

# **MONITORIZAÇÃO** *da* **SEGURANÇA** *de* **MEDICAMENTOS**

---

Diretrizes para criação e funcionamento  
de um Centro de Farmacovigilância

---

**Versão original publicada por**

*the* Uppsala Monitoring Centre (*the* UMC),  
Centro Colaborador para Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS  
STORA TORGET 3, S-753-20 UPPSALA,  
Suécia  
Tel: +46 18 65 60 60  
Fax: +46 18 65 60 80  
E-mail: [info@who-umc.org](mailto:info@who-umc.org)  
Internet: [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)

A versão em português deste documento é uma publicação conjunta da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS).

**Coordenação editorial:** Adriana Mitsue Ivama (OPAS/OMS).

**Tradução:** Gladys Quevedo Camargo.

**Revisão técnica:** Murilo Freitas Dias; Márcia Santos Nogueira (ANVISA); e  
Adriana Mitsue Ivama (OPAS/OMS).

**Diagramação:** Grau Design Gráfico.

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde  
SEN, lote 19.  
CEP: 70800-400. Brasília, DF.  
Tel: 61 426-9595. Fax: 61 426-9591  
[postmaster@bra.ops-oms.org](mailto:postmaster@bra.ops-oms.org)  
[www.opas.org.br](http://www.opas.org.br)

Ficha catalográfica elaborada pelo Centro de Documentação  
da Organização Pan-Americana de Saúde – Representação do Brasil.

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.

28p.

Título original: Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for setting up and  
running a Pharmacovigilance Centre.

ISBN 85-87943-32-4

1. Monitorização de Medicamentos 2. Preparações Farmacêuticas – efeitos  
adversos 3. Notificação de reações adversas a medicamentos 4. Vigilância do  
produto, Pós-comercialização 5. Legislação, Medicamentos I. Título III. Organização Pan-  
Americana da Saúde

NLM: QV 38

© Organização Pan-Americana da Saúde , 2005

Este documento não é uma publicação formal da Organização Mundial da Saúde (OMS), e todos os direitos são reservados pelo *the* Uppsala Monitoring Centre (*the* UMC), Centro Colaborador da OMS para Monitorização Internacional de Medicamentos. No entanto o documento pode ser livremente revisado, resumido, reproduzido ou traduzido em qualquer outro idioma (mas não para venda), contanto que reconhecimento completo seja dado à fonte.

Tiragem: 1.000 exemplares.

Impresso no Brasil

# MONITORIZAÇÃO *da* **SEGURANÇA** *de* **MEDICAMENTOS**

Diretrizes para criação e funcionamento  
de um Centro de Farmacovigilância

## SUMÁRIO

---

	INTRODUÇÃO	1/3
1.	POR QUE FARMACOVIGILÂNCIA?	4
2.	DEFINIÇÃO E OBJETIVOS	5
3.	COMO INICIAR UM CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA	5/6
3.1	Passos básicos para a formação de um Centro de Farmacovigilância	6/7
4.	NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	7
4.1	Formulário de notificação	7/8
4.2	Notificado por quem?	8
4.3	O que notificar?	8/9
4.4	Notificação obrigatória ou espontânea?	9
5.	QUESTÕES ESPECIAIS RELATIVAS À NOTIFICAÇÃO	9
5.1	Notificação centralizada ou descentralizada?	9/10
5.2	Estimulação da notificação	10
5.3	Subnotificação	10/11
6.	QUESTÕES PRÁTICAS NA ORGANIZAÇÃO DE UM CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA	11
6.1	Equipe	11
6.2	Equipamentos úteis	11
6.3	Continuidade	12
6.4	Comitês consultivos	12
6.5	Serviço de informações	12/13
6.6	Comunicação	13
6.7	Centros de Controle de Intoxicação e de Informações sobre Medicamentos	13
7.	AVALIAÇÃO DE NOTIFICAÇÃO DE CASOS	13/14
7.1	Processamento de dados	15
8.	USO DOS DADOS	15
8.1	Geração e fortalecimento de hipótese	15

8.2	Regulação de medicamentos	16
8.3	Informações	16
8.4	Educação e feedback	16
8.5	Limitações quanto ao uso dos dados	16/17
9.	RELAÇÕES COM OUTROS ORGANISMOS	17
9.1	Autoridade regulatória de medicamentos	17
9.2	Empresas farmacêuticas	17
9.3	Associações profissionais médicas e farmacêuticas	17
9.4	Organização Mundial da Saúde	17
9.5	Centros nacionais de farmacovigilância	18
9.6	Instituições universitárias	18
9.7	Organizações de consumidores e meios de comunicação	18
10.	OUTRAS FONTES DE INFORMAÇÃO	18
11.	RECURSOS FINANCEIROS	18/19
	REFERÊNCIAS	20
	GLOSSÁRIO	21/22
	CATEGORIAS DE CAUSALIDADE	23
	BIBLIOGRAFIA	24
	CONTATOS OMS	25

## INTRODUÇÃO

---

Este manual tem por objetivo fornecer diretrizes e informações práticas para a criação de novos Centros de Farmacovigilância.

A história da farmacovigilância internacional data de trinta anos, quando a vigésima Assembléia Mundial da Saúde adotou uma resolução para começar um projeto sobre a viabilidade de um sistema internacional de monitorização de reações adversas a medicamentos. Essa resolução foi a base do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS. Atualmente, mais de cinquenta países participam desse Programa. O mundo atual já não é como era na ocasião em que o Programa foi estabelecido. Novos desenvolvimentos desafiam nossa atenção, requerem respostas apropriadas e trazem à tona novas questões quanto à monitorização das reações adversas a medicamentos.

Alguns exemplos podem ilustrar isso: o cenário financeiro atual compele as autoridades nacionais a encontrar maneiras para conter os custos da assistência farmacêutica. Em alguns países, pode-se observar forte tendência à automedicação, e muitos medicamentos que costumavam ser vendidos somente sob prescrição médica agora são medicamentos de venda livre. Levanta-se a questão: isso tem conseqüências para a segurança dos pacientes?

A medicação tradicional está aumentando no mundo ocidental, mas o uso de medicamentos fitoterápicos corre o risco de escapar ao controle. No entanto, vários medicamentos fitoterápicos são bastante ativos e podem ser associados a efeitos adversos. É necessária vigilância contínua.

Um fenômeno que só recebeu a atenção que merece nos últimos anos é a prevalência de medicamentos falsificados no mercado. Foram documentados casos de calamidade com a morte de inúmeras crianças, decorrente do uso de um solvente tóxico. Programas de monitorização de medicamentos podem ser instrumentos na descoberta de tais produtos.

O modo como os medicamentos estão sendo monitorados mudou não só internacionalmente como também em âmbito nacional. O Programa da OMS foi estabelecido em dez países, todos eles altamente desenvolvidos. De forma gradual, mais países mostraram interesse e, eventualmente, aderiram ao Programa, uma vez que perceberam que seus sistemas nacionais estavam suficientemente desenvolvidos.

