista de Saude Publica**, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 559–565, 2010. DOI: 10.1590/s0034-89102010000300021.

MAMMÌ, Maria; CITRARO, Rita; TORCASIO, Giovanni; CUSATO, Gennaro; PALLERIA, Caterina; DI PAOLA, Eugenio. Pharmacovigilance in pharmaceutical companies: An overview. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, [S. l.], v. 4, n. SUPPL.1, p. 1–7, 2013. DOI: 10.4103/0976-500X.120945.

MANFREDINI, Marco Antonio. Complexo econômico-industrial da saúde: desafios e impasses. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 34, n. 8, 2018. DOI: 10.1590/0102-311x00126418.

**mapa mundial da vacinação - Pesquisa Google**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.google.com/search?q=mapa+mundial+da+vacinacao> Acesso em: 15 dez. 2021.

MARIN HF. **Tecnologia da informação e comunicação e a segurança do paciente. In: Brazilian Internet Steering Committee. [Survey on the use of information and communication technologies in Brazilian healthcare facilities] [Internet]. 2nd ed. São Paulo: Comitê Gestor . [s.l: s.n.].**

MARTINS, A. C. M.; GIORDANI, F.; ROZENFELD, S. Adverse drug events among adult

inpatients: A meta-analysis of observational studies. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 609–620, 2014. DOI: 10.1111/jcpt.12204.

MARTINS, Ana Cristina; GIORDANI, Fabíola; GUARALDO, Lusiele; TOGNONI, Gianni; ROZENFELD, Suely. Adverse drug events identified in hospitalized patients in Brazil by international classification of diseases (ICD-10) code listings. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 34, n. 12, p. 1–13, 2018. DOI: 10.1590/0102-311X00222417.

MARTINS, Ana Cristina Marques. Eventos adversos a medicamentos: bancos de dados administrativos de pacientes hospitalizados e registro de óbitos como fonte de informação TT - Adverse drug events: administrative databases hospitalized patients and recording deaths as a source of informa. [S. l.], p. 67, 2015. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-757009>.

MARTINS, Ana Cristina Marques; GIORDANI, Fabíola; GUARALDO, Lusiele; TOGNONI, Gianni; ROZENFELD, Suely. The authors reply. **Cadernos de saude publica**, [S. l.], v. 35, n. 3, p. e00033319, 2019. DOI: 10.1590/0102-311X00033319.

MATOS, GUACIRA C. & SOUZA, Paula P. **Farmacovigilância no Brasil: mais de 40 anos de normas e tentativas. Boletim Observium** Rio de Janeiro Boletim Observium, , 2017.

MEHRA, Mandeep R.; RUSCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Retraction—“Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis” (The Lancet, (S0140673620311806), (10.1016/S0140-6736(20)31180-6)). **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10240, p. 1820, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6).

MELCHIOR, Stela Candioto. **Vigilância Pós-Comercialização de Produtos para Saúde: questões sobre organização, gestão e implantação no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária**. 2020. Fundação Oswaldo Cruz, [S. l.], 2020.

MELCHIOR, Stela Candioto; WAISSMANN, William. Regulation of medical devices: post market surveillance as risk management strategy. **Vigilancia Sanitaria Em Debate-Sociedade Ciencia & Tecnologia**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 67–76, 2019.

MELO, ROMÉRIO RABELO MELO; DUARTE, ELISABETH CARMEN; FREITAS, SILVIA MARIA DE; PINHEIRO, EDUARDO GABRIEL; FRANCELINO, EUDIANA VALE; ARRAIS, Paulo Sergio Dourado. Uso dos códigos da CID como rastreadores de EAM em grande bancos de dados de saúde\_ Uma revisão sistematica. **Medicina (Ribeirão Preto)**, [S. l.], v. 55, n. 6, 2021.

MELO, Daniela Oliveira De; RIBEIRO, Eliane; STORPIRTIS, Sílvia. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 475–485, 2006. DOI: 10.1590/s1516-93322006000400002.

MELO, José Romério Rabelo; DUARTE, Elisabeth Carmen; FERREIRA, Karla de Araújo; GONÇALVES, Yannie Silveira; MORAES, Marcelo Vogler De; ARRAIS, Paulo Sergio Dourado. Under-reporting of Adverse Drug Reactions among Healthcare Professionals in Brazil: An Estimate Based on National Pharmacovigilance Survey. **Journal of Young Pharmacists**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 360–365, 2020. DOI: 10.5530/jyp.2020.12.92.

MELO, José Romério Rabelo; DUARTE, Elisabeth Carmen; MORAES, Marcelo Vogler De; FLECK, Karen; SILVA, Amanda Soares do Nascimento e; ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das

notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 1–17, 2021. DOI: 10.1590/0102-311x00245820.

MENEZES, Thiago Vinicius Neves De; CHINCHILLA, Izabela. Determinação de causalidade em processos de farmacovigilância. **PUC - Goiás**, [S. l.], p. 16, 2009. Disponível em: <http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/THIAGO VINICIUS NEVES DE MENEZES.pdf>.

MIRANDA, Carlos Albeto Cunha. **A arte de curar nos tempos da colônia, limites e espaços da cura**. 3ª edição ed. Recife: Editora UFPE, 2017. Disponível em: <https://www.ufpe.br/documents/39938/950195/E-book+A+ARTE+DE+CURAR.pdf/79de256e-161d-4fb1-bf4e-e802193f223a>.

**Modelo de formação para o SNVS começa a ser delineado — Português (Brasil)**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/modelo-de-formacao-para-o-snvs-comeca-a-ser-delineado>. Acesso em: 22 dez. 2021.

MOLIMARD, Mathieu; RICHARD, Vincent; CRACOWSKI, Jean Luc. COVID-19: Pharmacology has kept the science ship running during the storm. **Therapies**, [S. l.], v. 76, n. 4, p. 275–276, 2021. DOI: 10.1016/j.therap.2021.05.009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.05.009>.

MONIÉ; FRÉDÉRIC. A África subsaariana diante da pandemia de Coronavírus/COVID-19: difusão espacial, impactos e desafios. <http://journals.openedition.org/espacoeconomia>, [S. l.], n. 18, 2020. DOI: 10.4000/ESPACOECONOMIA.13629. Disponível em: <http://journals.openedition.org/espacoeconomia/13629>. Acesso em: 15 dez. 2021.

MONTEIRO, Rosane Aparecida. **Hospitalizações por causas externas, na região de Ribeirão Preto, SP, em 2005: Análise epidemiológica descritiva e avaliação da qualidade dos registros em hospitais selecionados. 2008. Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade) - Faculdade de Medicina**. 2008. [S. l.], 2008.

MORAIS, Rinaldo Macedo De; COSTA, André Lucirton. Uma avaliação do Sistema de Informações sobre Mortalidade. **Saúde em Debate**, [S. l.], v. 41, n. spe, p. 101–117, 2017. DOI: 10.1590/0103-11042017s09.

MORO, Adriana; INVERNIZZI, Noela. A tragédia da talidomida. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro**, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 603–622, 2017.

**Morte por remédio manipulado gera indenização de R\$ 180 mil**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.correioforense.com.br/direito-civil/morte-por-remedio-manipulado-gera-indenizacao-de-r-180-mil/>. Acesso em: 17 dez. 2020.

MOSCOU, Kathy; KOHLER, Jillian C.; MAGAHAN, Anita. Governance and pharmacovigilance in Brazil: A scoping review. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1–15, 2016. DOI: 10.1186/s40545-016-0053-y. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40545-016-0053-y>.

MOTA, Daniel Marques; DA COSTA, Alessandra Alves; TEIXEIRA, Christiane dos Santos; BASTOS, Augusto Amorim; DIAS, Murilo Freitas. Use abusive of benzydamine in Brazil: An overview in pharmacovigilance. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 717–724, 2010. DOI: 10.1590/s1413-81232010000300014.

MOTA, Daniel Marques; KUCHENBECKER, Ricardo de Souza. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: Uma incursão teórica. **Revista Brasileira de**

**Epidemiologia**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 475–486, 2017. DOI: 10.1590/1980-5497201700030010.

MOTA, Daniel Marques; MELO, José Romério Rabelo; DE FREITAS, Daniel Roberto Coradi; MACHADO, Márcio; FREITAS, Daniel Roberto Coradi De; MACHADO, Márcio. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: Retrato de uma década.

**Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 61–70, 2012. DOI: 10.1590/S1413-81232012000100009. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232012000100009&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000100009&lng=pt&tlng=pt).

MOTA, Daniel Marques; VIGO, Álvaro; DE SOUZA KUCHENBECKER, Ricardo. Adverse drug reactions reported to the Brazilian pharmacovigilance system from 2008 to 2013:

Descriptive study. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 35, n. 8, p. 1–14, 2019. DOI: 10.1590/0102-311X00148818.

MOTA, Daniel Marques; VIGO, Álvaro; KUCHENBECKER, Ricardo de Souza. Evolution and key elements of the Brazilian pharmacovigilance system: A scoping review beginning with the creation of the brazilian health regulatory agency. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 34, n. 10, p. 1–20, 2018. DOI: 10.1590/0102-311x00000218.

MOTA, Daniel Marques; VIGO, Álvaro; KUCHENBECKER, Ricardo de Souza. Avaliação do desempenho do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: uma ferramenta do sistema de farmacovigilância. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 25, n. 5, p. 1955–1966, 2020. DOI: 10.1590/1413-81232020255.19522018.

NADEW, Solomon Shiferaw; MICHAEL BEYENE, Kidanemariam G.; BEZA, Solomon Worku. Adverse drug reaction reporting practice and associated factors among medical doctors in government hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 1–19, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0227712.

NANICHE, Denise et al. Beyond the jab: A need for global coordination of pharmacovigilance for COVID-19 vaccine deployment. **EClinicalMedicine**, [S. l.], v. 36, p. 100925, 2021. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100925. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100925>.

NEGRI, Barjas. **Política Federal de Assistência Farmacêutica: 1990 a 2002**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/polit\\_fed\\_assist\\_farm.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/polit_fed_assist_farm.pdf).

NOBLE, Douglas J.; PRONOVOST, Peter J. Underreporting of patient safety incidents reduces health care’s ability to quantify and accurately measure harm reduction. **Journal of Patient Safety**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 247–250, 2010. DOI: 10.1097/PTS.0b013e3181fd1697.

NWOKEJI, Esmond D.; RASCATI, Karen L.; MOCZYGEMBA, Leticia R.; WILSON, James P. Pharmacoepidemiology education in US colleges and schools of pharmacy. **American Journal of Pharmaceutical Education**, [S. l.], v. 71, n. 4, p. 4–8, 2007. DOI: 10.5688/aj710480.

**O Boa Noite Cinderela e o consumo de drogas em São Paulo**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.vice.com/pt/article/ywbynv/o-boa-noite-cinderela-e-o-consumo-de-drogas-em-sao-paulo>. Acesso em: 9 ago. 2021.

OBSERVIVUM. **Editorial do Observivum - Boletim trimestral do Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos, Boletim Observivum**. Rio de Janeiro: Observivum/ Faculdade de Farmácia/ Universidade Federal do Rio de Janeiro, , 2017.

OGAR, C.; MATHENGE, W.; KHAEMBA, C.; NDAGIJE, H. **The challenging times and**

**opportunities for pharmacovigilance in Africa during the COVID-19 pandemic** *Drugs and Therapy Perspectives*, 2020. DOI: 10.1007/s40267-020-00748-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00748-4>.

OLIVEIRA, E.A.; LABRA, M.E.; BERMUDEZ, J. A produção pública de medicamentos no Brasil : uma visão geral Public production of medicines in Brazil : an overview. **Caderno de Saúde Pública**, [S. l.], v. 22, n. 11, p. 2379–2389, 2006.

OLIVEIRA, Maria Auxiliadora;; BERMUDEZ, JORGE ANTONIO ZEPEDA; SOUZA, Arthur Custódio Moreira. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cad. Saúde Pública**, [S. l.], n. 15(1), p. 99–112, 1999. DOI: 10.1137/050638928.

OMS/OPAS et al. **A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos**. [s.l: s.n.].

OMS/OPAS. **A importância da Farmacovigilância: Monitorização da segurança dos medicamentos**. [s.l: s.n.].

**OPAS conclui projeto piloto de farmacovigilância de malária no Brasil - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/14-4-2021-opas-conclui-projeto-piloto-farmacovigilancia-malaria-no-brasil>. Acesso em: 10 dez. 2021.

ORELLANA, Jesem Douglas Yamall; DA CUNHA, Geraldo Marcelo; MARRERO, Lihsieh; MOREIRA, Ronaldo Ismerio; DA COSTA LEITE, Iuri; HORTA, Bernardo Lessa. Excess deaths during the COVID-19 pandemic: underreporting and regional inequalities in Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 1–16, 2021. DOI: 10.1590/0102-311X00259120.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Monitorização da Segurança de Medicamentos: Diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância**. [s.l: s.n.].

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas práticas de farmacovigilância para as américas**. [s.l: s.n.]. v. 1

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Entenda a infodemia e a desinformação na luta contra a COVID-19. **Saúde digital**, [S. l.], 2020. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52054/Factsheet-Infodemic\\_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52054/Factsheet-Infodemic_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **A importância da farmacovigilância. Monitorização da segurança dos medicamentos**. [s.l: s.n.].

