

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**EVOLUÇÃO E RESULTADOS DO SISTEMA DE
FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL**

DANIEL MARQUES MOTA

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Co-Orientador: Prof. Dr. Álvaro Vigo

Porto Alegre, março de 2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**EVOLUÇÃO E RESULTADOS DO SISTEMA DE
FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL**

Daniel Marques Mota

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Co-Orientador: Prof. Dr. Álvaro Vigo

A apresentação desta Tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Mota, Daniel Marques

Evolução e Resultados do Sistema de
Farmacovigilância do Brasil / Daniel Marques Mota. --
2017.

290 f.

Orientador: Ricardo de Souza Kuchenbecker.

Coorientador: Álvaro Vigo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Efeitos Colaterais e Reações Adversas
Relacionados a Medicamentos. 2.
Farmacoepidemiologia. 3. Farmacovigilância. 4.
Sistemas de Notificação de Reações Adversas a
Medicamentos. I. Kuchenbecker, Ricardo de Souza,
orient. II. Vigo, Álvaro, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Daniel Marques Mota

Tese de doutorado

**EVOLUÇÃO E RESULTADOS DO SISTEMA DE
FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL**

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Nicolina Silvana Romano-Lieber

Faculdade de Saúde Pública

Universidade de São Paulo

Prof^a. Dra. Suely Rozenfeld

Escola Nacional de Saúde Pública

Fundação Oswaldo Cruz

Prof^a. Dra. Tatiane da Silva Dal-Pizzol

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Suplente:

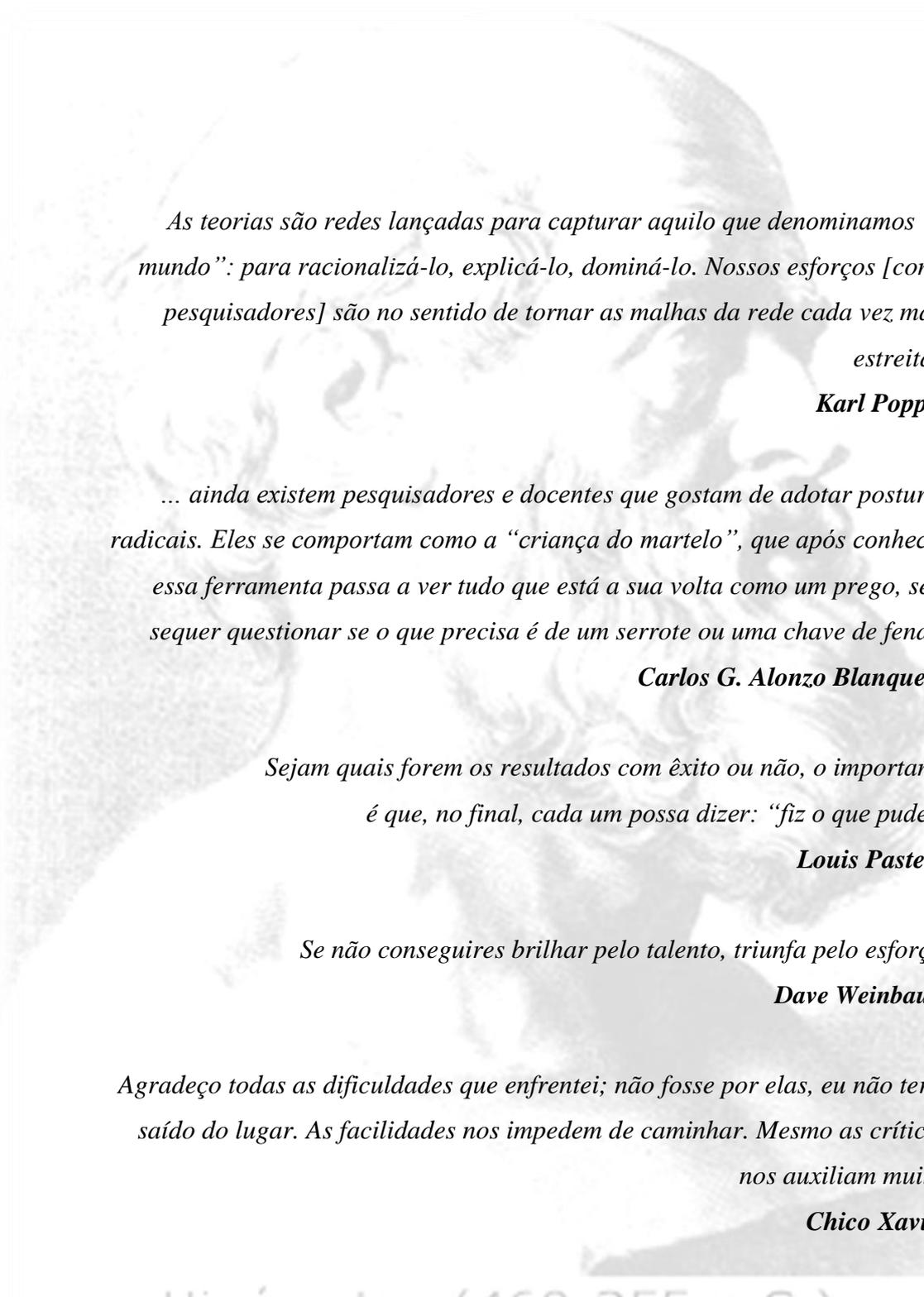
Prof. Dr. Roger dos Santos Rosa

Departamento de Medicina Social

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre – RS

2017



As teorias são redes lançadas para capturar aquilo que denominamos “o mundo”: para racionalizá-lo, explicá-lo, dominá-lo. Nossos esforços [como pesquisadores] são no sentido de tornar as malhas da rede cada vez mais estreitas.

Karl Popper

... ainda existem pesquisadores e docentes que gostam de adotar posturas radicais. Eles se comportam como a “criança do martelo”, que após conhecer essa ferramenta passa a ver tudo que está a sua volta como um prego, sem sequer questionar se o que precisa é de um serrote ou uma chave de fenda.

Carlos G. Alonzo Blanquero

Sejam quais forem os resultados com êxito ou não, o importante é que, no final, cada um possa dizer: “fiz o que pude”.

Louis Pasteur

Se não conseguires brilhar pelo talento, triunfa pelo esforço.

Dave Weinbaum

Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.

Chico Xavier

Hipócrates (460-355 a.C.)

*Dedico este esforço intelectual a Deus e
aos meus familiares.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Ricardo Kuchenbecker, meu orientador, *agradeço pelo convívio, apoio, compreensão, estímulo à curiosidade intelectual e entusiasmo com que abraçou este projeto acadêmico.*

Ao Professor Dr. Álvaro Vigo, meu co-orientador, *gostaria de expressar meus agradecimentos pela ajuda valiosa que foi fundamental para a conclusão desta Tese.*

Ao Professor Dr. Sotero Mengue, *que me orientou no início do doutorado e que por circunstâncias do destino não pude desfrutar da sua reconhecida competência.*

À direção e gerências da Anvisa, *o meu agradecimento pela licença concebida para a realização do doutorado e cessão de dados de farmacovigilância utilizados nesta Tese. Representando todo o corpo de servidores da Anvisa, faço um agradecimento especial ao Leandro Roberto da Silva que ao longo deste processo respondeu rapidamente as minhas demandas.*

À Professora Dra. Kathy Moscou da Universidade de York e Colaboradora do *Centre for Governance, Accountability and Transparency in the Pharmaceutical Sector* da Organização Mundial da Saúde pelas sugestões e comentários que suscitaram melhorias no texto da Tese.

Aos professores, colegas e coordenadores do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGEPI), *agradeço pelos momentos de ensino-aprendizado divididos juntos e pelo acolhimento. Um agradecimento especial a Vanessa Delfino e aos demais funcionários do PPGEPI pelas informações e atenção valiosas.*

Aos professores examinadores desta Tese que gentilmente se dispuseram a colaborar e, também, aos profissionais que participaram da banca de qualificação do meu projeto de pesquisa.

Minha mais profunda gratidão, *aos meus familiares, particularmente meus pais, Izaías e Antônia, e meus filhos, João Guilherme e Pedro Henrique e pessoas queridas pelo amor incondicional. Gostaria de agradecer também a Deus e ao “acaso” por tornarem esta Tese possível.*

Agradeço ainda toda a ajuda, atenção e carinho recebidos nesta etapa da minha vida e mesmo nos momentos mais difíceis desta trajetória, em que busquei forças em Deus, Jesus Cristo, Nossa Senhora Aparecida, no meu interior e em pessoas especiais, descobri que o amor e a retidão sempre triunfarão!

A todas as pessoas que contribuíram com a formação do meu caráter, como ser humano, cidadão e profissional.

Muito obrigado!