O critério para esse desenvolvimento não é somente o funcionamento do centro em questão, mas também a presença de um organismo regulatório efetivo no país, que tenha o desejo e o potencial para responder aos sinais que emanam do centro e adotar medidas reguladoras apropriadas. A OMS considera este ponto vital: ***um sistema de farmacovigilância deve ser apoiado por um organismo regulador.***

Especialmente nos últimos cinco anos, houve número crescente de países que expressaram o desejo de participar do Programa, e vários países entraram em contato com a OMS e o Centro Colaborador da OMS, *the Uppsala Monitoring Centre*, na Suécia, para receber apoio no desenvolvimento de seus programas nacionais. Praticamente todos os países industrializados já participam; todos os países novos estão agora vindo do mundo em desenvolvimento. Em vários casos, os países novos requisitaram a colaboração e ajuda da OMS para criar um sistema de monitorização.

Muitas mudanças também têm ocorrido na esfera nacional. No modelo original, um sistema de farmacovigilância é fortemente centralizado e consiste de um centro nacional que coleta notificações de profissionais da saúde no país. Porém muitos países agora preferem um sistema mais descentralizado, com um centro nacional que funcione como foco para alguns centros regionais ou locais. Vários países estão em processo de iniciar seus sistemas (de acordo com esse modelo), e países com longa experiência em monitorização de medicamentos estão mudando seus programas para uma organização descentralizada. Ambos os esquemas são semelhantes em muitos aspectos.

Os centros de monitorização sempre começam numa escala muito pequena, freqüentemente com um só profissional entusiasta (meio período). Esses pioneiros em seus campos precisam de ajuda e orientação. Há necessidade de fornecer algumas informações a tais centros emergentes:

- os materiais e recursos necessários;
- como operar;
- que tipo de apoio é necessário;
- onde encontrar fontes de referência apropriadas;
- que tipo de ajuda pode ser esperada;
- que relação a ser buscada com os Centros de Informações sobre Medicamentos e os Sistemas de Informações sobre Intoxicação e assim por diante.

A OMS respondeu à observação dessa necessidade, organizando uma reunião consultiva, que foi solicitada a compartilhar experiências e conhecimento por meio da discussão do esboço de algumas diretrizes, preparado pelo Dr Ronald Meyboom. Com base nessa discussão foi produzido este documento, com a intenção de que seja usado por novos centros de monitorização, a fim de evitar que desperdicem tempo e dinheiro como consequência da falta de experiência. Este documento discute aspectos práticos sobre como gerenciar tecnicamente um centro de farmacovigilância, com recomendações realistas. Esperamos que este manual de diretrizes ajude as pessoas que estão a caminho do estabelecimento de um Centro de Farmacovigilância bem organizado e bem gerenciado.

*Este manual de diretrizes está baseado nos anais de Consulta para a Criação e Funcionamento de um Centro de Farmacovigilância, Organização Mundial da Saúde, Genebra, 26-27 de junho de 1996.*

### ***Participantes***

Dr. T. Kurokawa. Ministério de Saúde e Bem-Estar. Tóquio, Japão (Presidente)

Dra. Ana Maria Corrêa-Nunes. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Lisboa, Portugal.

Dr. Andrzej Czarnecki. Instituto para Pesquisa e Controle de Medicamentos, Centro para Monitorização de Efeitos Adversos a Medicamentos. Varsóvia, Polônia.

Professor Iwan Darmansjah. Universidade da Indonésia, Faculdade de Medicina, Departamento de Farmacologia e Terapêuticas. Jakarta, Indonésia.

Sr. Henry Irunde. Serviço de Informação de Toxicologia e Medicamentos da Tanzânia, Centro Médico de Muhimbili. P.O. Box 65088, Dar es Salaam, Tanzânia.

Dr. Guillermo Lombardo. Administração Nacional de Alimentos, Medicamentos e Tecnologia Médica. Buenos Aires, Argentina.

Dra. Rachida Soulaymani-Bencheikh. Instituto Nacional de Higiene, Centro Anti-Intoxicação e Farmacovigilância. Rabat, Marrocos.

Dr. Bengt-Erik Wiholm. Divisão de Epidemiologia, Informação e Inspeção, Agência de Medicamentos. Uppsala, Suécia.

### ***Secretaria***

Dr. Ronald H.B. Meyboom. *The Uppsala Monitoring Centre*. Uppsala, Suécia. (Consultor)

Sr. Sten Olsson. *The Uppsala Monitoring Centre*. Uppsala, Suécia. (Relator)

Dr. Martijn ten Ham. Divisão de Administração e Políticas de Medicamentos, Organização Mundial da Saúde. Genebra, Suíça.



## 1. POR QUE FARMACOVIGILÂNCIA?

---

As informações coletadas durante a fase de pré-comercialização de um medicamento são, inevitavelmente, incompletas com respeito a possíveis reações adversas (para definição, ver Glossário):

- testes em animais são insuficientes para garantir a segurança humana;
- nas pesquisas clínicas, os pacientes são selecionados em número limitado, as condições de uso diferem das aplicadas na prática clínica e a duração das pesquisas é limitada;
- as informações sobre reações adversas raras, mas graves, toxicidade crônica, uso em grupos especiais (como crianças, idosos, mulheres grávidas) ou interações medicamentosas são, frequentemente, incompletas ou não estão disponíveis.

A farmacovigilância é necessária em todos os países, porque há diferenças entre eles (e até mesmo entre regiões em um mesmo país) na ocorrência de reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a eles. Isso pode ocorrer devido a diferenças quanto a:

- produção de medicamentos;
- distribuição e uso (por exemplo indicações, dose, disponibilidade);
- genética, dieta, tradições dos povos;
- qualidade e composição farmacêuticas (excipientes) de produtos farmacêuticos produzidos no local;
- uso de medicamentos não-ortodoxos (por exemplo, plantas medicinais), que podem ocasionar problemas toxicológicos específicos quando usados sozinhos ou em combinação com outros medicamentos.

Os dados oriundos de um país ou região podem ter grande relevância e valor educacional e podem estimular a tomada de decisões regulatórias nacionais. As informações obtidas em um determinado país (por exemplo, o país de origem do medicamento) podem não ser pertinentes para outras partes do mundo, onde as circunstâncias podem ser diferentes. Quando as informações de uma região não estão disponíveis, pode demorar muito tempo até que as autoridades regulatórias de medicamentos, médicos, farmacêuticos, pacientes e empresas farmacêuticas tomem conhecimento de um problema.

Por outro lado, uma monitorização internacional como o Programa de Monitorização Internacional da OMS pode fornecer informações sobre possíveis questões de segurança que talvez não tenha-se evidenciado pelos dados do país. A farmacovigilância é necessária para prevenir o sofrimento humano induzido por medicamentos e evitar riscos financeiros associados com efeitos adversos inesperados. Em conclusão, os medicamentos presentes no mercado necessitam de monitorização contínua.

## 2. DEFINIÇÃO E OBJETIVOS

---

A farmacovigilância preocupa-se com a descoberta, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos. Os principais objetivos da farmacovigilância são:

1. identificação precoce de reações adversas e interações desconhecidas até o momento;
2. identificação do aumento na frequência de reações adversas (conhecidas);
3. identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes às reações adversas;
4. estimativa de aspectos quantitativos da análise benefício/risco e disseminação de informações necessárias para aprimorar a prescrição e regulação de medicamentos.