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE- OPAS/BR. **Módulo de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades (MOPECE)**. [s.l: s.n.].

ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS). **Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance**. Geneva.

OSHIKOYA, Kazeem A.; AWOBUSUYI, Jacob O.; K.A., Oshikoya; J.O., Awobusuyi. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. **BMC Clinical Pharmacology**, K.A. Oshikoya, Pharmacology Department, Lagos State University College of Medicine, Ikeja, Lagos, Nigeria, v. 9, p. 1–8, 2009. DOI:

10.1186/1472-6904-9-14. Disponível em:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355180932>.

P.R.CANNON, E. M. K. Geiling. Pathologic Effects of Elixir of. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 211, n. 10, p. 919–926, 1937.

PACHECO, Flávia Caselli; DOMINGUES, Carla Magda Allan Santos; MARANHÃO, Ana Goretti Kalume; CARVALHO, Sandra Maria Deotti; DA SILVA TEIXEIRA, Antonia Maria; BRAZ, Rui Moreira; REBELO, Renata Cristina Freitas; GUILHEM, Dirce Bellezi. Analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System in Brazil, 2014 to 2016. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, [S. l.], v. 42, p. 1–8, 2018. DOI: 10.26633/RPSP.2018.12.

PAGOTTO, Caroline; VARALLO, Fabiana; MASTROIANNI, Patrícia. Impact of educational interventions on adverse drug events reporting. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 410–417, 2013. DOI: 10.1017/S0266462313000457.

**PAHO/WHO | System for Evaluation of the National Regulatory Authorities for Medicines**. [s.d.]. Disponível em:

[https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=en). Acesso em: 21 dez. 2020.

PAIVA, Carlos Henrique Assunção; TEIXEIRA, Luiz Antonio. Reforma sanitária e a criação do sistema único de Saúde: Notas sobre contextos e autores. **Historia, Ciencias, Saude - Manguinhos**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 15–35, 2014. DOI: 10.1590/S0104-59702014000100002.

PAL, Shanthi N.; DUNCOMBE, Chris; FALZON, Dennis; OLSSON, Sten. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: Complementing spontaneous reporting systems. **Drug Safety**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 75–81, 2013. DOI: 10.1007/s40264-012-0014-6.

PALMA, Alexandre; VILAÇA, Murilo Mariano. Conflitos de interesse na pesquisa, produção e divulgação de medicamentos. **Historia, Ciencias, Saude - Manguinhos**, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 919–932, 2012. DOI: 10.1590/S0104-59702012000300008.

PARIKH, Sumit; CHRISTENSEN, Donna; STUCHBERY, Peter; PETERSON, Jenny; HUTCHINSON, Anastasia; JACKSON, Terri. Exploring in-hospital adverse drug events using ICD-10 codes. **Australian Health Review**, [S. l.], v. 38, n. 4, p. 454–460, 2014. DOI: 10.1071/AH13166.

PATEL, Hitesh; BELL, Derek; MOLOKHIA, Mariam; SRISHANMUGANATHAN, Janakan; PATEL, Mitesh; CAR, Josip; MAJEED, Azeem. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: Analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. **BMC Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 7, 2007. DOI: 10.1186/1472-6904-7-9.

PATRIOTA, CLÁUDIA MARIA MACIEL. **O Uso Da Informação Em Saúde Para Tomada De Decisão : Um Estudo De Metanálise**. 2009. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, [S. l.], 2009.

PÊGO, Alexandra et al. **Farmacovigilância em Portugal: 25 anos**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: [http://app10.infarmed.pt/e\\_book\\_farmacovigilancia25/index.html](http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html).

PEPE, Vera Lúcia Edais; NOVAES, Hillegonda Maria Dutilh. National pharmacovigilance systems in Brazil and Portugal: Similarities, differences, and challenges. **Cadernos de Saude**

**Publica**, [S. l.], v. 36, n. 7, p. 1–15, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00043019.

PEREIRA, Boscolli Barbosa. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. **Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 177–181, 2020. DOI: 10.1080/10937404.2020.1752340. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10937404.2020.1752340>.

**Perfil demográfico do Brasil até 2100 e desafios da covid-19**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.ecodebate.com.br/2020/04/29/o-perfil-demografico-do-brasil-ate-2100-e-os-desafios-da-covid-19-artigo-de-jose-eustaquio-diniz-alves/>. Acesso em: 14 dez. 2021.

PIMENTEL, Ana Cristina de Lima; JANNOTTI, Cláudia Bonan; GAUDENZI, Paula; TEIXEIRA, Luiz Antonio da Silva. A breve vida do Norplant® no Brasil: Controvérsias e reações entre ciência, sociedade e Estado. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 43–52, 2017. DOI: 10.1590/1413-81232017221.05932016.

PIRMOHAMED, Munir; JAMES, Sally; MEAKIN, Shaun; GREEN, Chris. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Authors' reply. **Bmj**, [S. l.], v. 329, n. 7463, p. 460.2, 2004. DOI: 10.1136/bmj.329.7463.460-a.

PONCIANO, ÂNGELA MARIA DE SOUZA; CARVALHO, DIANA MAUL DE; SANTOS, Elisabete P. dos. Avaliação do nível de informação do estudo das reações adversas a medicamentos em um Hospital Universitário. **Cad. Saúde Colet.**, [S. l.], v. 6(1), n. jan-jun, p. 5–23, 1998.

**PORTARIA Nº 1.856, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2017 - Imprensa Nacional**. [s.d.]. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19402407/doi-10.1080/10937404.2020.1752340](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19402407/doi-10.1080/10937404.2020.1752340). Acesso em: 19 dez. 2020.

PORTELA, Alyne Da Silva; LEAL, A. A. F.; WERNER, R. P. B.; SIMÕES, M. O. S.; MEDEIROS, A. C. D. Políticas públicas de medicamentos: Trajetória e desafios. **Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 9–14, 2010.

**Presidente da Anvisa rebate Bolsonaro sobre suspeitas levantadas contra agência: “se retrate” - Jornal O Globo**. [s.d.]. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/saude/presidente-da-anvisa-rebate-bolsonaro-sobre-suspeitas-levantadas-contra-agencia-se-retrate-1-25346843>. Acesso em: 17 jan. 2022.

PRICE, John. GVP-Pharmacovigilance in Crisis: Drug Safety at a Crossroads. **Clinical Therapeutics**, [S. l.], v. 40, n. 5, p. 790–797, 2018. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.02.013.

**Quem somos | CECOVISA**. [s.d.]. Disponível em: <http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/?q=quemsomos>. Acesso em: 10 fev. 2022.

RADECKA, Anna et al. **Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action Drug Safety**, 2018. DOI: 10.1007/s40264-018-0708-5.

**Rede Sentinela — Português (Brasil)**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/rede-sentinela/rede-sentinela-1>. Acesso em: 31 ago. 2021.

**Relatórios de Gestão — Português (Brasil)**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorios-de-gestao>. Acesso em: 23 dez. 2021.

**RESOLUÇÃO-RDC Nº 61, DE 3 DE FEVEREIRO DE 2016 - Imprensa Nacional.** [s.d.].

Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22301726/do1-2016-02-05-resolucao-rdc-n-61-de-3-de-fevereiro-de-2016-22301384](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22301726/do1-2016-02-05-resolucao-rdc-n-61-de-3-de-fevereiro-de-2016-22301384). Acesso em: 18 dez. 2020.

**RESOLUÇÃO - RDC Nº 200, de 26 de dezembro de 2017 - Imprensa Nacional.** [s.d.].

Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017--2198619](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017--2198619). Acesso em: 28 dez. 2021.

**RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 415, DE 26 DE AGOSTO DE 2020 - RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 415, DE 26 DE AGOSTO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional.** [s.d.]. Disponível em:

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-415-de-26-de-agosto-de-2020-274387454>. Acesso em: 15 dez. 2021.

**Resolucao nº 348-ANVISA.** [s.d.]. Disponível em:

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/portaria/Resolucao nº 348-ANVISA.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/Resolucao%20n%20348-ANVISA.htm). Acesso em: 15 dez. 2021.

**Resolucao nº 352-ANVISA.** [s.d.]. Disponível em:

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/portaria/Resolucao nº 352-ANVISA.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/Resolucao%20n%20352-ANVISA.htm). Acesso em: 15 dez. 2021.

RIEF, Winfried. Fear of Adverse Effects and COVID-19 Vaccine Hesitancy:

Recommendations of the Treatment Expectation Expert Group. **JAMA Health Forum**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. e210804, 2021. DOI: 10.1001/jamahealthforum.2021.0804.

RIGO, KÉSIA GEMIMA PALMA; NISHIYAMA, Paula. A evolução da farmacovigilância no Brasil. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, [S. l.], v. 27, n. 2, 2005, p. 131–135, 2005.

ROMÃO, Nuno Jorge Mangorrinha Henriques Amorim. Qual a percepção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. **Ordem dos Farmacêuticos**, [S. l.], p. 1–52, 2016. Disponível em:

[https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios\\_de\\_Especialidade/Titulo\\_Especialidade/Especialidade\\_AR/Especialistas\\_Anteriores/2016/2016\\_Nuno\\_Jorge\\_Mangorrinha\\_Henriques\\_Amorim\\_Romao.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Nuno_Jorge_Mangorrinha_Henriques_Amorim_Romao.pdf).

ROTTENKOLBER, Dominik; HASFORD, Joerg; STAUSBERG, Jürgen. Costs of adverse drug events in German hospitals - A microcosting study. **Value in Health**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 868–875, 2012. DOI: 10.1016/j.jval.2012.05.007. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.05.007>.

ROUTLEDGE, Philip. 150 Years of Pharmacovigilance. **Lancet**, [S. l.], v. 351, n. 9110, p. 1200–1201, 1998. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03148-1.

ROZENFELD, Suely. A farmacovigilância. **Cadernos de saude publica**, [S. l.], v. 4, n. (3), p. 336–341, 1988.

ROZENFELD, Suely. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas TT - Drug surveillance: topics for discussion and prospects. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 237–263, 1998. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X1998000200002&lang=pt%5Chttp://www.scielo.br/pdf/csp/v14n2/0346.pdf](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1998000200002&lang=pt%5Chttp://www.scielo.br/pdf/csp/v14n2/0346.pdf).

ROZENFELD, Suely. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 108–115, 2007. a. DOI: 10.1590/s0034-89102006005000012.

ROZENFELD, Suely. Drug adverse events in hospitals in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista de Saude Publica**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 1–8, 2007. b. DOI: 10.1590/S0034-89102007000100015.

ROZENFELD, Suely; GIORDANI, Fabiola; COELHO, Sonia. Adverse drug events in hospital: Pilot study with trigger tool. **Revista de Saude Publica**, [S. l.], v. 47, n. 6, p. 1102–1111, 2013. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047004735.

SÁ, Argentina Santos de. **Avaliação de plano de farmacovigilância para o registro de medicamentos no Brasil: uma ferramenta proativa de farmacovigilância**. 2019. Universidade Federal do Ceará, [S. l.], 2019.

**Safety of COVID-19 vaccines | European Medicines Agency**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>. Acesso em: 10 out. 2021.

SALVIANO, Luiza Herbene Macêdo Soares; LUIZA, Vera Lucia; PONCIANO, Ângela Maria de Souza. Percepção e condutas de profissionais da Estratégia Saúde da Família acerca de reações adversas a medicamentos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 47–56, 2011. DOI: 10.5123/s1679-49742011000100006.

SANOFI. **Uso de Hidroxicloroquina (Plaquinol) no contexto da COVID-19 - Risco de prolongamento do Intervalo QT e interações medicamentosas**. São Paulo.

SANTOS, Guidyan Anne Silva; BOING, Alexandra Crispim. Hospitalizations and deaths from drug poisoning and adverse reactions in Brazil: An analysis from 2000 to 2014. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1590/0102-311X00100917.

SÃO PAULO, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, Centro de Vigilância Sanitária-CVS. **Programa Farmácias Notificadoras**. 2005. Disponível em: [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/prog\\_det.asp?te\\_codigo=22&pr\\_codigo=3](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/prog_det.asp?te_codigo=22&pr_codigo=3). Acesso em: 17 dez. 2020.

SÃO PAULO, SECRETARIA DE SAÚDE, COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. **A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e o Sistema Nacional de Farmacovigilância Boletim Epidemiológico Paulista**, 2005. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/2005/16\\_-\\_abril\\_2005.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/2005/16_-_abril_2005.pdf).

SÃO PAULO, Secretaria de Saúde. **Vigilância Pós Comercialização/Pós Uso**. 2021. Disponível em: [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/area.asp?at\\_codigo=5](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/area.asp?at_codigo=5). Acesso em: 27 out. 2021.

SCHNEIDER, Daniela Ribeiro; ANTUNES, Larissa. A função imaginária no uso de substâncias psicoativas: contribuições de Jean-Paul Sartre. **Rev. NUFEN**, [S. l.], p. 66–91, 2010.