ABREVIATURAS E SIGLAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	13
1 APRESENTAÇÃO	15
2 INTRODUÇÃO	16
2.1 Visão geral.....	17
2.2 Trajetória da Tese: projetos de pesquisa e seu recorte final.....	20
2.3 Aspectos gerais dos estudos.....	23
2.4 Propósitos da Tese.....	25
3 JUSTIFICATIVAS	27
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	33
4.1 Vigilância, monitoramento e controle na saúde.....	34
4.2 Farmacovigilância e respostas em saúde pública.....	38
4.3 Reações adversas a medicamentos: definição, tipos e magnitude.....	42
4.4 Notificações em farmacovigilância.....	45
4.5 Sistemas de farmacovigilância e aspectos relacionados à avaliação de causalidade.....	47
4.6 Sistemas de classificação de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10..	53
4.7 Revisão de escopo.....	57
4.8 Avaliação em saúde.....	59
4.9 Estudos descritivos.....	67
4.10 Desenvolvimento de uma abordagem avaliativa factível.....	69
5 OBJETIVOS	72
6 REFERÊNCIAS	74
7 ARTIGO 1 – Evolução e elementos-chaves do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo.....	85
8 ARTIGO 2 – Análise da preferência digital de idade no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008-2013.....	119

9 ARTIGO 3 – Formulários de notificação de reações adversas a medicamento nos sistemas de farmacovigilância brasileiro e outros doze países latinoamericanos: análise comparativa.....	143
10 ARTIGO 4 – Avaliação do desempenho do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: uma ferramenta do sistema de farmacovigilância do Brasil.....	169
11 ARTIGO 5 – Reações adversas a medicamentos do sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: um estudo descritivo com 26.554 pacientes.....	198
12 ARTIGO 6 – Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos.....	224
13 VALIDAÇÃO E LIMITAÇÕES GERAIS	251
14 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES GERAIS	258
15 NOTA A AGENTES PÚBLICOS E AOS MEIOS DE COMUNICAÇÃO	267
16 BIOGRAFIA	268
ANEXOS	
APÊNDICES	

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDAs – Bases de dados administrativas (ou não)
CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CID – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
EAMs – Eventos adversos a medicamentos
ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*
FDA – *Food and Drug Administration*
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IM(s) – Intoxicação medicamentosa
MedDRA – Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
Notivisa – Sistema Nacional para Notificação em Vigilância Sanitária
OMS – Organização Mundial da Saúde
PPGEPI – Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFRGS
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa
RAM(s) – Reação adversas a medicamentos
SINAF – Sistema Nacional de Farmacovigilância
SIH – Sistema de Informações Hospitalares
SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade
SNGPC – Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS – Sistema Único de Saúde
SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VIGIPOS – Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
VMC – Vigilância, monitoramento e controle
WHO-ART – Terminologia de Reações Adversas da OMS

Os sistemas de farmacovigilância fundamentam as decisões sobre segurança no uso de medicamentos regulamentados por autoridades de saúde. Estudá-los e propor estratégias de melhorias contribuem para fortalecer os sistemas de saúde, aperfeiçoando a qualidade da assistência à saúde e assegurando a segurança do paciente e coletividade. A Tese objetivou analisar a evolução e desempenho do sistema brasileiro de farmacovigilância, denominado de SINAF, e as notificações dos pacientes com suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs) registradas no Notivisa-medicamento no período de 2008 a 2013 e propor uma lista-referência de códigos da CID-10 para vigilância de RAMs e intoxicações medicamentosas (IMs). A Tese compreende seis artigos científicos organizados para publicação. No primeiro, uma revisão de escopo apresentou uma perspectiva histórica para caracterizar a evolução do SINAF e lacunas identificadas no processo, como a ausência de comissão de farmacovigilância que atenda aos requisitos mínimos de um sistema de farmacovigilância propostos pela Organização Mundial da Saúde. Os artigos 2, 3 e 4 analisaram características relacionadas com o desempenho do SINAF. O artigo 2 revelou que não há preferência digital da idade na base de dados das notificações de eventos adversos a medicamentos (EAMs) do Notivisa-medicamento. Mediante uma análise comparativa, o artigo 3 mostrou diferenças entre o formulário para notificação de EAMs utilizado no SINAF e de outros doze países latinoamericanos (Argentina, Bolívia, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Guatemala, México, Panamá, Peru, Uruguai e Venezuela), sobretudo na quantidade de variáveis para preenchimento, podendo contribuir com a subnotificação de casos. No artigo 4 – um estudo de avaliação de sistemas de vigilância de saúde pública –, revelou que o desempenho do Notivisa-medicamento foi considerado satisfatório para três atributos (flexibilidade, validade e erro preditivo positivo) e deficitário para a maioria deles (simplicidade, aceitabilidade, representatividade, completude,