Os principais objetivos da farmacovigilância são:

- promover o uso racional e seguro de medicamentos;
- efetuar a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado;
- educar e informar os pacientes.

**Notificação espontânea:** um sistema de amplitude regional ou nacional para a notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos. É o principal método em farmacovigilância. Além desse, outros métodos de coleta de dados existem ou estão em desenvolvimento (veja § 8.5 e 10).

## 3. COMO INICIAR UM CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA

---

Um novo centro de farmacovigilância poderá começar a operar muito rapidamente. Porém, o desenvolvimento de um sistema de farmacovigilância, da primeira fase, em que predominam incertezas, até se tornar uma organização estabelecida e efetiva, é um processo que requer tempo, visão, dedicação, conhecimento e continuidade. O local mais promissor para um novo centro de farmacovigilância pode depender da organização e desenvolvimento do sistema de saúde no país e de outras questões locais.

Um departamento governamental (autoridade de saúde, agência regulatória de medicamentos) pode ser uma boa sede para um centro de farmacovigilância. Porém, qualquer departamento em um hospital ou universidade que trabalhe com farmacologia clínica, farmácia clínica, toxicologia clínica ou epidemiologia pode ser um ponto de partida satisfatório para a farmacovigilância. As notificações de reações adversas a medicamentos podem começar em um só local, talvez em um hospital, estenderem-se a outros hospitais e unidades de saúde da região e progredir paulatinamente para uma atividade nacional. Em alguns países, organismos profissionais - como a associação médica nacional - podem ser uma boa sede para o centro.

Quando o centro for uma organização de âmbito nacional desde o início, deve-se lembrar que será necessário muito esforço, especialmente no que se refere à efetiva comunicação, antes que um número significativo de profissionais esteja contribuindo.

Quando um centro é parte de uma organização maior (por exemplo, uma unidade de controle de intoxicação, um departamento de farmacologia clínica ou uma farmácia hospitalar), propiciando

continuidade administrativa, ele pode prosseguir, contanto que haja um profissional (por exemplo, um médico ou farmacêutico) disponível para ser, acima de tudo, responsável pela farmacovigilância.

Seja qual for o local do centro, a farmacovigilância está intimamente ligada à regulação de medicamentos. É necessário apoio governamental para a coordenação nacional. A farmacovigilância não é privilégio de ninguém em particular. É necessário boa colaboração, coordenação, comunicação e boas relações públicas para o desenvolvimento coerente e para prevenção de competição desnecessária ou duplicação.

### 3.1 Passos básicos para a formação de um Centro de Farmacovigilância

---

Prepare um plano de acordo com os pontos abaixo para o estabelecimento do sistema de farmacovigilância.

1. Estabeleça contatos com as autoridades da saúde e com instituições ou grupos locais, regionais ou nacionais que trabalhem com clínica médica, farmacologia e toxicologia, delineando a importância do projeto e seus propósitos.
2. Elabore um formulário de notificação (ver § 4.1) e comece a coletar dados, distribuindo o formulário aos hospitais, clínicos gerais etc.
3. Produza material impresso para informar os profissionais da saúde sobre definições, metas e métodos do sistema de farmacovigilância.
4. Crie o centro: equipe, acomodações, telefone, processador de textos, capacidade de gerenciamento de base de dados, bibliografia etc.
5. Cuide da educação da equipe de farmacovigilância no que se refere, por exemplo, a:
  - coleta de dados e verificação;
  - interpretação e codificação de descrições de reações adversas;
  - codificação de medicamentos;
  - avaliação dos casos de causalidade;
  - identificação de sinais;
  - gerenciamento de risco.
6. Forme uma base de dados (sistema administrativo para o armazenamento e recuperação de dados; ver também § 7.1).
7. Organize reuniões em hospitais, instituições acadêmicas e associações profissionais, para explicar os princípios e demandas da farmacovigilância e a importância da notificação.

8. Promova a importância da notificação de reações adversas a medicamentos por meio de periódicos médicos, outras publicações profissionais e atividades de comunicação.
9. Mantenha contatos com instituições internacionais que trabalham com farmacovigilância. Por exemplo, o Departamento de Medicamentos Essenciais e Política de Medicamentos da OMS (Genebra) e *the* Uppsala Monitoring Centre, Suécia (ver na página 24 todos os detalhes sobre contatos).

## 4. NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

---

Notificação espontânea: sistema de amplitude regional ou nacional para a notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos. É atualmente a fonte principal de informação em farmacovigilância.

### 4.1 Formulário de notificação

---

A notificação de um caso em farmacovigilância pode ser definida como: ***notificação relativa a um paciente com um evento médico adverso (ou anormalidade em teste de laboratório) suspeito de ter sido induzido por um medicamento.***

Uma notificação de caso deve (no mínimo) conter informações sobre os elementos seguintes.

1. O paciente: idade, sexo e breve histórico médico (quando pertinente). Em alguns países, talvez haja a necessidade de se especificar a origem étnica.
2. Evento adverso: descrição (natureza, localização, severidade, características), resultados de investigações e testes, data de início, desenvolvimento e desfechos.
3. Medicamento(s) suspeito(s): nome (nome comercial ou nome dos componentes + fabricante), dose, via de administração, datas de início e suspensão, indicação para uso (com medicamentos específicos como, por exemplo, vacinas, o número do lote é importante).
4. Todos os outros medicamentos utilizados (até mesmo automedicação): nomes, doses, vias de administração, início e suspensão, datas.
5. Fatores de risco (por exemplo, insuficiência renal, exposição prévia ao medicamento suspeito, alergias anteriores, uso recreacional de medicamentos).
6. Nome e endereço do notificador (considerados confidenciais e utilizados somente para verificação de dados, conclusão e seguimento do caso).

A notificação deve ser a mais fácil e barata possível. Formulários de notificação com porte pago ou cartas comerciais especiais, que contenham os itens 1-6 mencionadas acima, podem

ser distribuídos para profissionais da saúde por toda a área alvo, em intervalos regulares (por exemplo, quatro vezes por ano).

Pode ser que a distribuição anual de centenas de milhares de formulários renda somente a coleta de algumas centenas de notificações de casos. Pode ser mais efetivo incluir formulários de notificação com porte pago no formulário nacional, boletins de medicamentos ou periódicos profissionais. Telefone, fax e correio eletrônico ou Internet também podem ser meios fáceis de notificar onde haja tecnologia confiável, disponível e acessível.

## 4.2 Notificado por quem?

---

Os profissionais que trabalham na área da Saúde são a fonte preferida de informação dentro da farmacovigilância. Por exemplo, os clínicos gerais, médicos especialistas e farmacêuticos. Cirurgiões-dentistas, enfermeiras e outros trabalhadores da saúde também podem administrar ou prescrever medicamentos e devem notificar experiências pertinentes.

Além disso, farmacêuticos e enfermeiras podem desempenhar papel importante na estimulação a notificação e na provisão de informações adicionais (por exemplo, um medicamento concomitante e uso de medicamento prévio).