SCHUEMIE, Martijn J. Methods for drug safety signal detection in longitudinal observational databases: LGPS and LEOPARD. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, [S. l.], v. 13, n. October 2010, p. 292–299, 2010. DOI: 10.1002/pds.

SCHURIG, A. Marlen et al. Adverse drug reactions (ADR) and emergencies-the prevalence of

suspected ADR in four emergency departments in Germany. **Deutsches Arzteblatt International**, [S. l.], v. 115, n. 15, p. 251–258, 2018. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0251.

SCLIAR, Moacyr. História do conceito de saúde. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 29–41, 2007. DOI: 10.1590/s0103-73312007000100003.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. SÃO PAULO. **Resolução SS nº 72, de 13 de abril de 1998- Institui o programa das Iatrogenias**São PauloBVS - Legislações, , 1998.

**Secretaria de Saúde de Natal recomenda usar ivermectina para prevenir e tratar coronavírus; SAIBA COMO**. [s.d.]. Disponível em: <https://agorarn.com.br/geral/secretaria-de-saude-de-natal-recomenda-usar-ivermectina-para-prevenir-e-tratar-coronavirus-saiba-como/>. Acesso em: 7 fev. 2021.

SÉRGIO ARRAIS, Paulo D.; LUTÉSCIA COELHO, Helena L.; DO CARMO S BATISTA, Maria D.; CARVALHO, Marisa L.; RIGHI JOSEP MARIA ARNAU, Roberto E. **Perfil da automedicação no Brasil\* Aspects of self-medication in Brazil**. [s.l: s.n.].

SETA, Marismary Horsth De; REIS, Lenice G. da Costa; PEPE, Vera Lúcia Edais. Vigilâncias do campo da saúde: conceitos fundamentais e processos de trabalho. **Qualificação de Gestores do Sus**, [S. l.], p. 199–237, 2011. Disponível em: [http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt\\_424619245.pdf](http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_424619245.pdf).

SHARRAR, Robert g.; DIECK, Gretchen s. **Monitoring product safety in the postmarketing environment****Therapeutic Advances in Drug Safety**, 2013. DOI: 10.1177/2042098613490780.

SHRESTHA, Sunil et al. Adverse events related to COVID-19 vaccines: the need to strengthen pharmacovigilance monitoring systems. **Drugs and Therapy Perspectives**, [S. l.], v. 37, n. 8, p. 376–382, 2021. DOI: 10.1007/s40267-021-00852-z. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40267-021-00852-z>.

SILVA, Carlos; CUNHA, Juliana; MOREIRA, Cinthia. Adverse events in intensive care: What they know the nurses. **Revista de Pesquisa: Cuidado é fundamental online**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 8, 2011.

SILVA, Erica Fernandes Da; FERREIRA, Aline Gerhardt de Oliveira; SILVA, Fabiano Caseira Macedo Da; BARRETO, Jonatas Reis. Farmacovigilância em tuberculose: experiência-piloto de um Centro de Referência do Rio de Janeiro, Brasil. **Vigilância Sanitária em Debate**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 71–75, 2019. DOI: 10.22239/2317-269x.01263.

SILVA, J. A.; MELO, J. R. R.; COELHO, H. L. L. Uso Abusivo de Benzidamina em Fortaleza. **Revista Infarma**, [S. l.], v. 5, n. 1/6, p. 16–18, 1997.

SILVA JUNIOR, Jarbas Barbosa Da. Antimoniato de meglumina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 103–105, 2001. DOI: 10.1590/s0037-86822001000100017.

**Sinavisa - Anvisa**. [s.d.]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/sinavisa>. Acesso em: 25 jan. 2022.

SINDUSFARMA. Perfil da indústria farmacêutica Mercado farmacêutico no Brasil. [S. l.], 2020.

SISTEMA, Del; FARMACOVIGILANCIA, Español De. Buenas prácticas de farmacovigilancia. [S. l.], p. 1–36, 2016.

SMITH, Anthony; DARRACOTT, Robert. Review of pharmacist undergraduate education and pre-registration training and proposals for reform. *[S. l.]*, n. April, p. 72, 2011. Disponível em: [www.mee.nhs.uk](http://www.mee.nhs.uk).

SMITH, Melvyn P.; WEBLEY, Sherael D. Pharmacovigilance teaching in UK undergraduate pharmacy programmes. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, *[S. l.]*, v. 22, n. 3, p. 223–228, 2013. DOI: 10.1002/pds.3311. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3311>.

**SNOMED CT para Mapa ICD-10-CM**. [s.d.]. Disponível em: [https://www.nlm.nih.gov/research/umls/mapping\\_projects/snomedct\\_to\\_icd10cm.html](https://www.nlm.nih.gov/research/umls/mapping_projects/snomedct_to_icd10cm.html). Acesso em: 21 jun. 2021.

SOARES, Julino Rodrigues; OLIVEIRA, Vanessa Elias De. A participação social na vigilância de medicamentos. **Cadernos Ibero-Americanos De Direito Sanitário**, *[S. l.]*, v. 8, n. 2, p. 31–43, 2019. DOI: 10.17566/ciads.v8i2.512.

**Sobre Pharmacoepidemiology-pharmacoepi.org - International Society for Pharmacoepidemiology**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.pharmacoepi.org/about-ispe/about-pharmacoepidemiology/>. Acesso em: 14 dez. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA. **Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia**. [s.l.: s.n.].

SOUSA, MICAELA FIGUEIRA DE; PITA, JOÃO RUI; PEREIRA, Ana Leonor. **50 anos de legislação farmacêutica na Europa (1965-2015): o caso específico da AIMImpactum Coimbra university Press**Coimbra, PT.Centro de Informação Europe Direct de Aveiro; Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX, , 2016. DOI: [http://dx.doi.org/10.14195/1647-6336\\_14\\_4](http://dx.doi.org/10.14195/1647-6336_14_4). Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316.2/39349>.

SOUTO, Ana Cristina. **Saúde e Política: A vigilância sanitária no Brasil de 1976-1994**. [s.l.] : Sobravime (reimpressão), 2004.

SOUZA, Lucas Balsanelli; BONAMIGO, Andréa Wander. Integração Ensino-Serviço Na Formação De Profissionais Para Sistemas Públicos De Saúde. **Trabalho, Educação e Saúde**, *[S. l.]*, v. 17, n. 3, p. 1–20, 2019. DOI: 10.1590/1981-7746-sol00217.

SPERANCINI, José Henrique Bassi Souza; DE AZEVEDO, Marcia Carvalho; CAPPA, Josmar; VAROTO, Vania Aparecida Gurian. **Infraestrutura para o desenvolvimento do complexo industrial da saúdeEspacios**. [s.l.] : Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz, 2012.

STACEY, S.; COOMBES, I.; WAINWRIGHT, C.; KLEE, B.; MILLER, H.; WHITFIELD, K. Characteristics of adverse medication events in a children's hospital. **Journal of Paediatrics and Child Health**, *[S. l.]*, v. 50, n. 12, p. 966–971, 2014. DOI: 10.1111/jpc.12684.

STAUSBERG, Jürgen. International prevalence of adverse drug events in hospitals: An analysis of routine data from England, Germany, and the USA. **BMC Health Services Research**, *[S. l.]*, v. 14, p. 1–9, 2014. DOI: 10.1186/1472-6963-14-125.

STAUSBERG, Jürgen; HASFORD, Jörg. Identification of Adverse Drug Events. **Deutsches Aerzteblatt Online**, *[S. l.]*, v. 107(3), p. 23–9, 2010. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0023.

STROM, B. L.; TUGWELL, P. Pharmacoepidemiology: Current status, prospects, and problems. **Annals of Internal Medicine**, *[S. l.]*, v. 113, n. 3, p. 179–181, 1990. DOI: 10.7326/0003-4819-113-3-179.

SULTANA, Janet; CUTRONEO, Paola; TRIFIRÒ, Gianluca. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, [S. l.], v. 4, n. SUPPL.1, p. 73–78, 2013. DOI: 10.4103/0976-500X.120957.

SVOBODA, Michelle Silva Nunes. Erros de medicação : revisão das ocorrências em hospitais brasileiros. [S. l.], 2013. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/96059>. Acesso em: 6 out. 2021.

TALATTOF, Zahra & Azad Azita. A evaluation of knowledge, Attitude and Praticice of EAM reporting in dental practice.pdf. [S. l.], 2015. DOI: 10.1186/1472-6904-9-14. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/9/14>. Acesso em: 5 set. 2019.

TANDON, VishalR R.; MAHAJAN, Vivek; KHAJURIA, Vijay; GILLANI, Zahid. Under-reporting of adverse drug reactions: A challenge for pharmacovigilance in India. **Indian Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 65, 2015. DOI: 10.4103/0253-7613.150344.

TANNI, Suzana E.; BACHA, Hélio A.; NAIME, Alexandre; BERNARDO, Wanderley M. Uso de Hidroxicloroquina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e tratar COVID-19 leve : revisão sistemática e meta-análise. [S. l.], v. 47, n. 5, p. 1–11, 2021.

TAVARES RIBEIRO, Patrícia; LUCCHESI, Geraldo. A vigilância sanitária, segundo as normas operacionais básicas do Ministério da Saúde. **Fundamentos da vigilância sanitária**, [S. l.], p. 99–112, 2000.

TEIXEIRA, Ana Paula Coelho Penna; LEITÃO, Leonardo Oliveira; BARBOSA, Patricia Fernanda Toledo; CAMMAROTA, Dolly Milena O. T.; ROCHA, Vanessa Louis Camilo. Perfil de estabelecimentos de saúde brasileiros participantes da Rede Sentinela. **Vigilância Sanitária em Debate**, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 88, 2017. DOI: 10.22239/2317-269x.01006.

TEIXEIRA, Maria Glória; COSTA, Maria da Conceição Nascimento; CARMO, Eduardo Hage; DE OLIVEIRA, Wanderson Kleber; PENNA, Gerson Oliveira. Health surveillance at the SUS: Development, effects and perspectives. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 23, n. 6, p. 1811–1818, 2018. DOI: 10.1590/1413-81232018236.09032018.

TEW MM, TEOH BC, Mohd Baidi AS; Saw HL. Assessment of Knowledge, Attitude and Practices of Adverse Drug Reaction Reporting among Doctors and Pharmacists in Primary Healthcare. **Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety**, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 1–6, 2016. DOI: 10.4172/2167-1052.1000206.

THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION-ICH. **ICH Official web site : ICH**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.ich.org/page/history>. Acesso em: 15 dez. 2020.

THE LANCET. COVID-19 in Brazil: “So what?” **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10235, p. 1461, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31095-3.

THOMAS, Dixon; ZACHARIAH, Seeba. **Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance in Developing Countries**. [s.l.] : Elsevier Inc., 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-811228-1.00011-X. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811228-1.00011-X>.

TORRES, ALESSANDRA S.; MOTA, Eduardo Luiz Andrade. Notificação de eventos adversos em Vigilância Sanitária: Incompletude das variáveis do Notivisa em 2007 e 2008. **Cad. Saúde Colet.**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 133–143, 2010.

TRIFIRÒ, G.; SULTANA, J.; BATE, A. From Big Data to Smart Data for Pharmacovigilance: The Role of Healthcare Databases and Other Emerging Sources. **Drug Safety**, [S. l.], v. 41, n.

2, p. 143–149, 2018. DOI: 10.1007/s40264-017-0592-4.

TUCCORI, Marco; CONVERTINO, Irma; FERRARO, Sara; CAPPELLO, Emiliano; VALDISERRA, Giulia; FOCOSI, Daniele; BLANDIZZI, Corrado. The Impact of the COVID-19 “Infodemic” on Drug-Utilization Behaviors: Implications for Pharmacovigilance. **Drug Safety**, [S. l.], v. 43, n. 8, p. 699–709, 2020. DOI: 10.1007/s40264-020-00965-w. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00965-w>.

TYAGI, Sunil. Global research output in ‘pharmacovigilance’ during 2015-2020. **Therapies**, [S. l.], n. xxxx, 2021. DOI: 10.1016/j.therap.2021.11.011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.11.011>.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Assessment Guidance for Industry Practices and Pharmacoeconomic Assessment. **Biotechnology Law report 344**, [S. l.], v. 3, n. June, p. 344–356, 2005. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/blr.2005.24.304%5Cnhttp://www.fda.gov/downlo ads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf>.

**UMC | Sobre VigiFlow**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/about-vigiflow/>. Acesso em: 30 out. 2021.

**UMC | WHO Programme for International Drug Monitoring**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>. Acesso em: 13 dez. 2020.

**UMC | WHO programme members**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/>. Acesso em: 17 dez. 2020.

UPPSALA MONITORING CENTER- UMC. **The year in review: July 2020-june 2021 Annual report**. [s.l.: s.n.]. DOI: 10.1007/s11306-014-0737-8.

UPPSALA MONITORING CENTRE- UMC. **Individual Case Safety Reports and VigiBase – the vital importance of quality OMS-Uppsala Monitoring Centre**. [s.l.: s.n.].

UPPSALA MONITORING CENTRE- UMC. **UMC | Como relatar ICSRs para tratamentos COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/covid-19/how-to-report-icsrs-for-covid-19-treatments/>. Acesso em: 3 nov. 2021.