consistência, oportunidade e clareza metodológica). O artigo 5, mediante estudo descritivo e retrospectivo, encontrou uma taxa de notificação de RAMs de 22,8/ 1 milhão de habitantes/ano. Trata-se de taxa bastante inferior a países de alta renda como Nova Zelândia, Suécia, Austrália e Suíça que possuem mais de 300 notificações por milhão, como em relação a países de média renda, como a África do Sul, com taxa de 77 por milhão de habitantes. A população feminina (60,5%) prevaleceu no total de pacientes (26.554), assim como, a raça/cor branca (58,1%). A idade variou de 0 a 112 anos (mediana = 46 anos). Quase 1/3 (32,5%) das suspeitas de RAMs ocorreram em populações vulneráveis (idosos e crianças). Foram avaliados 54.288 pares de medicamento-reação adversa, onde prevaleceram as reações adversas graves (59,2%), com destaque para as que resultaram em efeito clinicamente importante (83,1%). O estudo 6 propôs uma lista-referência com 691 códigos da CID-10, sendo 360 (52,1%) relacionados com RAMs e 331 (47,9%) com IMs. Um total de 511 (73,9%) códigos estão relacionados com casos de admissão hospitalar e/ou óbito. Os achados da Tese evidenciam a necessidade de mudanças em diferentes aspectos estudados do SINAF, como forma de contribuir na produção de informações completas, fidedignas e mais representativas sobre danos ocasionados por medicamentos comercializados no país.

Palavras-chaves: Classificação Internacional de Doenças. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Farmacoepidemiologia. Farmacovigilância. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos.

Evolution and Results of the Pharmacovigilance System in Brazil

The pharmacovigilance systems support the decisions on safety when using medications regulated by health authorities. Analyzing them and proposing improvement strategies are ways to make healthcare systems stronger, improving the quality of healthcare assistance, making sure the patient is safe and that the population is ensured. The dissertation was aimed at analyzing the evolution and performance of the Brazilian pharmacovigilance system, SINAF, and the notification of patients with suspected adverse drug reactions (ADRs) registered with the notification system NOTIVISA/medication from 2008 through 2013, as well as proposing a reference list of ICD-10 codes for surveillance of ADRs and intoxication due to medication (IDM). The dissertation is comprised of six scientific articles ready to be published. The first one, a scoping review, presents a historical perspective to demonstrate the development process of SINAF and the gaps identified during the process, such as the absence of a pharmacovigilance commission that complies with the minimum requirements of a pharmacovigilance system as proposed by World Health Organization. Articles 2, 3 and 4 presents an analysis of the performance-related characteristics of SINAF. Article 2 reveals that there is no digital age preference in the adverse drug events (ADEs) database belonging to NOTIVISA/medication. Using a comparative analysis, article 3 shows differences between the form for ADEs notification using SINAF and in other twelve Latin-American countries (Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Guatemala, Mexico, Panama, Peru, Uruguay and Venezuela), highlighting the number of variables to complete, and it may collaborate with the sub-notification of cases. Article 4 – a study on the evaluation of public health surveillance systems over time – reveal that the performance of NOTIVISA/medication was considered satisfactory regarding three attributes (flexibility, validity and positive predictive error) and

deficient regarding most of the others (simplicity, acceptability, representability, integrality, consistency, opportunity and methodological clarity). Article 5, by means of a descriptive and retrospective study, found an ADR notification rate of 22.8/million inhabitants/year. This is a much lower rate than in high income countries, such as New Zealand, Sweden, Australia and Switzerland, which have over 300 notifications per million, when compared against average income, such as South Africa, with a rate of 77/million inhabitants. Female population (60.5%) prevailed in the total number of patients (26,554), as well as white race/color (58.1%). Age was between 0 - 112 years old (median = 46 years). Almost 1/3 (32.5%) of the suspected ADRs occurred in vulnerable populations (elderly and children). 54,288 pairs of medication/adverse reactions were assessed. Severe adverse reactions prevailed (59.2%), and attention is drawn to those resulting in clinically important effect (83.1%). Study 6 proposes a reference list with 691 ICD-10 codes; 360 (52.1%) out of them are ADRs-related and 331 (47.9%) out of them are IDM. A total of 511 (73.9%) codes are related to cases of hospital admission and/or death. The dissertation findings prove the need of changes across different aspects in SINAF as a way to contribute to production of complete, reliable and representative information on damages caused by commercially available drugs in Brazil.