Empresas farmacêuticas, sendo primeiramente responsáveis pela segurança de seus produtos, têm de assegurar que reações adversas suspeitas aos seus produtos sejam notificadas à autoridade competente. Se reações adversas são notificadas diretamente por pacientes ao centro local ou nacional, é importante considerar a possibilidade de comunicação com seus médicos para informações adicionais e verificação de dados.

## 4.3 O que notificar?

---

Nas fases iniciais de qualquer sistema de farmacovigilância, as notificações sobre todas as reações adversas suspeitas - conhecidas ou não, graves ou não - são bem-vindas e úteis, porque é necessário criar uma *cultura de notificação*, na qual a resposta imediata para qualquer reação adversa suspeita a medicamentos seja notificá-la. Os profissionais da saúde precisam aprender como e o quê notificar, e a equipe do centro de farmacovigilância precisa ganhar experiência em avaliação, codificação e interpretação.

Em sistemas de farmacovigilância estabelecidos, é prática comum requisitar a notificação de todas as reações suspeitas a novos medicamentos, mesmo as menos importantes. Para medicamentos estabelecidos, a notificação de reações adversas suspeitas graves ou incomuns é de especial importância, ao passo que reações conhecidas e não-graves são de menor interesse (ver no Glossário a definição de *reação grave*). Se há suspeita de uma maior frequência de uma determinada reação, isso também é motivo para notificação.

Embora a farmacovigilância esteja, principalmente, preocupada com produtos farmacêuticos (incluem-se meios de contraste radiológico, vacinas e produtos para diagnósticos), as reações

adversas associadas aos medicamentos usados na medicina tradicional (por exemplo, plantas medicinais) também devem ser consideradas. Tópicos de interesse especial são o abuso dos medicamentos e o abuso dos medicamentos na gravidez (teratogenicidade) e lactação.

Além disso, recomenda-se a notificação de perda de eficácia e suspeita de desvios da qualidade, especialmente quando há a possibilidade de problemas de fabricação, medicamentos falsificados ou de desenvolvimento de resistência (por exemplo, antibióticos).

A farmacovigilância e controle de intoxicação são atividades intimamente relacionadas, uma vez que os problemas encontrados em superdose acidental ou intencional podem lançar dúvida quanto à segurança de um medicamento.

Além disso, pode haver necessidade de se notificarem reações adversas a cosméticos, especialmente quando os cosméticos contêm componentes obsoletos ou tóxicos (por exemplo, mercúrio ou corticóides em descolorantes). Se não houver nenhuma outra organização no país que trate dessas questões, um centro de farmacovigilância também pode tratar dos problemas relacionados a produtos e equipamentos para a saúde, embora possa haver a necessidade de conhecimentos diferentes.

A notificação de eventos adversos que são feitas durante pesquisas clínicas não está coberta por essas diretrizes. Recomendações sobre como registrar e notificar tais eventos estão incluídas nas diretrizes sobre boas práticas clínicas para pesquisas com produtos farmacêuticos (BPC).

#### 4.4 Notificação obrigatória ou espontânea?

---

Em muitos países, a notificação de reações adversas a medicamentos é espontânea, mas um número cada vez maior de países tem estabelecido algumas obrigações legais de notificação para profissionais da saúde (embora, normalmente, não haja aplicação de penalidade em caso de não-notificação). Dispõe-se de poucas informações relativas às vantagens e desvantagens de tais obrigações. Além do mais, em muitos países, as empresas farmacêuticas são obrigadas a notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos às autoridades da saúde.

## 5. QUESTÕES ESPECIAIS RELATIVAS À NOTIFICAÇÃO

---

### 5.1 Notificação centralizada ou descentralizada?

---

Como regra, a monitorização espontânea tem como objetivos alcançar notificação em âmbito nacional e obter um panorama nacional com o uso de uma base de dados central de farmacovigilância. A coleta de dados pode, no entanto, ter mais êxito em número e qualidade se a notificação for organizada regionalmente, especialmente quando os países são grandes ou têm diferenças culturais regionais.

Os centros regionais, com pouca comunicação entre os profissionais da saúde, podem melhorar a comunicação e o *feedback*. Quando centros regionais são usados, é preciso assegurar boa colaboração e troca de dados com o centro nacional. A regionalização requer mais equipes e instalações e pode, portanto, ser mais cara.

## 5.2 Estimulação da notificação

---

A notificação de reações adversas precisa de estimulação contínua. É importante alcançar o desenvolvimento de atitude positiva em relação à farmacovigilância entre os profissionais da saúde, de forma que a notificação de reações adversas se torne uma rotina aceita e compreendida. Em resumo, os seguintes aspectos podem estimular a notificação:

- acesso fácil a formulários de notificação de porte pago e outros meios de notificação;
- comunicação do recebimento de notificações de reações adversas a medicamentos por meio de carta pessoal ou ligação telefônica;
- fornecimento de *feedback* aos notificadores na forma de artigos em periódicos, boletins de reações adversas a medicamentos ou boletins informativos;
- participação das equipes dos centros em cursos de graduação e pós-graduação e em encontros científicos;
- colaboração com os comitês locais de farmacovigilância e medicamentos;
- colaboração com associações profissionais;
- integração da farmacovigilância no desenvolvimento (mais intenso) da farmácia clínica e da farmacologia clínica no país.

## 5.3 Subnotificação

---

A subnotificação é um fenômeno comum em todos os países. Corrigir a subnotificação, porém, é difícil porque sua extensão é desconhecida e muito variável. Até mesmo em centros estabelecidos, a porcentagem de reações graves notificadas pode não ser mais que 10%. Vários dos países que participam há muitos anos do Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS recebem duzentas ou mais notificações de reações adversas por milhão de habitantes anualmente, provenientes de, aproximadamente, 10% dos médicos. Em muitos outros países, porém, as taxas de notificação são muito mais baixas.

A subnotificação pode retardar a identificação de sinais e causar a subestimação do tamanho de um problema. Porém, na identificação de sinais, não só a quantidade é importante, mas também a relevância das notificações de casos e a qualidade dos dados.

Também há várias questões mais delicadas que requerem atenção. Às vezes, os profissionais da saúde temem que o reconhecimento de reações adversas possa refletir negativamente na sua competência ou colocá-los sob risco de sofrer processo legal. Alguns relutam em notificar reações adversas devido a dúvidas quanto à relação causal entre essas reações e o uso do medicamento (embora, é claro, seja essencial que reações adversas suspeitas sejam notificadas). Subnotificar é uma questão tanto técnica, quanto psicológica. A clareza de critérios para notificar, a adoção de procedimentos simples e boa prática motivacional são aspectos poderosos para abordar o problema.

## 6. QUESTÕES PRÁTICAS NA ORGANIZAÇÃO DE UM CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA

---

### 6.1 Equipe

---

O conhecimento desejável sobre a rotina de um centro de farmacovigilância inclui (ver também § 7):

- clínica médica;
- farmacologia;
- toxicologia; e
- epidemiologia.