**Vaccine Safety Net**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.vaccinesafetynet.org/>. Acesso em: 10 dez. 2021.

**Vacinas contra Covid-19 e eventos adversos: notificações — Português (Brasil)**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/vacinas-contracovid-19-e-eventos-adversos-notificacoes>. Acesso em: 4 nov. 2021.

**Vacinas seguras contra a COVID-19 para os europeus | Comissão Europeia**. [s.d.]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans\\_pt#theeu-vaccine-strategy](https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_pt#theeu-vaccine-strategy). Acesso em: 15 dez. 2021.

VARALLO, FR, MASTROIANNI, PC. **Farmacovigilância: da teoria à prática**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/113722>.

VARALLO, Fabiana Rossi; GUIMARÃES, Synara de Oliveira Paim; ABJAUDE, Samir Antonio Rodrigues; MASTROIANNI, Patricia de Carvalho. Causes for the underreporting of

adverse drug events by health professionals: A systematic review. **Revista da Escola de Enfermagem**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 739–747, 2014. DOI: 10.1590/S0080-623420140000400023.

VARALLO, Fabiana Rossi; PLANETA, Cleopatra S.; MASTROIANNI, Patricia de Carvalho. Effectiveness of pharmacovigilance: Multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff. **Clinics**, [S. l.], v. 72, n. 1, p. 51–57, 2017. DOI: 10.6061/clinics/2017(01)09.

VIDOTTI, Carlos Cezar Flores; HELEODORO, Neudo Magnano; ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado; HOEFLER, Rogério; MARTINS, Rosa; CASTILHO, Selma Rodrigues De. **Centros de informação sobre medicamentos análise diagnóstica no brasil**. [s.l.: s.n.].

Vigilância em Saúde. *In: Para entender a gestão do SUS - Parte 1*. [s.l.: s.n.]. p. 320. Disponível em: <http://www.sites.epsjv.fiocruz.br/dicionario/verbetes/vigsau.html>. Acesso em: 11 mar. 2021.

**Vírus em alta, poucas doses: Como Brasil perdeu chance de garantir vacinas contra a Covid-19 - InfoMoney**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.infomoney.com.br/economia/virus-em-alta-poucas-doses-como-brasil-perdeu-chance-de-garantir-vacinas-contracovid-19/>. Acesso em: 18 jan. 2022.

VOGLER, Marcelo; RICCI CONESA, Heloísa; DE ARAÚJO FERREIRA, Karla; MOREIRA CRUZ, Flávia; SIMIONI GASPAROTTO, Fernanda; FLECK, Karen; MACIEL REBELO, Fernanda; KOLLROSS, Bianca; SILVEIRA GONÇALVES, Yannie. Electronic Reporting Systems in Pharmacovigilance: The Implementation of VigiFlow in Brazil. **Pharmaceutical Medicine**, [S. l.], v. 34, n. 5, p. 327–334, 2020. DOI: 10.1007/s40290-020-00349-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40290-020-00349-6>.

**Volta de emagrecedores gera briga entre Anvisa e médicos - 22/06/2017 - Equilíbrio e Saúde - Folha de S.Paulo**. [s.d.]. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2017/06/1894903-volta-de-emagrecedores-gera-briga-entre-anvisa-e-medicos.shtml>. Acesso em: 18 dez. 2020.

VOSGERAU, Milene Zanoni da Silva; SOARES, Darli Antonio; DE SOUZA, Regina Kazue Tanno; MATSUO, Tiemi; CARVALHO, Gisele dos Santos. Consumo de medicamentos entre adultos na área de abrangência de uma unidade de saúde da família. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 16, n. SUPPL. 1, p. 1629–1638, 2011. DOI: 10.1590/S1413-81232011000700099.

WADHWA, Diksha; KUMAR, Keshav; BATRA, Sonali; SHARMA, Sumit. Automation in signal management in pharmacovigilance - An insight. **Briefings in Bioinformatics**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 1–9, 2021. DOI: 10.1093/bib/bbaa363.

WAMAE, Claire Njeri. Mass drug administration and worms experience in Africa: Envisage repurposing ivermectin for SARS-COV-2. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S. l.], v. 103, n. 1, p. 10–11, 2020. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0295.

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2021. 24rd edition**Oslo, Norway, 2021.

WISNIEWSKI, Antoni F. Z. et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. **Drug Safety**, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 469–490, 2016. DOI: 10.1007/s40264-016-0405-1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected** interim Guidance. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Consultative meeting planning for the global patient safety challenge: medication safety, 19-20 April 2016, WHO Headquarters Geneva, Switzerland: meeting report. [S. l.], n. April, p. 3–37, 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254990>.

WORLD HEALTH ORGANIZATIONS- WHO. **The Safety of Medicines in Public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool**. [s.l: s.n.]. Disponível em: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf).

Y.K., Avong et al. **Addressing the under-reporting of adverse drug reactions in public health programs controlling HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria: A prospective cohort study** PLoS ONE, 2018. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623570572%0Ahttp://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0200810>.

YANO, Helena Miyoco; AURICCHIO, Mariangela Tirico; ESTE, Resumo. Digitoxina : superdosagem em medicamento manipulado Digitoxin : overdose in pharmaceutical compounded preparation. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, [S. l.], v. 64, n. 2, p. 273–275, 2005.

YANO, Helena Miyoco; BUGNO, Adriana; AURICCHIO, Mariangela Tirico. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, [S. l.], v. 67, n. 3, p. 234–236, 2008.

**Yellow Card Scheme - MHRA**. [s.d.]. Disponível em: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/the-yellow-card-scheme/>. Acesso em: 13 dez. 2020.

ZHAO, Jing; HENRIKSSON, Aron; ASKER, Lars; BOSTRÖM, Henrik. Predictive modeling of structured electronic health records for adverse drug event detection. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. S1, 2015. DOI: 10.1186/1472-6947-15-S4-S1. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/15/S4/S1>.

ZORZANELLI, Rafaela. Entrevista de suely rozenfeld à physis. **Physis**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 1–8, 2018. DOI: 10.1590/s0103-73312018280111.

## APENDICES

APÊNDICE A – Registro do protocolo da revisão sistemática no International prospective register of systematic reviews-PROSPERO do National Institute for Health Research



### PROSPERO

#### International prospective register of systematic reviews

#### Citation:

Romerio Melo, Paulo Arrais, Elisabeth Duarte, Sílvia Maria Freitas, Eduardo Gabriel. Selecting ICD-10 codes to track Adverse Drug Events (ADEs) in large health databases: a systematic review. **PROSPERO 2019 CRD42019120694** Available from:

[https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42019120694](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019120694)

#### Review question [2 changes]

What are the ICD-10 codes used in studies such as Adverse Drug Event Trackers?

What are the most consistent ICD-10 codes among researchers as trackers of Adverse Drug Events?

#### Searches [2 changes]

The search strategy will combine three concepts: the ICD coding system, adverse drug events, and health databases. The scope descriptions of each search term will be reviewed to identify and incorporate previous indexing terms, alternative keywords, and appropriate terms used in digital libraries and databases through their respective search tools using the Medical Subject terms. Headings and Health Sciences Descriptors and free terms in the three languages ??(Portuguese, English, Spanish), defined by the PICO strategy.

It will also be performed in the manual search, through direct search in the references of articles considered of importance for the review. It will also be done, as far as possible, for consultation in ICD-10 code and for the authors.

No restrictions will be imposed on language, type of publication (journal articles or journal of scientific events in the area, coursework, Master's, and Doctorates will be considered) or period of publication.

The valid search time will be from 06/10/2019 to 06/14/2019 and, priority, in databases with free access via CAFE, however, the automatic searches will be performed with the keywords and according to the result, including at any time prior to the publication of the results.

**Search strategy summary:**

International Classification of Diseases (MeSH Terms), International Classification of Diseases, International Classification of Diseases, ICD-10, drug-related side effects and adverse reactions (MeSH Terms); adverse drug reaction or adverse event, Medication-related problems, Side Effects and Adverse Drug Related Reactions, Side effects and adverse drug-related reactions, database, database, database, administrative data, Information Storage and Retrieval Methods.

The search strategy is described in full in the attached protocol (see Field #34, Reference and/or URL for published protocol), in the Portuguese language.

**Types of study to be included [2 changes]**

Descriptive, observational (case-control and cohort) and cross-sectional studies.

Condition or domain being studied [2 changes]

The domain to be studied will be the adverse drug event. In this context, articles in the literature that have ICD-10 codes as trackers for these events will be evaluated.

There are several studies that use these codes with EAM trackers, however, these lists have several codes, which often do not match the definitions of problems and concepts, generating different incidence/prevalence rates of the studied AMI.

The inclusion and exclusion criteria adopted in this review will define a set of articles that can be easily evaluated and compared with each other. This review will adopt the WHO definition of adverse drug events.

**Participants/population [2 changes]**

The domain to be studied will be the adverse drug event. In this context, articles in the literature that have ICD-10 codes as trackers for these events will be evaluated. There are several studies that use these codes with EAM trackers, however, these lists have several codes, which often do not match the definitions of problems and concepts, generating different incidence/prevalence rates of the studied AMI. The inclusion and exclusion criteria adopted in this review will define a set of articles that can be easily evaluated and compared with each other. This review will adopt the WHO definition of adverse drug events.

**Intervention(s), exposure(s) [2 changes]**

Adverse drug events can be tracked by the ICD-10. Comparator(s)/control [2 changes]

As this is a revision of the ICD-10 code identification methodology, this field does not apply.

### **Context [2 changes]**

The domain to be studied will be the adverse drug event. In this context, articles in the literature that have ICD-10 codes as trackers for these events will be evaluated. Several studies use these codes with EAM trackers; however, these lists have several codes, which often do not match the definitions of problems and concepts, generating different incidence/prevalence rates of the studied AMI.

The inclusion and exclusion criteria adopted in this review will define a set of articles that can be easily evaluated and compared with each other.

### **Inclusion criteria for complete articles for systematic review:**

- Articles with the complete list of codes used in the studies.
- The article that cataloged various ICD codes of different types of MIL.

### **Exclusion criteria:**

- Papers that are not fully available in the searched databases will be disregarded.
- works that do not provide the complete list of the CDI used in the text, or even after contacting the author.
- Works that did not use ICD-10 codes.
- Works that used ICD-10 from other authors, without any changes made.
- Very specific works that used only 1 or two ICD classes.

### **Main outcome(s) [2 changes]**

The most important expected result will be the identification of the ICD-10 codes used to track adverse events in the various databases used, as well as the identification of the characteristics of each code, for example, the chapter to which the ICD belongs, code, classification of WHO adverse event causality criteria. Following inclusion and exclusion criteria, it is expected that codes resulting from the selected lists will identify a larger number of adverse events within the following categories: adverse drug reaction (ADR), drug poisoning (accidental, voluntary and unspecified), drug abuse, drug violence and some types of medication errors.

### **Measures of effect**

Number of ICD-10 identified in statistical agreement among the various authors.

**Additional outcome(s) [2 changes]**

The expected secondary outcome will be a possible list of more consistent ICD-10 codes among the various authors, including some other non-compliant codes, but which are supported by studies in the scientific literature as being of good sensitivity for the traceability of these events. It is also hoped that it will be possible to identify the codes considered representative of the set of preventable or preventable AMI by health actions or even by a health action.

With these secondary results, it is expected that at another time it will be possible to perform translational research, where a possible list of more sensitive codes will be synthesized, from published scientific studies and their applicability in health administrative databases, such as hospitals, hospitalizations, outpatient consultations, and mortality data, reducing the gap between scientific research and its applicability in Brazilian public health.

**Measures of effect**

ICD-10 number concordant among primary authors.

**Data extraction (selection and coding) [2 changes]**

The studies retrieved during the searches will be screened for relevance against the inclusion/exclusion criteria, and selected or rejected, as appropriate.

To extract data from the primary studies included in this review, a standardized spreadsheet (Excel®) will be prepared by the authors, and extraction will be performed independently by two authors/reviewers.

Disagreements will initially be resolved by consensus and, if necessary, a third author/reviewer will be consulted. Upon completion of this form, brief training will be conducted among reviewers to reduce potential disparities.

The minimum information to be extracted from the primary studies, which should be included in the standardized form, will be: type of study, article title, journal, authors, country and language of article, year of publication, institution of study, purpose of study, unit of analysis, sample selection criteria, types of adverse events studied, case definition, sample size, percentage of adverse events detected, number of ICD codes selected and selection methodology, inclusion and exclusion criteria, measurement instruments, statistical treatment, study limitations and identification of biases. These variables will serve for the interpretation of the data by the researchers.

**Risk of bias (quality) assessment [2 changes]**

As there is still no consensus among the systematic review researchers for the bias assessment instrument adopted in observational studies, the authors will evaluate which tools are most prevalent in observational studies, such as the use of adapted Cochrane risk quality assessment guidelines, GRACE19 and York Center for Disclosure. If these two instruments are not possible, the authors will look for other guides in deciding which instrument is best suited for this review, following the guidance in the "Methodological Guidelines for Preparing a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies." on risk and prognostic factors, from the Brazilian Ministry of Health, published in 2014.