Porém um novo centro de farmacovigilância começa, freqüentemente, com um só especialista de meio período - normalmente um médico ou um farmacêutico - e apoio de secretária. Em pouco tempo, pode-se tornar necessário um especialista, que seja responsável pela farmacovigilância na maior parte do seu tempo, e ampliação do auxílio da secretária (ver § 6.3, Continuidade). Quando a notificação de reações adversas aumentar, as exigências de recurso de pessoal podem ser calculadas, assumindo-se que o tempo médio de avaliação por notificação de caso é de, aproximadamente, uma hora.

### 6.2 Equipamentos úteis

---

- Central telefônica
- Computador (base de dados, ver § 7.1; processador de textos)
- Impressora (ligada ao computador)
- Aparelho de fax
- Endereço eletrônico (*e-mail*)
- Fotocopiadora



### 6.3 Continuidade

---

A continuidade na acessibilidade e no serviço é uma característica básica de um próspero centro de farmacovigilância. Sendo assim, o centro precisa de uma secretaria permanente, para telefonemas, correspondências, manutenção da base de dados, documentação da bibliografia, coordenação de atividades etc. A continuidade da secretaria pode ser alcançada com a colaboração com departamentos relacionados, desde que haja capacidade suficiente.

### 6.4 Comitês consultivos

---

É desejável a existência de um comitê consultivo multidisciplinar para apoiar o centro de farmacovigilância com respeito à qualidade dos procedimentos quanto a:

- coleta de dados e avaliação;
- interpretação dos dados;
- publicação das informações.

Um comitê consultivo pode representar as seguintes áreas:

- clínica médica;
- farmacêutica;
- farmacologia clínica;
- toxicologia;
- epidemiologia;
- patologia;
- regulação de medicamentos e garantia da qualidade;
- informações sobre medicamentos;  
fitoterapia.

Além disso, uma rede de conselheiros experientes em várias especialidades também é útil. Quando o centro fica situado em um hospital, conhecimentos especializados normalmente são de fácil alcance.

### 6.5 Serviço de informações

---

A prestação de serviço de informações de alta qualidade a profissionais da saúde é tarefa básica de um centro de farmacovigilância e instrumento principal na estimulação de notificações.

Para esse propósito e para a avaliação das notificações de casos, o centro deve ter acesso a uma base de dados abrangente e atualizada, com informações sobre bibliografia (uma lista de referências bibliográficas pertinentes pode ser obtida por intermédio do *the Uppsala Monitoring Centre*).

A localização do centro em um grande hospital normalmente tem a vantagem de contar com uma biblioteca. Os centros de farmacovigilância nacionais podem ter acesso *on-line* à base de dados do *the UMC*, e seu nome pode constar das listas eletrônicas de reações adversas a medicamentos e boletins de medicamentos produzidos pela Organização Mundial da Saúde e por muitos centros nacionais ou regionais em todo o mundo (solicitar endereços ao *the UMC* ou ver Contatos OMS, na página 24).

## 6.6 Comunicação

---

Um boletim ou informativo distribuído a todos os profissionais da saúde ou uma coluna regular numa publicação renomada (médica e farmacêutica) são bons meios para disseminação de informações. Inclusões atualizadas nas bulas são importantes, mas as bulas podem não ser impressas com frequência, e seu impacto educacional pode não ser amplo. Em casos urgentes de grande importância, cartas aos profissionais da saúde podem alertar a categoria.

## 6.7 Centros de Controle de Intoxicação e de Informações sobre Medicamentos

---

Os centros de controle de intoxicação e de informações sobre medicamentos têm muito em comum com os centros de farmacovigilância tanto em organização, quanto do ponto de vista científico. Se a farmacovigilância é iniciada em um país em que há um centro de controle de intoxicação ou de informações sobre medicamentos em funcionamento, pode ser eficiente desenvolver o sistema de farmacovigilância em conjunto com eles. Instalações dispendiosas como secretaria, recursos de informática e serviços de biblioteca podem ser compartilhados.

Em todo caso, é desejável que haja colaboração íntima entre estas organizações.

## 7. AVALIAÇÃO DE NOTIFICAÇÕES DE CASOS

---

A avaliação de notificações de casos de reações adversas necessita de conhecimentos combinados, provenientes da clínica médica, farmacologia e toxicologia e epidemiologia. Esses conhecimentos podem ser desenvolvidos com o treinamento da equipe do centro e a colaboração de consultores especializados. Na avaliação de notificações de casos, os elementos seguintes podem ser reconhecidos.

1. **Qualidade da documentação.** Os elementos básicos de uma notificação de caso são listados em § 4.1. (Tomam-se como exemplos a completude e integridade de dados, qualidade do diagnóstico, seguimento do caso).
2. **Codificação.** O nome dos medicamentos deve ser registrado de modo sistemático. Pode-se, por exemplo, utilizar o Dicionário de Medicamentos da OMS (que se baseia na nomenclatura da DCI/INN e na classificação ATC). Para codificação dos eventos adversos, deve-se utilizar a Terminologia de Reações Adversas da OMS (WHO-ART) ou outra terminologia internacionalmente reconhecida (por exemplo, MedDRA).
3. **Relevância.** Diz respeito à identificação de novas reações, regulação de medicamentos ou valor científico ou educacional. As perguntas seguintes, em especial, podem ser feitas.
  - **Medicamento novo?** Produtos que estão no mercado há menos de cinco anos normalmente são considerados medicamentos novos.
  - **Reação desconhecida?** (não está incluída na bula). Também é importante saber se a reação está descrita na literatura, por exemplo no formulário nacional de medicamentos, *Martindale*, ou *Meyler's Side Effects of Drugs*.
  - (Consulte o *the Uppsala Monitoring Centre* sobre livros e outras fontes de informação.)
  - **Reação grave?** (Ver Glossário.)
4. **Identificação de notificações duplicadas.** Certas características de um caso (sexo, idade ou data de nascimento, datas de exposição ao medicamento etc.) podem ser usadas para identificar notificação em duplicata.
5. **Avaliação da causalidade ou imputabilidade.** Com poucas exceções, as notificações de casos descrevem suspeitas de reações adversas a medicamentos. Várias abordagens foram desenvolvidas para uma determinação estruturada da probabilidade de uma relação causal entre exposição ao medicamento e eventos adversos, como, por exemplo pelo Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS, (ver Glossário), a Comissão Européia e o Programa Nacional de Farmacovigilância da França. Esses sistemas estão, em grande parte, baseados em quatro considerações:
  - a associação no tempo e lugar entre administração do medicamento e evento;
  - farmacologia (inclui o conhecimento atual da natureza e frequência das reações adversas);
  - plausibilidade médica ou farmacológica (sinais e sintomas, testes laboratoriais, achados patológicos, mecanismo);
  - probabilidade ou exclusão de outras causas.

As categorias de causalidade da OMS têm a vantagem de terem sido acordadas internacionalmente e serem fáceis de usar. Definições para reações adversas selecionadas foram discutidas e elaboradas em acordos internacionais. Algoritmos especiais de causalidade para algumas dessas reações também foram desenvolvidos (Bénichou, 1994).