As this review is not intended to perform meta-analyses of the primary data, it is expected that the outcome of the bias risk assessment in these studies will not have an impact on the review, since the identification of the codes in each list and how they are most important is important. were selected.

**Strategy for data synthesis [2 changes]**

As a strategy for data synthesis, a table with the relevant characteristics of the included articles will be presented, presenting the potential to compare the study variables and to assist in the interpretation and critical validation of the results, presented through a narrative synthesis. The confounding factors involved in the studies and the authors' perception of the primary articles for this problem will be identified. Tables and data will be reviewed by all authors, as well as the entire manuscript for content and accuracy.

Descriptive statistics will use means with 95% CI or median with IQR. Pearson's test for categorical data will also be used to assess the probability of any observed difference being by chance. It is important to state that there will be no quantitative synthesis of the results of the primary studies, but comments will be made on the possible heterogeneity of these studies if identified.

**Analysis of subgroups or subsets [2 changes]**

It is intended to analyze the codes according to the ICD-10 chapter, their classification as to causation potential, description of the main codes according to the nature of the database where these codes were applied in the primary studies (if mortality database). or morbidities) and an effort will be made to identify codes with avoidability (prevention) characteristics.

**Contact details for further information**

José Romerio Rabelo Melo [romerio.pgcf@gmail.com](mailto:romerio.pgcf@gmail.com)

Organisational affiliation of the review

Federal University of Ceará

<http://www.ppgcf.ufc.br/index.php/pt-br/home-pt-br>

**Review team members and their organisational affiliations [1 change]**

Mr Romerio Melo. Federal University of Ceara, National Health Surveillance Agency

Professor Paulo Arrais. Pharmacy Faculty - Federal University of Ceara-UFC

Professor Elisabeth Duarte. Faculty of Medicine - University of Brasília - UnB

Silvia Maria Freitas. Department of Statistics and Mathematics-Federal university of Ceará

Eduardo Gabriel. Department of Statistics and Mathematics- Federal University of Ceará-

**Type and method of review [1 change]**

Systematic review

**Anticipated or actual start date [2 changes]**

01 March 2019

**Anticipated completion date [2 changes]**

15 November 2019

**Funding sources/sponsors**

Self-funded

**Conflicts of interest Language [1 change]**

English, Portuguese-Brazil

**Country**

Brazil

**Stage of review [3 changes]**

Review Completed published

**Details of final report/publication(s) or preprints if available [1 change]**

<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/178993>

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

### Subject index terms

Adverse Drug Reaction Reporting Systems; Databases, Pharmaceutical; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Electronic Data Processing; Humans; Health Information Systems; Medical Errors; Medical Informatics; Medication Errors; Pharmaceutical Preparations; Physical Abuse; Substance-Related Disorders; Violence

### Date of registration in PROSPERO

28 January 2019

### Date of first submission

10 January 2019

### Stage of review at time of this submission [3 changes]

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes
Revision note		

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct. The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

### Versions

28 January 2019 , 10 February 2020 e 20 December 2021

## ANEXOS

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

continua

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL: DESCRIÇÃO E FATORES ASSOCIADOS À SUBNOTIFICAÇÃO E AOS DESFECHOS GRAVES DOS EVENTOS ADVERSOS À MEDICAMENTOS

**Pesquisador:** JOSE ROMERIO RABELO MELO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 02066818.3.0000.5054

**Instituição Proponente:** Departamento de Farmácia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.241.762

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de tese que pretende verificar se existem fatores que determinam maiores probabilidades de morte hospitalar entre os pacientes internados com Eventos adversos a medicamentos, e verificar se o uso de medicamentos off-label no tratamento da Covid-19 pode apresentar reações adversas graves em pacientes com Covid-19

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Específicos:

- avaliar os conhecimentos dos profissionais de saúde em relação a farmacovigilância e a notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil;
- Identificar códigos da CID-10 mais utilizados na literatura como rastreadores de EAM; •Avaliar o potencial de rastreabilidade de EAM de um conjunto de códigos da CID-10 nos bancos de dados de morbidade e mortalidade;
- Analisar fatores associados à subnotificação de EAM entre os profissionais de saúde nas diferentes regiões brasileiras;
- Analisar fatores associados à gravidade das RAM em pacientes com Covid-19 notificados durante a pandemia em 2020 no Brasil;
- Analisar fatores associados ao óbito hospitalar em pacientes com diagnósticos suspeitos de EAM na admissão ou durante a internação hospitalar no SUS.

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**CEP:** 60.430-275

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

## CONCLUSÃO DO ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 5.241.762

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1867505_É2.pdf	02/12/2021 13:10:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJ_PESQUISA_Versao2.pdf	02/12/2021 13:09:50	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO3.pdf	30/11/2021 11:35:06	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
Outros	CARTA_APRECIACAO_MUDANCA_TITULO_TESE.pdf	29/11/2021 12:23:53	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
Outros	INFORM_SOBRE_SOLICIT_BASE_DA DOS NÔMINAIS SVS.pdf	20/10/2018 11:37:55	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
Outros	CARTA_SOLIC_APRECIACAO.pdf	20/10/2018 11:36:52	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLAR_PESQUISAD_CONCORD.pdf	20/10/2018 11:35:08	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
Outros	Afastamento_Anvisa.pdf	18/10/2018 15:41:11	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ISENCAO_TCLE.pdf	18/10/2018 15:40:34	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/10/2018 15:39:28	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	18/10/2018 15:39:07	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito
Outros	Curriculo_Vitae_JRRM.pdf	18/10/2018 15:38:42	JOSE ROMERIO RABELO MELO	Aceito

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 14 de Fevereiro de 2022

Assinado por:  
**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
(Coordenador(a))

**ANEXO B - QUESTIONÁRIO UTILIZADO PARA O ESTUDO DO  
CONHECIMENTO, ATITUDE E PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA E  
NOTIFICAÇÕES EM EVENTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS DOS  
PROFISSIONAIS DA SAÚDE.**

Perguntas	Opções de respostas
<b>Dimensão Conhecimentos (C)</b>	
<b>Dentre as opções abaixo, qual a que melhor descreve seu conhecimento em Farmacovigilância?</b>	Conhece os conceitos e aplica na prática
	Conhece os conceitos, mas não aplica na prática diária
	Tem conhecimento avançado e/ou faz parte da rotina diária
	Ouviu falar superficialmente, mas não sabe como funciona
	Não tem conhecimento/Nunca teve contato
<b>Dentre as opções abaixo, qual a que melhor representa a forma como você adquiriu seus conhecimentos sobre Farmacovigilância?</b>	Graduação
	Pós-graduação/curso extensão
	Curso no trabalho ou nos órgãos de vigilância sanitária
	Na prática diária do trabalho
	Outros
<b>Dimensão Atitudes- Selecione as respostas aplicáveis (A)</b>	
<b>Qual a principal razão motivadora para notificar eventos adversos de medicamentos?</b>	Importância para a construção de perfis de segurança dos medicamentos
	Redução do risco associado ao uso de medicamentos
	Políticas de trabalho mandatória/orientam para notificar
	Obtenção de informações técnico-científicas sobre E.A
	Não realizo notificações / não se aplica
	Outros
<b>Com base nos últimos EAM que você notificou, nos diga quais foram os critérios utilizados para definir suas decisões?</b>	Notifico quando tenho certeza de que foi causado pelo medicamento
	Notifico mesmo quando não tenho certeza da causalidade do medicamento
	Notifico EAM que são bem conhecidos para o medicamento
	Notifico quando o EAM não está listado na bula do medicamento
	Notifico quando considero o EAM graves/severos
<b>Quais foram os motivos que fizeram você decidir por não notificar eventos adversos?</b>	Falta dados necessários a notificação
	Dificuldades no acesso no formulário de notificação
	Falta tempo suficiente
	Sem retorno da última notificação
	Notificar é complicado/complexo
	Não sabe como notificar
	Não sabe a quem notificar
	Não compartilha dados próprios e de pacientes
	Não entende o que é feito com a informação
	Não ver importância na notificação
Não compartilho dados de minha conduta clínica	
<b>Na sua opinião, o que poderia contribuir para que você começasse a realizar notificações ou aumentasse o n.º de notificações de EAM?</b>	Sistema mais simples
	Ter retorno das notificações
	Notificar pelo celular
	Orientações sobre quais casos notificar
	Notificar do sistema eletrônico de prescrição/dispensação
	Orientações como realizar as notificações
	Informações sobre a utilização das notificações

Continua

**CONCLUSÃO DO ANEXO B- QUESTIONÁRIO UTILIZADO PARA O ESTUDO DO  
CONHECIMENTO, ATITUDE E PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA E  
NOTIFICAÇÕES EM EVENTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS DOS  
PROFISSIONAIS DA SAÚDE.**

<b>Dimensão Práticas- Selecione as respostas aplicáveis (P)</b>	
<b>A quem você costuma notificar os eventos adversos dos quais toma conhecimento em sua rotina?</b>	Para a Anvisa
	Para Visa Local
	Para o detentor do registro
	Para o núcleo de segurança do paciente
	Outros
<b>Onde você busca informações sobre medicamentos que prescreve, dispensa ou administra?</b>	Bula dos Medicamentos
	Com colegas de profissão
	Em conferências/congressos
	Na literatura médico-científica
	Com representantes medicamentos/indústrias
<b>Em que situações você consulta bulas de medicamentos?</b>	Outros
	Não costumo consultar bulas
	Quando prescreve, dispensa ou administra um medicamento pela 1ª vez
	Quando prescreve, dispensa ou administra um novo medicamento para o paciente
	Quando o paciente questiona sobre um medicamento
<b>Qual a fonte onde você acessa bulas de medicamentos com mais frequência?</b>	Quando o paciente informa sobre a ocorrência de um evento adverso
	Aplicativos de medicina
	Bula em papel disponibilizada junto ao medicamento
	Bulário Eletrônico da Anvisa
	Site do detentor/indústria farmacêutica
	Sites de busca na internet
Softwares de prescrição e/ou dispensação	

## ANEXO C- CARTA ÀS EDITORAS -RENATO FERREIRA-DA-SILVA

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/pdH6WTh46FX4WcDRrjicWLn/?lang=pt>**CSP** CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA  
REPORTS IN PUBLIC HEALTHCARTA  
LETTER**Carta às Editoras sobre o artigo de Melo et al.**

Letter to the Editors on the paper by Melo et al.

Carta a las Editoras sobre el artículo de Melo et al.

*Lia Zumblick Machado<sup>1</sup>*  
*Chaiana Esmeraldino Mendes Marcon<sup>1</sup>*

doi: 10.1590/0102-311X00028721

Realizamos a leitura do estudo de Melo et al.<sup>1</sup>, e gostaríamos de parabenizar os autores por esse excelente artigo e fazer algumas contribuições. O artigo teve como objetivo avaliar as reações adversas a medicamentos (RAMs) nos pacientes com COVID-19 e os fatores associados ao surgimento de reações graves. Nesse contexto, considero pertinente trazer à discussão a questão da automedicação. A automedicação é um hábito no Brasil, sendo comum em aproximadamente 77% dos brasileiros, segundo dados do Conselho Federal de Farmácia (CFF) de 2019. O pânico instalado pela pandemia do COVID-19 contribuiu negativamente para o aumento desse hábito<sup>1</sup>.

As redes sociais disponíveis por intermédio da Internet, no cenário da pandemia, são um importante canal de comunicação, contudo, mostrou-se também ser um veículo de compartilhamento de *fake news*. Há propagação em massa de informações contrárias às recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS). Dessa forma, a desinformação, bem como a negação da ciência, tem contribuído para que as pessoas se automediquem<sup>2</sup>.

De acordo com um levantamento realizado pela consultoria IQVIA (Instituto de Pesquisa e Pós-graduação para o Mercado Farmacêutico), houve um aumento de 180% nas vendas de vitamina C. Fato ocorrido também com a hidroxicloroquina, que teve suas vendas aumentadas em cerca de 68% entre janeiro e março, depois de ser defendida como suposta cura para a COVID-19. É importante lembrar à população que mesmo medicamentos isentos de prescrição, como é o caso da vitamina D, podem causar danos quando usados sem indicação e orientação profissional<sup>1</sup>.

A automedicação não coloca apenas a saúde individual em risco, como é o caso nas reações adversas. Há também prejuízo coletivo, visto que as pessoas que se automedicam podem ter a falsa sensação de segurança contra a infecção causada pelo novo coronavírus, tendendo a desprezar o isolamento social e as orientações da OMS. Além disso, o uso indiscriminado de antibiótico, como é o caso da azitromicina, contribui para o desenvolvimento da resistência bacteriana, que também gera um problema coletivo<sup>3,4</sup>.

Em última análise, o aumento da automedicação é explicado pela insegurança e pânico trazidos pela situação de pandemia, aliado à desinformação e à negação da ciência. As consequências vão além do âmbito individual, contribuindo para o colapso do sistema de saúde como um todo<sup>5</sup>. Portanto, a automedicação é um tema que merece atenção da comunidade científica, principalmente no que diz respeito ao combate a notícias falsas com informação.