## 7.1 Processamento de dados

---

Nos estágios iniciais, as notificações de casos podem ser tratadas manualmente. À medida que as notificações aumentam, geralmente aconselha-se a utilização de um sistema de informática que possibilite o processamento e recuperação de casos, de acordo com os medicamentos suspeitos e as reações adversas.

O sistema de informática usado deve incluir um arquivo hierárquico de medicamentos, que permita que os medicamentos sejam registrados de acordo com o nome de produto, denominação genérica e categoria terapêutica. Da mesma forma, uma terminologia hierárquica de reações adversas deve ser empregada. Sistemas hierárquicos para o registro de medicamentos e reações adversas são necessários para permitir o registro específico de informações detalhadas dos casos, ao mesmo tempo em que permitem a recuperação de informações em níveis sistêmicos superiores.

Na medida do possível, terminologias internacionalmente reconhecidas, classificações de medicamentos (ATC, DCI/INN) e reações adversas (por exemplo WHO-ART, MedDRA) devem ser usadas para facilitar comparações internacionais de resultados e transferência internacional de dados. Deve-se tomar cuidado especial para atingir compatibilidade com as exigências de notificação do Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS. Instruções detalhadas sobre como organizar os dados computadorizados para submissão à base de dados da OMS podem ser obtidas por meio do *the Uppsala Monitoring Centre*. Pode ser que não seja custo-efetivo projetar um sistema de informática para o gerenciamento de notificações de reações adversas que parta do zero. Há programas comerciais disponíveis, que foram adequadamente testados e podem ser personalizados de acordo com as necessidades locais, inclusive idiomas locais.

## 8. USO DOS DADOS

---

Os dados coletados pela farmacovigilância podem ser usados de diversos modos.

### 8.1 Geração e fortalecimento de hipótese

---

Um dos objetivos principais da farmacovigilância é a identificação precoce de hipóteses ou sinais (ver Glossário) com respeito a possíveis reações adversas. Porém, sinais precoces podem ser muito incertos para justificar conclusões firmes e ações regulatórias e podem requerer estudos adicionais (ver § 8.5). Um sinal pode ser fortalecido com a combinação de experiências notificadas em vários países. Portanto, colaboração internacional é importante.

## 8.2 Regulação de medicamentos

---

Depois do registro de um medicamento, toda a informação disponível quanto à segurança local e internacional é continuamente monitorada pela autoridade regulatória de medicamentos e pela empresa farmacêutica interessada. Frequentemente problemas podem ser resolvidos com a adaptação das informações do produto registrado (inclusão de novos efeitos adversos, advertências ou mudanças na indicação). Às vezes, são necessárias ações restritivas mais fortes, sendo o cancelamento do registro de comercialização uma medida extrema. Para registro de determinado medicamento num determinado país, pode ser muito útil dispor-se de informações sobre as experiências com o medicamento em países onde ele já está em uso (por exemplo, em colaboração com o *the Uppsala Monitoring Centre*).

## 8.3 Informações

---

Para a disseminação de informações importantes ou de interesse para os profissionais da saúde, um boletim sobre reações adversas a medicamentos ou uma coluna em publicações médicas e farmacêuticas podem ser muito úteis. No caso de uma emergência, uma carta enviada diretamente a todos os médicos e farmacêuticos pode ser necessária. Normalmente tais ações são efetuadas em colaboração com a autoridade regulatória e os especialistas da indústria farmacêutica.

## 8.4 Educação e feedback

---

Um aspecto importante da farmacovigilância é a educação contínua dos profissionais da saúde em curso de graduação e pós-graduação. Atividades educacionais apropriadas melhorarão o conhecimento e a consciência a respeito das reações adversas a medicamentos e estimularão a notificação. Os responsáveis por informações sobre medicamentos e comitês de medicamentos locais ou nacionais podem se beneficiar da existência de colaboração íntima com o centro de farmacovigilância.

## 8.5 Limitações quanto ao uso dos dados

---

Em geral, as notificações de casos de suspeita de reações adversas a medicamentos podem ser influenciadas por todos os tipos de confundimento. A interpretação de dados da farmacovigilância pode ser tarefa difícil. Frequentemente, os sinais não são substanciais e requerem estudos adicionais para confirmação ou refutação (teste de hipótese) e para a avaliação da frequência de reação, por exemplo, como a necessária para a tomada de decisões no âmbito de regulação.

Por um lado, um centro de farmacovigilância tem a tarefa de estimular o uso dos dados coletados pelos profissionais da saúde e, por outro, assegurar que os dados, em grande parte heterogêneos e não comprovados, sejam utilizados de forma cuidadosa e cientificamente (e socialmente) responsável.

O sistema de notificação espontânea é particularmente útil na identificação de reações adversas que são específicas ou ocorrem numa relação temporal plausível de uso de medicamentos (por exemplo, choque anafilático), mas pode ser menos efetivo no estudo de outros tipos de reações adversas (por exemplo, desenvolvimento de câncer). O potencial do sistema de notificações espontânea para determinar a verdadeira frequência das reações adversas é limitado.

A notificação detalhada de histórias de pacientes com lesões iatrogênicas e o subsequente uso das notificações estão, até certo ponto, sujeitos a regras relativas à privacidade e segredo médico. A confidencialidade dos dados pessoais é necessária. A complexa gama de detalhes da história de um paciente pode ser tão pessoal quanto uma impressão digital, sendo assim um identificador em potencial. É aconselhável que o centro de farmacovigilância estabeleça protocolos de gerenciamento dos dados, identificando seus legítimos usuários e descrevendo que elementos dos dados estão disponíveis, para quem, para que propósitos e que usos estão excluídos. Confidencialidade diz respeito, principalmente, ao sigilo da identidade de todos os indivíduos envolvidos (pacientes, notificador, médico) e instituições (hospital). Em muitos países, os resumos tabulados das notificações dos casos não são considerados confidenciais.

Além das obrigações legais, a base da monitorização espontânea é o compromisso conjunto de profissionais da saúde e pacientes em fazer com que as informações estejam disponíveis. Se os dados da farmacovigilância forem usados contra a vontade dos notificadores, o sistema como um todo pode se desestruturar.

## 9. RELAÇÕES COM OUTROS ORGANISMOS

---

- 9.1 **A autoridade regulatória de medicamentos** no país precisa receber informações sobre reações adversas suspeitas o mais rápido possível, especialmente quando incomuns (por exemplo, reações não incluídas na bula) ou graves. Além disso, o centro de farmacovigilância deve informar a autoridade regulatória sobre qualquer conjunto de notificação de caso que seja de possível interesse ou quando uma reação adversa é notificada com frequência elevada ou crescente.
- 9.2 **As empresas farmacêuticas** precisam das mesmas informações que a autoridade regulatória. Se as empresas serão informadas diretamente ou pela autoridade regulatória, isso dependerá da situação local.
- 9.3 O centro de farmacovigilância deve buscar o apoio de **associações profissionais médicas e farmacêuticas**. No caso de emergência, essas associações devem ser comunicadas o quanto antes.
- 9.4 Um centro de farmacovigilância novo deve contactar a **Organização Mundial da Saúde**, em Genebra, e o **Centro Colaborador para Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS** (the UMC), em Uppsala, na Suécia.

- 9.5** Além disso, pode ser útil estabelecer contatos com os **centros nacionais de farmacovigilância** em países vizinhos. Quando são mais experientes, tais centros podem ajudar na capacitação da equipe.
- 9.6** **Instituições universitárias.** A farmacovigilância e a natureza de seus procedimentos, naturalmente, devem compor o currículo de cursos de graduação. Além do mais, um centro de farmacovigilância pode contribuir e participar de programas de pós-graduação. As descobertas ou hipóteses do sistema de farmacovigilância podem ser de grande interesse para estudos mais aprofundados com respeito aos mecanismos, à frequência das reações e assim por diante, em instituições e departamentos de farmacologia ou epidemiológicos.
- 9.7** **Organizações de consumidores e meios de comunicação.** O apoio de associações nacionais de consumidores e pacientes pode aumentar a aceitação geral da farmacovigilância. Boas relações com jornalistas de destaque podem ser úteis, por exemplo para relações gerais com o público e como parte da *estratégia de gerenciamento de risco* sempre que surgir um problema grave com um medicamento. Atenção especial pode ser necessária para explicar aos jornalistas as limitações dos dados da farmacovigilância (ver § 8.5).

## 10. OUTRAS FONTES DE INFORMAÇÃO

---

A notificação espontânea é especialmente útil para identificar sinais de reações adversas relativamente raras, graves e inesperadas. Para reações adversas menos raras, vários outros métodos podem ser utilizados, como, por exemplo, pesquisas clínicas ou estudos em populações específicas. Além da notificação espontânea, vários métodos estão disponíveis para fornecer dados relevantes à farmacovigilância. Alguns exemplos são: *Prescription Event Monitoring* (PEM), Vigilância Caso-Control e Conexão de registros entre diferentes bases de dados (*record linkage*). Além disso, dados sobre consumo ou uso de medicamentos (estudos de utilização de medicamentos) são de grande valor para avaliação da segurança.

## 11. RECURSOS FINANCEIROS

---

Uma estimativa da quantia de dinheiro necessária à farmacovigilância pode ser calculada como resultado do número de notificações requeridas e o tamanho da população (ver § 5.3 e 6.1). A coleta de dados quantitativa e qualitativamente bons, a avaliação cuidadosa e a distribuição de tais informações obviamente têm um preço. Um centro de farmacovigilância deve ter alguma fonte básica e regular de recursos financeiros, a fim de assegurar continuidade do seu trabalho. Tais recursos podem ser obtidos de parte da taxa de registro do medicamento ou por meio de uma contribuição obrigatória, especial da farmacovigilância. Ambos podem ser incluídos no orçamento da autoridade regulatória de medicamentos.

Além dos recursos básicos, o centro pode tentar obter recursos adicionais de vários organismos que tenham interesse na farmacovigilância. Instituições que podem ser abordadas incluem:

- empresas de seguro-saúde e fundos de seguro-saúde;
- departamentos de universidades;
- associações profissionais;
- órgãos governamentais com interesse em segurança de medicamentos.

Devido às graves conseqüências comerciais e à saúde pública, provocadas pelas reações adversas, a continuidade dos recursos financeiros da farmacovigilância deve ser garantida e não deve ser suscetível a possíveis grupos que exerçam pressão, mudanças políticas ou fatores econômicos.



## REFERÊNCIAS

---

Stephens MDB. Detection of New Adverse Drug Reactions. MacMillan Publishers, 1998, ISBN 0-333-693914.

Strom B (Ed). Pharmacoepidemiology (2nd ed). Wiley, Chichester, 1994. ISBN 0 471 94058 5.

International Drug Monitoring: The Role of National Centres. WHO Technical Report Series, No. 498, Geneva, 1972.

Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 1988;26:1-11.

Bégaud B, Chaslerie A, Fourrier A, Haramburu F, Miremont G (Eds). Methodological approaches in pharmacoepidemiology. Applications to spontaneous reporting. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993. ISBN 0-444-81-577-5.

Griffin JP, Weber JCP. Voluntary systems of adverse reaction reporting. In: Griffin JP, D'Arcy PF, Harron DWG (Eds). Medicines: Regulation, Research and Risk. Greystone Books, Antrim, 1989.

Bénichou C (Ed). Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management. Wiley, Chichester, 1994. ISBN 0 471 94211.

Olsson S (Ed). National Pharmacovigilance Systems. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 2nd ed 1999, ISBN 91-630-7678-0

## GLOSSÁRIO

---

Um **medicamento** é “um produto farmacêutico usado no corpo humano, interna ou externamente, para a prevenção, o diagnóstico ou o tratamento de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas”.

Uma **reação adversa inesperada** é “uma reação adversa cuja natureza ou severidade não são coerentes com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou que seja inesperada de acordo com as características do medicamento”.

Um **efeito colateral** é “qualquer efeito não-intencional de um produto farmacêutico, que ocorre em doses normalmente utilizadas por um paciente, relacionadas às propriedades farmacológicas do medicamento”. Os elementos essenciais desta definição são a natureza farmacológica do efeito, o fato de o fenômeno não ser intencional e de não haver nenhuma evidência de superdose.

Uma **reação adversa** é uma “reação nociva e não-intencional a um medicamento, que normalmente ocorre em doses usadas no homem”. Nesta descrição, a questão importante é que é uma reação do paciente, na qual fatores individuais podem desempenhar papel importante, e que o fenômeno é nocivo (uma reação terapêutica inesperada, por exemplo, pode ser um efeito colateral, mas não uma reação adversa).

Um **sinal** refere-se a “informação notificada sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que a relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente”. Normalmente mais de uma única notificação é necessária para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação.

Nessas definições, estão incluídas interações de medicamentos e interações alimentos-medicamentos. Deve-se acrescentar que muitos pacientes têm somente **suspeita** de reações adversas, em que o em que a atribuição da causa ao medicamento não está comprovada e essa relação pode ser duvidosa, e que os dados da farmacovigilância, normalmente, referem-se somente a reações adversas suspeitas e efeitos colaterais.

Um **evento adverso** ou **experiência** estão definidos como “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode surgir durante o tratamento com um medicamento, mas que não tem, necessariamente, relação causal com esse tratamento”. O ponto básico aqui é a coincidência no tempo sem qualquer suspeita de relação causal.

**Eventos adversos graves** podem ser definidos como aqueles que:

- a. ameaçam a vida ou são fatais;
- b. causam ou prolongam a permanência em hospital;
- c. causam incapacidade permanente ou persistente; ou
- d. estão relacionados com uso indevido ou dependência.

**Efeitos Tipo A** (“ação do fármaco”) são aqueles devidos a efeitos farmacológicos (aumentados). Os efeitos Tipo A tendem a ser bastante comuns, a estar relacionados à dose (i.e. mais freqüentes ou severos com doses maiores) e podem geralmente ser evitados com a utilização de doses apropriadas ao paciente. Tais efeitos podem, normalmente, ser reproduzidos e estudados experimentalmente e, freqüentemente, já são identificados antes da comercialização.