<sup>1</sup> Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, Brasil.**Correspondência**  
L. Z. Machado  
Rua Recife 498, Tubarão, SC  
88701420, Brasil.  
liazumblick@gmail.com

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Cad. Saúde Pública 2021; 37(4):e00028721

Continua

## CONCLUSÃO DO ANEXO C- CARTA ÀS EDITORAS -RENATO FERREIRA-DA-SILVA

2 Machado LZ, Marcon CEM

### Colaboradores

L. Z. Machado redigiu o texto. C. E. M. Marcon revisou o texto.

### Informações adicionais

ORCID: Lia Zumblick Machado (0000-0002-0021-2607); Chaiana Esmeraldino Mendes Marcon (0000-0001-7031-437X).

1. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Silva ASN, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública* 2021; 37:e00245820.
2. Valécio M. COVID-19 aumenta a venda de ansiolíticos para insônia e vitaminas. <https://www.ictq.com.br/varejo-farmaceutico/1552-covid-19-aumenta-venda-de-ansioliticos-medicamentos-para-insonia-e-vitaminas> (acessado em 02/Fev/2021).
3. Guimarães AS, Carvalho WRG. Desinformação, negacionismo e automedicação: a relação da população com as drogas “milagrosas” em meio à pandemia da COVID-19. *InterAmerican Journal of Medicine and Health* 2020; 3:e202003053.
4. Luccheta CR, Mastroianni PC. Rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in times of COVID-19. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 2019; 40:e643.
5. Nasir M, Chowdhury ASMS, Zahan T. Self-medication during COVID-19 outbreak: a cross sectional online survey in Dhaka city. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2020; 9:1325-30.

Recebido em 03/Fev/2021

Aprovado em 06/Fev/2021

## ANEXO D- CARTA ÀS EDITORAS -RENATO FERREIRA-DA-SILVA

**CSP** CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA  
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

CARTA  
LETTER

## Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19

Adverse drug reactions in patients with COVID-19

Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con COVID-19

Renato Ferreira-da-Silva <sup>1,2,3</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00228121

Caras Editoras,

No fascículo de janeiro de 2021 de CSP foi publicado o artigo *Reações Adversas a Medicamentos em Pacientes com COVID-19 no Brasil: Análise das Notificações Espontâneas do Sistema de Farmacovigilância Brasileiro* <sup>1</sup>. Melo et al. <sup>1</sup> fizeram um estudo transversal com etapas descritivas-explanatórias e analíticas de reações adversas a medicamentos (RAM) nos doentes COVID-19, tendo como fonte de dados os casos reportados ao Sistema Brasileiro de Farmacovigilância, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Os autores identificaram 631 RAM entre 402 pacientes com diagnóstico de COVID-19, sobretudo aos fármacos hidroxiquina (59,9%), azitromicina (9,8%) e cloroquina (5,2%). A análise por sistema órgão classe (*system organ class* – SOC – <https://www.meddra.org/About%20MedDRA%20%20Evolution%20%2027th-system-organ-class>) identificou RAM graves nos sistemas cardíaco (38,8%), gastrointestinal (14,4%), cutâneo e subcutâneo (12,2%) e hepatobiliar (8,9%), em que 87,2% das RAM foram classificadas como prováveis ou possíveis.

Os resultados publicados pelos autores são concordantes com outro estudo apresentado pela Unidade de Farmacovigilância do Porto (UFPorto) – Sistema Português de Farmacovigilância, no *ISPOR 2021 – The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research Annual Meeting* e publicado no *Value in Health* <sup>2</sup>. A nossa análise identificou, para o período de março de 2020 a dezembro de 2020, 147 RAM, das quais 61 (41,5%) à hidroxiquina e 87 (58,5%) ao remdesivir. As cinco RAM mais reportadas com a hidroxiquina foram a colestase (23,2%), lesão hepatobiliar (14,7%), condição agravada (8,4%), pancitopenia (4,2%) e prolongamento do intervalo QT (4,2%). Por outro lado, as cinco RAM mais reportadas com o remdesivir foram o aumento das transaminases (21,7%), insuficiência renal (9,6%), aumento da alanina aminotransferase (7%), aumento da creatinina no sangue (4,35%) e bradicardia (4,35%). À semelhança do trabalho publicado por Melo et al., a média de idades foi também superior a 60 anos, sendo mais acentuada nos doentes com RAM à hidroxiquina (68 anos;  $\sigma = 16$  anos) em comparação com os doentes com RAM ao remdesivir (62 anos;  $\sigma = 18$  anos).

O perfil de RAM parece ser concordante em ambos os estudos, sobretudo no sistema hepatobiliar e cardíaco, associado a uma média de idades superior a 60 anos. Embora o estudo da UFPorto não tenha feito a análise por tipo de notificador, sabemos que o histórico de notificação é mais significati-

<sup>1</sup> Unidade de Farmacovigilância do Porto, Infarmed, I.P./ Universidade do Porto, Porto, Portugal.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

<sup>3</sup> CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologia e Serviços de Saúde, Porto, Portugal.

### Correspondência

R. Ferreira-da-Silva  
Unidade de Farmacovigilância do Porto, Infarmed, I.P./Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.  
Rua Doutor Plácido da Costa, 4200-450 Porto, Portugal.  
[renato.ivos@gmail.com](mailto:renato.ivos@gmail.com)



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Cad. Saúde Pública 2021; 37(11):e00228121

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/zs4dRmszsKDgJSLxgSDqW9f/?lang=pt>

Continua

## CONCLUSÃO DO ANEXO D- CARTA ÀS EDITORAS -RENATO FERREIRA-DA-SILVA

2 Ferreira-da-Silva R

vo entre a classe médica portuguesa, ao contrário do reportado pelo estudo do Brasil, com 81,9% dos casos de RAM a serem notificados por farmacêuticos.

O estudo de Melo et al. traduz-se em uma enorme contribuição na geração de *real world evidence* na fase de pós-comercialização dos medicamentos, muitos deles a serem utilizados fora das indicações terapêuticas aprovadas pelas agências reguladoras (utilização *off-label*). Os sistemas de farmacovigilância têm a responsabilidade de receber, validar, analisar, solicitar dados adicionais, codificar e colaborar na imputação de causalidade de todos as suspeitas de RAM, independentemente da indicação terapêutica desses medicamentos, doença ou condição clínica. Os sistemas de farmacovigilância, por intermédio das suas unidades regionais, têm a responsabilidade de instituir abordagens de Farmacovigilância passiva e ativa, identificando e notificando eventuais suspeitas de RAM. Adicionalmente, os sistemas de farmacovigilância devem ser capazes de identificar casos de suspeitas de RAM raras, graves e inesperadas, analisando e discutindo em equipes multidisciplinares, dando um contributo na publicação médica, seguindo os princípios éticos e de proteção de dados clínicos pessoais.

A Farmacovigilância é reconhecida como uma área prioritária na saúde pública a nível global pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 1963. Atualmente, no período pandêmico motivado pela COVID-19, a Farmacovigilância constitui uma área de enorme importância, contribuindo com dados de segurança pós-comercialização, particularmente importantes à promoção da efetividade e segurança dos medicamentos. Com isto, espera-se melhores decisões clínicas e regulatórias.

### Informação adicional

ORCID: Renato Ferreira-da-Silva (0000-0001-6517-6021).

### Agradecimentos

Esta carta foi financiada por fundos nacionais e comunitários do Fundo Social Europeu (FSE), através da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Portugal), no âmbito da bolsa de doutoramento 2020.10231.BD (DOCTORATES 4 COVID-19) de Renato Ferreira-da-Silva.

1. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Silva ASN, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública* 2021;37:e00245820.
2. Ivos R, Ribeiro-Vaz I, Polónia J, Silva A. PDG17 Adverse drug reactions associated to hydroxychloroquine and remdesivir in COVID-19 patients: analysis of reported ADR to the Portuguese Pharmacovigilance System. *Value Health* 2021; 24 Suppl 1:S90.

Recebido em 20/Set/2021  
Aprovado em 24/Set/2021

## ANEXO E- REPORTAGEM NO SÍTIO ELETRÔNICO DO OBSERVATÓRIO DE VIGILÂNCIA E USO DE MEDICAMENTOS DA FACULDADE DE FARMÁCIA UFRJ- OBSERVIVUM





Página Inicial
Sobre
Covid-19
Boletim Observivum
Alertas Terapêuticos
Publicações
Entrevistas e Eventos
Contato

Share
 Tweet

### Estudo aponta que hidroxicloroquina foi responsável por mais da metade das suspeitas de RAM ou inter



Estudo aponta que hidroxicloroquina foi responsável por mais da metade das suspeitas de RAM ou interações medicamentosas notificadas no país em pacientes com Covid-19 entre março e agosto de 2020

A hidroxicloroquina (59,5%), a azitromicina (9,8%) e a cloroquina (5,2%) foram os medicamentos mais frequentemente envolvidos nas notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) entre março e agosto de 2020 em pacientes com Covid-19 no Brasil. A cloroquina e a hidroxicloroquina foram os únicos medicamentos estatisticamente associados à presença de RAM grave.

Pacientes que foram tratados com a hidroxicloroquina tiveram o dobro de chances de apresentar RAM grave do que aqueles que não a utilizaram. Pacientes tratados com cloroquina tiveram quase 6 vezes mais chances de apresentarem RAM grave.

A manifestação das RAM ocorreu principalmente no sistema cardíaco, gastrointestinal, tecidos cutâneos e sistema hepatobiliares.

Farmacêuticos foram os que mais notificaram suspeitas de reações adversas a medicamentos (81,8%) e médicos foram os que menos notificaram (0,8%).

Reforçamos aqui a importância da notificação de eventos adversos a medicamentos e vacinas. No Brasil, a suspeita de RAM deve ser notificada através do VigilMed.

Confira o artigo completo em: <http://bit.ly/3qSg9s7>

Referência: MELO, José Romério Rabelo et al . Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 37, n. 1, e00245820, 2021 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2021000105013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2021000105013&lng=en&nrm=iso)>. access on 26 Jan. 2021. Epub Jan 22, 2021. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00245820>.

Tags:

#### Boletim Recente

---

Posts em breve

Fique ligado...

#### Boletins Anteriores

---

- Desabastecimento de Medicamentos no Brasil
- Diabetes, Síndrome Metabólica e a Covid-19
- Obesidade e a COVID-19
- Anticoagulantes no tratamento de complicações da...
- Notificação de eventos adversos a medicamentos duran...

Arquivo

Fonte: Observivum

Disponível em: <https://observivumufrj.wixsite.com/observivum/single-post/estudo-aponta-que-Hidroxicloroquina-foi-respons%C3%A1vel-por-mais-da-metade-das-suspeitas-de-ram-ou-inter>

## Anexo F- Reprodução do resumo em espanhol do artigo sobre EAM em pacientes com Covid-19 no boletim eletrônico da organização internacional sem fins lucrativos “Salud y Fármacos”



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

Una organización internacional sin ánimo de lucro para fomentar el acceso y el uso adecuado de medicamentos entre la población hispano-parlante

Quiénes Somos ▾ Actividades ▾ Boletines Fármacos ▾ Últimas Noticias RELEM Financiación Videos Cómo ayudar ▾ Español Inglés Q



**Mayo 2021**

- ▢ Portada e información sobre el Boletín Fármacos
- ▢ Índice
- ▢ Investigaciones
- ▢ Solicitudes y Retiros del Mercado
- ▢ Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica
- ▢ Reacciones Adversas e Interacciones
- ▢ Precauciones
- ▢ Otros temas de farmacovigilancia

🏠 Inicio 🖨️

**Reacciones Adversas e Interacciones**

**Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con COVID-19 en Brasil: análisis de las notificaciones espontáneas del sistema de farmacovigilancia brasileño**

Melo, José Romério Rabelo et al  
*Cadernos de Saúde Pública* 2021; 37 (1) elocation e00245820 (En portugués)  
<https://www.scielosp.org/article/csp/2021.v37n1/e00245820/>

**Resumen**

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud anunció la nueva pandemia denominada COVID-19, representando un desafío para los profesionales y servicios de salud. Todavía no se identificó un tratamiento eficaz contra esta enfermedad y varios fármacos se utilizan sin evidencias de su eficacia, que, en algunos casos, pueden causar eventos indeseados.

Este es un estudio transversal, con el objetivo de evaluar las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) en pacientes con COVID-19, identificadas desde el 1º de marzo al 15 agosto de 2020 en Brasil, y los factores asociados al surgimiento de reacciones graves. Para comparar las proporciones de las muestras relacionadas con el notificador, paciente, fármacos y eventos adversos, utilizamos los tests no paramétricos chi-cuadrado y exacto de Fisher, y para comparar las medias de los datos con la distribución normal, se utilizó el test t y de Mann-Whitney. También se realizó un análisis de regresión logística multivariable, estimando las odds ratio (OR) brutas y ajustadas, mediante el software Stata, versión 10.0. Se identificaron 631 RAMs en 402 pacientes.