**Interações** entre medicamentos, especialmente interações farmacocinéticas, podem ser freqüentemente classificadas como efeitos Tipo A, embora estejam restritas a uma subpopulação definida de pacientes (i.e. os usuários de medicamentos com interações).

**Efeitos Tipo B** (“reações do pacientes”) caracteristicamente ocorrem somente numa minoria de pacientes e apresentam pouca ou nenhuma relação com a dose. Eles são, geralmente, raros e imprevisíveis, podem ser graves e são extremamente difíceis de estudar. Os efeitos Tipo B são imunológicos ou não-imunológicos e só ocorrem em pacientes com predisposição, freqüentemente desconhecidas. As reações imunológicas podem incluir desde erupções cutâneas, anafilaxia, vasculite, lesões inflamatórias aos órgãos, até síndromes auto-imune altamente específicas. Os efeitos Tipo B não-imunológicos também ocorrem em uma minoria de pacientes predispostos, *intolerantes*, por exemplo por causa de um distúrbio inato do metabolismo ou deficiência adquirida em uma certa enzima, resultando num processo metabólico anormal ou na acumulação de um metabólito tóxico. Alguns exemplos são a anemia aplástica de cloramfenicol e hepatites de isoniazida.

**Efeitos Tipo C** referem-se a situações em que o uso de um medicamento, freqüentemente por razões desconhecidas, aumenta a freqüência de uma doença “espontânea”. Efeitos Tipo C podem ser tanto graves quanto comuns (e incluir tumores malignos) e podem ter efeitos pronunciados na saúde pública. Os efeitos Tipo C podem acontecer ao acaso e freqüentemente relacionam-se a efeitos de longo prazo. Em geral não há relação temporal plausível e pode ser muito difícil provar tal conexão.

**Confidencialidade.** Manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais da saúde e instituições, em que se incluem identidades pessoais e todas as informações médicas pessoais.

**Verificação.** Os procedimentos desenvolvidos na farmacovigilância para assegurar que os dados contidos numa notificação final correspondam às observações originais. Esses procedimentos podem aplicar-se aos prontuários médicos, dados em formulários de notificação de casos (em forma impressa ou eletrônica), impressos de computador e análises e tabelas estatísticas.

**Validação.** A ação de provar que qualquer procedimento, processo, equipamento (até mesmo o software ou hardware usados), material, atividade ou sistema usados na farmacovigilância de fato conduzem aos resultados esperados.

## CATEGORIAS DE CAUSALIDADE

---

As categorias de causalidade descritas pelo *the* Uppsala Monitoring Centre são as seguintes:

1. **Definida:** evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução (*rechallenge*) satisfatória, se necessário.
2. **Provável:** evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*). Informações sobre a reintrodução (*rechallenge*) não são necessárias para completar esta definição.
3. **Possível:** evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) podem estar ausentes ou obscuras.
4. **Improvável:** evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis.
5. **Condicional/Não classificada:** evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.
6. **Não acessível/Não classificável:** notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada.

Como passo para a harmonização sobre regulação de medicamentos nos países da União Européia, os organismos da UE que trabalham com farmacovigilância propuseram as três seguintes categorias de causalidade.

- **Categoria A:** “Notificações que incluem boas razões e documentação suficiente para assumir que uma relação causal pode ser plausível, concebível, provável, mas não necessariamente altamente provável”.
- **Categoria B:** “Notificações que contêm informação suficiente para aceitar a possibilidade de uma relação causal, no sentido de não ser impossível e não improvável, embora a conexão seja incerta e até mesmo duvidosa, por exemplo por causa de dados ausentes, evidências insuficientes ou a possibilidade de outra explicação”.
- **Categoria O:** “Notificações em que, por uma ou outra razão, a causalidade não é avaliável, por exemplo por causa da ausência ou contradição de dados”.

## BIBLIOGRAFIA

---

Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance.  
Drug Safety 1994;10:93-102.

Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualisation of the method used in France.  
Thérapie 1985;40:111-8.

Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual?  
The role of causality assessment in pharmacovigilance.  
Drug Safety 1997;16:374-389.

Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, De Koning FHP, Gribnau FWJ.  
Principles of signal detection in pharmacovigilance.  
Drug Safety 1997;16:355-365.

## CONTATOS OMS

---

### ***Essential Drugs and Medicines Policy***

World Health Organisation  
1211 Geneva 27  
Switzerland

Tel: +41-22 791 2111  
Fax: +41-22 791 4730  
Website: www.who.int

### ***WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring the Uppsala Monitoring Centre***

Stora Torget 3  
S-753 20 Uppsala  
Sweden

Tel: +46 -18 65 60 60  
Fax: +46 -18 65 60 80  
E-mail: info@who-umc.org  
Website: www.who-umc.org

### ***WHO Collaborating Centre for Drug Policy, Information and Safety Monitoring (Joint Centre)***

Department of Pharmacology, Medical School,  
University of Cape Town K45, Old Main Building,  
Groot Schuur Hospital Observatory - 7925,  
South Africa

Tel: +27-21 447 1618  
Fax +27-21 448 6181  
E-mail: pfolb@uctgshluct.ac.za

### ***WHO Regional Office for the Americas, Pan American Sanitary Bureau (AMRO/PASB)***

525, 23 rd Street, N.W.  
Washington, D.C. 20037  
USA

Tel: +1-202 974 3000  
Fax: +1-202 974 3663  
E-mail: bermudej@paho.org

### ***WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)***

P.O. Box No. 1517  
Alexandria D 21563  
Egypt

Tel: +203-487 0090/6/7/8  
Fax: +203-483 8916 or 482 4329  
E-mail: graaffp@who.sci.eg

### ***WHO Regional Office for Europe (EURO)***

8, Scherfigsvej  
DK-2100 Copenhagen  
Denmark

Tel: +45-3917 1717  
Fax: +45-3917 1818  
E-mail: whoeuro@vm.uni-c.dk

### ***WHO Regional Office for South-East Asia (SEARO)***

Indraprastha Estate  
Mahatma Gandhi Road  
New Delhi D110002  
India

Tel: +91-11 331 78 04/7823  
Fax: +91-11 331 8607/332 7972  
E-mail: sheink@whosea.org

### ***WHO Regional Office for the Western Pacific (WPRO)***

P.O. Box 2932  
Manila 2801  
Philippines

Tel: +632-521 8421 (Ext. 3408)  
Fax: +632-521 1036 or 5360 279  
E-mail: santosob@who.org

### ***WHO Regional Office for Africa (AFRO)***

Medical School, C Ward, Parirenyatwa Hospital,  
Mazoe Street, P O Box BE 773, Belvedere, Harare,  
Zimbabwe

Tel: +263-4 703580  
Fax: +1 407 733 9090  
E-mail: regafro@whoafr.org

ISBN 85-87943-33-2

ISBN 85-87943-33-2



**O texto original foi publicado por**

*the* Uppsala Monitoring Centre (*the* UMC)  
Centro Colaborador da OMS para Monitorização Internacional  
de Medicamentos Uppsala, Sweden

**A versão em português foi publicada por**

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde  
e Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
Brasília, Brasil.