Los medicamentos más implicados fueron: hidroxcloroquina (59,5%), azitromicina (9,8%) y la cloroquina (5,2%). Las reacciones se manifestaron prioritariamente en el sistema cardíaco (38,8%), gastrointestinal (14,4%), tejido cutáneo (12,2%) y hepático (8,9%). La cloroquina (OR = 5,4; IC95%: 1,9-15,6) e hidroxcloroquina (OR = 2,1; IC95%: 1,2-3,6) fueron los únicos medicamentos asociados a RAM grave.

Nuestros resultados apoyan la necesidad de mejores prácticas en farmacovigilancia, que contribuyan a que la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria tome decisiones regulatorias efectivas y seguras para beneficio de los pacientes y toda la sociedad.

creado el 21 de Mayo de 2021



Los contenidos de esta página se distribuyen bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Fonte: Salud Y Fármacos

Disponível em: [https://www.saludfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/may202101/24\\_re/](https://www.saludfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/may202101/24_re/)

## ANEXO G- DIVULGAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UNB DO ARTIGO SOBRE EAM EM PACIENTES COM COVID-19

Repositório Institucional da UnB

repositorio.unb.br/handle/10482/39953

UnB Comunidades e Coleções Navegar Documentos

Entrar em: [Brasil] [Portugal] [EUA]

**Voltar** REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UNB / FMD - FACULDADE DE MEDICINA / FMD - ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS E PREPRINTS

Use este identificador para citar ou linkar para este item: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/39953>

Arquivos associados a este item:

Arquivo	Descrição	Tamanho	Formato	
<a href="#">ARTIGO_ReacoesAdversasMedicamentos.pdf</a>		280,74 KB	Adobe PDF	<a href="#">Visualizar/Abriu</a>
<a href="#">ARTIGO_AdverseDrugReactions.pdf</a>		272,84 KB	Adobe PDF	<a href="#">Visualizar/Abriu</a>

Título: Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil : análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro

Outros títulos: Adverse drug reactions in patients with COVID-19 in Brazil : analysis of spontaneous notifications of the Brazilian pharmacovigilance system  
Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con COVID-19 en Brasil : análisis de las notificaciones espontáneas del sistema de farmacovigilância brasileiro

Autor(es): Melo, José Roméio Rabelo  
Duarfe, Elisabeth Carmen  
Moraes, Marcelo Vogler de  
Fleck, Karen  
Silva, Amanda Soares do Nascimento e  
Araújo, Paulo Sérgio Dourado

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8307-1362>  
<http://orcid.org/0000-0002-4502-8467>  
<http://orcid.org/0000-0001-7498-6084>  
<http://orcid.org/0000-0002-4236-1002>  
<http://orcid.org/0000-0002-8021-6086>  
<http://orcid.org/0000-0001-9149-5063>

Assunto: Infecções por Coronavírus  
Covid-19  
Cloroquina  
Hidroxicloroquina  
Farmacoepidemiologia  
Segurança do paciente

Data de publicação: Jan-2021

Editora: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz

Fonte: UnB

Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/39953>

## ANEXO H- REPORTAGEM SOBRE O ESTUDO DE EAM EM PACIENTES COM COVID-19 NO SÍTIO ELETRÔNICO DO MEDSCAPE-PORTUGUÊS.



quarta-feira, 12 de janeiro de 2022

### Reações adversas associadas a medicamentos usados no tratamento da covid-19

Roxana tabakman  
25 de fevereiro de 2021

*Nota da editora: Veja as últimas notícias e orientações sobre a covid-19 em nosso [Centro de Informações sobre o novo coronavírus SARS-CoV-2](#).*

Um estudo transversal com o objetivo de avaliar as reações adversas a medicamentos (RAM) em pacientes com covid-19 – verificadas por meio do sistema eletrônico de Farmacovigilância do Brasil – revelou que, nos primeiros seis meses da pandemia, os principais medicamentos suspeitos de causar reações foram Hidroxicloroquina (59,5%), Azitromicina (9,8%) e Cloroquina (5,2%).

A Cloroquina e a Hidroxicloroquina foram os únicos medicamentos associados a RAM grave. Homens (razão de chances ou *odds ratio*, OR, de 1,7; intervalo de confiança, IC, de 95% de 1,1 a 2,6;  $P = 0,02$ ) e idosos acima de 65 anos (OR de 1,5; IC 95% de 1,01 a 2,6;  $P = 0,04$ ) tiveram mais chances de apresentar RAM grave.

Disponível em: [Reações adversas associadas a medicamentos usados na covid-19 \(medscape.com\)](#)

# ANEXO I- REPORTAGEM SOBRE O ESTUDO COVID NA REVISTA VEJA SAÚDE/MARÇO 2022

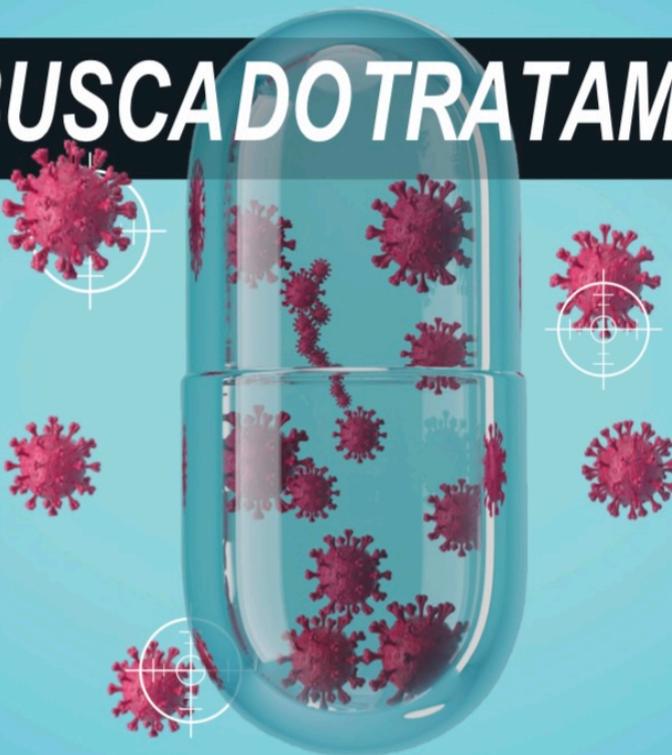
COVID-19

## EMBUSCA DO TRATAMENTO

**Avanços e aprendizados sobre a doença ampliam as chances de vencer a infecção e lidar com suas sequelas. Mas a insistência em táticas ineficazes e perigosas coloca o Brasil na contramão da estrada rumo à cura**

Texto: CHLOE PINEIRO design: LETÍCIA RAPOSO  
Ilustrações: OTÁVIO SILVEIRA e RODRIGO DAMATI

**A** semana que marcou um ano de pandemia no país é tragicamente simbólica. No dia 24 de fevereiro, atingimos 250 mil mortos por Covid-19, o mesmo número de pessoas que lotariam três estádios do Maracanã. Um dia antes, enquanto médicos da linha de frente precisavam escolher quem deveria receber um lote de UTIs em diversas cidades, alguns dos principais jornais brasileiros traziam em seus espaços publicitários um manifesto assinado pela Associação Médica pela Vida. No texto, a entidade apresentava como solução o tratamento precoce, com o que muitos remédios já contraindicados por doutrinadores médicos e autoridades em saúde ao redor do mundo. Em outra página, o grupo defendia a “combinação correta” de medicamentos para evitar o agravamento da infecção, com base em dados questionáveis, criticados pela comunidade científica e um forte apelo emocional. E em referência a uma noção de um suposto beco sem saída, na minúscula de um colapso da saúde, seria melhor ficar de braços cruzados ou lançar mão do que está disponível e se ficar num pretensível conhecimento empírico para tratar oportunista aos pacientes com coronavírus?



Numa nação em que parcela significativa da população é contrária à medicação de isolamento social, a ideia de tocar a vida protegida por algumas pilulas caiu como uma luva. Mas pesa contra ela uma fragilidade óbvia. Se o tratamento precoce, encampado pelo Ministério da Saúde, fosse uma saída, o que explica a devastação imposta pelo vírus Sars-Cov-2 a tantas cidades brasileiras? Ou o êxito de outros países que não recorreram a ele para domar a Covid-19? Apesar de inúmeros estudos e da própria Organização Mundial da Saúde (OMS) reafirmarem cloroquina e companhia, a verdade desses fármacos decalou por aqui. E a única continua sendo empurrada a tortura a diante. “É difícil ter de ficar justificando algo tão básico como o fato de que não devemos usar ou preservar remédios comprovadamente ineficazes”, sintetiza o infectologista Celso Ramos, que lidera concepções desde os anos 1970. Membro da Academia Nacional de Medicina, Ramos é uma das muitas vozes a denunciar a política em torno do tratamento da Covid-19 e seus reveses — dos riscos à saúde de quem toma comprimidos sem respaldo científico ao desperdício de recursos que poderiam evitar mortes. “O Brasil é hoje o maior exemplo de estratégia equivocada no controle da pandemia”, diz o infectologista Gerson Salvadori, da Universidade de São Paulo (USP). Desde março do ano passado, na mesma velocidade em que surgiam pesquisas mostrando o que fazer e o que não fazer, o “kit Covid” prospera, sob a voga grossa de autoridades e o incentivo de governantes. Dado meses depois, já estamos em meio a novas variantes do vírus propagando em solo nacional, UTIs lotadas e lenge de levar à maioria da população o único “tratamento preventivo” que funciona, as vacinas. Ainda que os imunizantes sejam decisivos para vencer a Covid-19, a ciência segue em busca de remédios, terapias e outras soluções para quem se infectou ou tem de lidar com as sequelas da doença. No que confiar hoje? O que podemos esperar? Como sair desse beco? ©

22 VEJA SAÚDE MARÇO 2021

VEJA SAÚDE MARÇO 2021 23

Apesar dos fracassos da cloroquina e da ivermectina, o reposicionamento de medicamentos já comercializados para outros problemas continua sendo um caminho promissor para encontrar armas contra a Covid-19. É uma via mais rápida e barata do que criar uma droga do zero. A equipe de Freitas rodou mais de 75 mil testes com 5 mil compostos e combinações com essa finalidade. Ainda em análise, os dados animam. “Conseguimos encontrar 100 bons candidatos, incluindo um fitoterápico, e agora vamos aos estudos com animais”, detalha. Isso porque não bastam as teorias de as experiências com células isoladas. Se o fármaco demonstrar efeito nos primeiros testes, deve seguir em frente até se provar efetivo e seguro em um grande número de pessoas. Do contrário, pode causar mais mal do que bem, como tem acontecido com o tal tratamento precoce. “O adoço se cura e acredita que foi o remédio, mas isso ocorre independentemente do que ele faz em mais de 90% dos casos”, diz o infectologista Alexandre Zavascki, professor da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Sim, o próprio organismo debela o vírus na maioria das vezes. E sem ter de lidar com reações adversas disparadas pelas medicações. O coquetel pode até parecer inofensivo, mas não é. Para complicar, quem se submete ao protocolo e se recupera (a maioria, como explicamos) não raro influencia a decisão do próximo, sugerindo saídas similares que, se não zanjam o corpo, podem atrair a busca por cuidados qualificados no hospital.

**Meu remédio favorito**  
Sua há pouco o primeiro estudo brasileiro avaliando os efeitos adversos de fármacos prescritos contra a Covid-19. O trabalho, publicado no *Cadernos de Saúde Pública*, avalia registros do sistema de farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no pico da pandemia entre março e agosto de 2020. No período, foram notificadas 631 reações em mais de 400 pacientes, a maior parte delas (e as mais graves) causadas por cloroquina e azitromicina. “Os resultados indicam que, nos tempos de incerteza em que vivemos, é muito importante se ater ao uso de medicamentos considerando sua eficácia e segurança aprovadas após testes experimentais”, afirma o autor titular, José Roberto Bahia Melo, especialista em vigilância sanitária da Anvisa. Essa é uma das provas, na vida real, dos riscos do suposto tratamento precoce. É de imaginar que coisa tenha ficado ainda mais feia se pensarmos que a coleta de dados foi feita antes da explosão da ivermectina. “Além disso,

### O OUTRO LADO DO KIT COVID

Usar ou misturar remédios sem aval científico rende efeitos colaterais

- Cérebro**  
A ivermectina tem potencial neurotóxico. Além disso, o uso acaba funcionando como uma forma equivocada de evitar as medidas que realmente nos protegem do coronavírus.
- Pulmões**  
Tomar corticoides a todo ou por contatando a intensificar o ataque do vírus. Fora que a demora na busca por atendimento pode fazer com que a oxigenação caia a níveis perigosos.
- Coração**  
Alterações de ritmo cardíaco, que indicam arritmias e elevam o risco de morte súbita, foram reportadas em pessoas tratadas com cloroquina — dentro e fora do hospital.
- Aparelho digestivo**  
Parece até um coquetel molotov por aqui. Náuseas, diarreias, vômitos, dores abdominais e erigios estão entre as reações mais frequentes.
- Vasos sanguíneos**  
O uso sem critério de anticoagulantes em casos leves está associado a hemorragias internas e sangramentos importantes caso ocorra algum acidente.
- Fígado**  
Alterações nas enzimas hepáticas e casos de hepatite medicamentosa, quadro grave que pode levar à morte, têm sido associados à polifarmácia.
- Rins**  
A superdosagem de vitamina D, parte do kit, pode levar à insuficiência renal. Além, alguns remédios não podem ser usados por quem tem problemas nesses órgãos.
- Sistema imune**  
Os antibióticos desnecessários financiam infecções bacterianas resistentes às medicações, questão que já preocupava e pode explodir no pós-pandemia.

11 estados não encaminham casos suspeitos e sabemos que subnotificação é um problema, podendo chegar a 95% do total de reações que de fato acontecem no país”, aponta Melo. “No mundo ocidental, os remédios se tornaram um produto de consumo em massa, como um dialetto, algo que pode ser consumido sem critério”, avalia o farmacêutico Wellington Barros, consultor do *Associação de Farmacêuticos do Brasil* (CFB). Também banalização chama a chamada automedicação irracional. Inclusive porque, no Brasil, às vezes é mais fácil recorrer ao balcão da drogaria do que obter atendimento médico. No vácuo de resposta da ciência, a resolução simples e rápida em cápsulas e comprimidos ganha as sedes — e aí encontramos filmes já vistos. “Na pandemia da gripe espanhola, o Brasil já apostou em cura milagrosa, entre elas o quinquim, um extrato da cloroquina”, conta Barros. “É triste ver que estamos repetindo erros de um século atrás”, lamenta. Os farmacêuticos enxergam nesse cenário uma oportunidade de repensar a maneira que lidamos com os medicamentos. “É preciso entender que fazemos de tecnologia complexa, que demoram anos para sair do papel e podem ter também consequências negativas”, reflete o farmacêutico Flávio Emery, professor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP de Ribeirão Preto. Dados da bula não devem ser extrapolados para outras indicações — especialmente se o objetivo for misturar drogas em doses e combinações inéditas e destinadas a um organismo já combatido. Nessas circunstâncias, o remédio pode virar veneno. ©

**OS VIRUS SEM REMÉDIO**  
Com exceção da aids, dos casos graves da hepatite e das hepatites B e C, poucas doenças provocadas por vírus são combatidas com antivirais. E, mesmo no caso da aids, o HIV permanece latente no organismo. Isso porque esses patógenos se embrenham nas células humanas — e a única maneira de combater os vírus — e sofrer mutações constantes, o que faz muitos remédios perderem o efeito. Com a Covid-19, tudo leva a crer que as dificuldades sejam parecidas.

24 VEJA SAÚDE MARÇO 2021

VEJA SAÚDE MARÇO 2021 25

## ANEXO J- ENTREVISTA PARA A REVISTA VEJA SAÚDE/MARÇO 2022 SOBRE O ESTUDO DE EAM EM PACIENTES COM COVID-19



Fonte: Veja saúde

O uso de remédios sem eficácia comprovada para tratar a Covid-19, como a Hidroxicloroquina, pode trazer efeitos colaterais sérios.

O primeiro estudo nacional sobre o tema confirma a ocorrência de ao menos 631 reações adversas a medicamentos em 402 indivíduos com a infecção.

O trabalho analisou registros entre março e agosto de 2020 no Vigimed, sistema de Farmacovigilância brasileiro, que reúne notificações espontâneas de efeitos colaterais feitas por profissionais de saúde e cidadãos.

Cerca de 60% das reações foram provocadas pela Hidroxicloroquina. Ela e a Cloroquina, sua parente, estiveram por trás de danos graves, em especial ao coração. A Azitromicina, que também já demonstrou não ter benefícios em estudos, foi associada a 10% das ocorrências. A pesquisa foi publicada no periódico Cadernos de Saúde Pública

Conversamos com o autor principal do estudo, o farmacêutico José Romério Rabêlo, especialista da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sobre o levantamento e o uso de fármacos off-label no combate à Covid-19. Para ele, os dados mostram apenas parte do problema, que tende a se agravar com a explosão da venda da ivermectina e outras drogas, observada depois que os dados foram colhidos.

A pedido do próprio Rabêlo, devemos informar que essa entrevista é de inteira responsabilidade dele e não expressa, necessariamente, a opinião da Anvisa.

**VEJA SAÚDE:** Que lições podemos tirar do trabalho? O que esses achados indicam?

**José Romério Rabêlo Melo:** Esse é o primeiro estudo brasileiro com os dados de notificação voluntária de reações adversas a medicamentos (RAM), ocorridos em pacientes com Covid-19, encaminhadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Nele foram identificadas as RAM associadas ao uso de medicamentos sem indicação terapêutica aprovada para o combate da doença, em especial para a Hidroxicloroquina e Cloroquina, pois foram os únicos associados a reações adversas graves, principalmente em pacientes idosos (o estudo foi feito com dados colhidos até agosto, período em que a ivermectina ainda não estava no centro do debate sobre o tratamento da Covid-19)

Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/medicamentos-estao-sendo-usados-irracionalmente-alerta-farmacutico/>

## ANEXO L- REPERCUSSÕES EM JORNAIS SOBRE ARTIGOS DA TESE. JORNAL PORTAL DO PARANÁ

The screenshot shows the website 'Portal do Paraná' with a navigation menu including HOME, APUCARANA, ARAPONGAS, CAMBIRA, VALE DO IVAÍ, GERAL, and SAÚDE. The main article is titled 'Reações adversas associadas a medicamentos usados no tratamento da covid-19' by Dr. Vanderson M da Costa. Below the title, there is a date '28 de fevereiro de 2021 - Atualizado em 1 de março de 2021' and a reading time of '2 minutos'. The article features four images of medication boxes: 'difosfato de cloroquina', 'sulfato de hidroxiquina', 'ivermectina', and 'azitromicina'. The browser's address bar shows the URL 'jornalportalparana.com.br/2021/02/28/reacoes-adversas-associadas-a-medicamentos-usados-no-tratamento-da-covid-19/'.

▶ Golpe do Pix que promete R\$ 150; saiba o que fazer

▶ Começa hoje (17) as inscrições para a 1ª etapa do Revalida

▶ Com retorno gradual, UEL reitera início das aulas presenciais a partir de 24 de janeiro

Costa finaliza dizendo que o momento é crítico mas a auto-medicação pode levar arritmias malignas e levar paciente a óbito e finaliza dizendo que melhor o tratamento é prevenção.

#### Referências Bibliográficas:

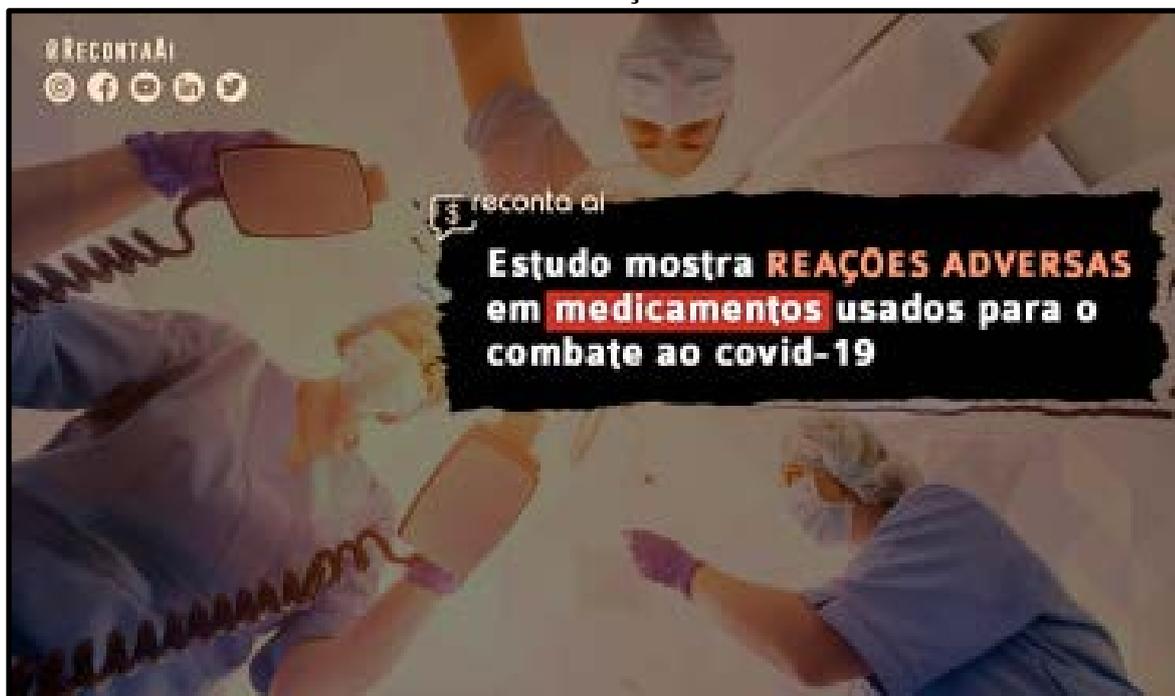
Melo, José Romério Rabelo, Duarte, Elisabeth Carmen, Moraes, Marcelo Vogler de, Fleck, Karen, Silva, Amanda Soares do Nascimento e, & Arrais, Paulo Sérgio Dourado. (2021). Reações adversas a medicamentos em pacientes com covid-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. Cadernos de Saúde Pública, 37(1), e00245820. Epub January 22, 2021. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00245820> [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=So102-311X202100010501](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So102-311X202100010501)

José Romério Rabelo Melo; Duarte, Elisabeth Carmen; de Araújo Ferreira, Karla; Yannie Silveira Gonçalves; Marcelo Vogler de Moraes; et al. Under-reporting of Adverse Drug Reactions among Healthcare Professionals in Brazil: An Estimate Based on National Pharmacovigilance Survey Journal of Young Pharmacists; Bangalore Vol. 12, Ed. 4, (Oct/Dec 2020): 360-365. DOI:10.5530/jyp.2020.12.92

Melo, José & Duarte, Elisabeth & Ferreira, Karla & Gonçalves, Yannie & Moraes, Marcelo & Arrais, Paulo. (2020). Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil. Journal of Young Pharmacists. 12. 255-260. 10.5530/jyp.2020.12.71.

Disponível em: <https://recontaai.com.br/quando-o-placebo-mata-Hidroxyclorequina-e-Clorequina-para-covid-19-apresentam-reacoes-adversas>

### ANEXO M- KIT COVID: QUANDO O "PLACEBO" MATA – HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA, AZITROMICINA E CEFTRIAXONA APRESENTAM REAÇÕES ADVERSAS



Fonte: Reconta ai

Publicado o primeiro estudo brasileiro com as reações adversas a medicamentos usados nos protocolos de tratamento para a Covid-19 no País.

#### **Enganos sobre medicamentos, vacinas e placebo**

Placebos são substâncias sem ação farmacológica, ou seja, não fazem mal nem bem. Dessa forma, os placebos são utilizados como base de comparação em todas as pesquisas científicas para a criação de remédios, vacinas e terapias.

Geralmente, o placebo é composto por amido ou açúcar e pode até gerar um efeito positivo sobre o paciente, o chamado 'efeito placebo'. Contudo, sua ação é inócua sobre a doença, não podendo piorá-la ou melhorá-la. O estudo realizado por **José Romério Rabelo de Melo, Elisabeth Carmem Duarte, Marcelo Vogler de Moraes, Karen Fleck, Amanda Soares Nascimento e Silva e Paulo Sérgio Dourado Arrais** mostra que ao contrário do que o presidente da República diz, indicar remédios pode sim colaborar para a morte de pessoas.

## ANEXO N- REPERCUSSÕES EM JORNAIS SOBRE ARTIGOS DA TESE. JORNAL DF NOTÍCIAS

Disponível em: <https://jornaldfnoticias.com.br/automedicacao-pode-causar-danos-irreversiveis/>



Fonte: Jornal DF Notícias

**Desta semana Saúde**

Automedicação pode causar danos irreversíveis

4 de junho de 2021 Redação 66

Views automedicação, covid, ivermectina, medicamentos

*Especialistas apontam os principais problemas no uso irracional de medicamentos e fazem alerta sobre casos de óbitos relacionados ao consumo de medicamentos de forma desordenada*

O uso irracional de medicamentos no Brasil tem deixado muitos membros da comunidade médica em alerta. De acordo com artigos e estudos divulgados por institutos de pesquisa, casos de automedicação têm crescido durante a pandemia. O DF Notícias conversou com três especialistas para saber quais os perigos essa prática oferece e os principais danos associados à automedicação. De acordo com estudo divulgado no Caderno de Saúde Pública da Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz) – e assinado por José Romério Rabelo Melo, Elisabeth Carmen Duarte, Marcelo Vogler de Moraes, Karen Fleck, Paulo Sérgio Dourado Arrais, “a automedicação é um fenômeno bastante discutido na cultura médico-farmacêutica e não é uma prática restrita ao Brasil.

Recado para meu desktop:

Agora acabou!

Só eu sei, quantas noites de sono, quantos domingos de praias, o teu teclado me roubou. Mesmo assim, garanto que, faria tudo de novo. Novas horizontes se abrem e surgem novos dias e com eles, a chance de realizar velhos sonhos idealizados. Encerro esse ciclo com alegria, de quem sabe o tamanho do sonho realizado.

Romério Melo.

*Madrugada chuvosa de 27/01/2022.*