Keywords: International Classification of Diseases. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Pharmacoepidemiology. Pharmacovigilance. Adverse Drug Reaction Reporting Systems.

Este trabalho consiste na Tese de doutorado intitulada “**Evolução e Resultados do Sistema de Farmacovigilância do Brasil**” (*Evolution and Results of the Pharmacovigilance System in Brazil*), apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PPGEPI/UFRGS), em 8 de março de 2017. A Tese foi elaborada segundo as normas regimentais vigentes adotadas pelo PGEPI/UFRGS. As referências foram organizadas de forma numérica sequencial e formatadas de acordo com Estilo Vancouver, utilizando o gerenciador de referências Mendeley®. A Tese está apresentada em quatro partes principais, na ordem que segue:

1. Introdução, Justificativas, Fundamentação teórica, Objetivos e Referências
2. Estudos científicos, em formato de artigos para publicação, incluindo as seguintes seções: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Referências.
3. Validade e Limitações gerais
4. Conclusões e Recomendações gerais

Documentos de apoio estão apresentados nos Anexos e Apêndices.

O candidato a doutor em Epidemiologia, Daniel Marques Mota, declara que é servidor público federal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), autoridade nacional responsável por ações de farmacovigilância no país. As opiniões, achados, conclusões e recomendações expressos nesta Tese são do candidato a doutor e não necessariamente reflete a opinião oficial da Anvisa. O doutorando informa ainda que a Tese não recebeu nenhum aporte financeiro de qualquer agência de fomento à pesquisa do Brasil ou do exterior.

2 INTRODUÇÃO

Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muito, nos aproxima.

Louis Pasteur

Esta Tese está inserida na área do conhecimento em farmacovigilância – perspectiva primordial a partir da qual os estudos foram essencialmente conduzidos – e tem o enfoque quantitativo, como a principal abordagem de pesquisa. A ideia central foi abordar diferentes aspectos do sistema de farmacovigilância do Brasil, denominado Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) (1), compreendendo a revisão da evolução e a caracterização de seus elementos-chaves, avaliação do desempenho de alguns dos seus principais componentes e análise descritiva das reações adversas a medicamentos (RAMs). A elaboração de listas-referência com códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima versão (CID-10), relacionados às RAMs e intoxicações medicamentosas (IMs) foi outro aspecto explorado e visto como estratégia para o aperfeiçoamento efetivo do SINAF.

O Brasil possui um Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) que executa, por meio de instituições públicas no âmbito das três esferas federativas representadas pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, um conjunto de ações de regulação, normatização, vigilância, monitoramento, controle e fiscalização capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde (2,3). O SNVS, por intermédio do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (VIGIPOS) (4), é efetivamente o responsável pelo SINAF no país, cabendo à Anvisa – a instituição que coordena, no âmbito federal, o SNVS – o planejamento, execução e avaliação de um conjunto de ações de farmacovigilância voltado aos interesses sociais.

Para fins deste estudo acadêmico, o SINAF foi definido como sendo um conjunto de ações, coordenado pela Anvisa, capaz de: i) promover a identificação e notificação de eventos adversos a medicamentos (EAMs); ii) realizar a investigação de casos suspeitos de EAMs; iii) promover a coleta de dados; iv) realizar análise e interpretação dos dados, incluindo a identificação, avaliação e monitoramento de sinais de segurança; v) efetuar a retroalimentação e divulgação de resultados relacionados à vigilância dos EAMs; e vi) estabelecer respostas, mediante ações de prevenção e controle.

O SINAF, um subsistema do VIGIPOS (1), se caracteriza, especialmente, como um sistema de vigilância passivo baseado em notificações espontâneas com ou sem estímulos às diferentes fontes notificadoras, a exemplo da Rede Sentinela, criada em 2001, mediante iniciativa coordenada pela Anvisa, envolvendo hospitais que implantaram gerências de risco sanitário, incluindo ações de farmacovigilância (5). Conta, também, com um sistema de informações informatizado, denominado de Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, formulário medicamento que houve danos à saúde, doravante denominado de Notivisa-medicamento, como a principal ferramenta de coleta e repositório de dados.

Uma divisão em quatro subtópicos foi estabelecida como forma de organização do conteúdo desta seção e, assim, facilitar a leitura e compreensão deste estudo acadêmico. A Tese não tem a pretensão de abordar uma perspectiva eminentemente negativa sobre os medicamentos, enaltecendo unilateralmente seus riscos, tão pouco de propor soluções “mágicas” para o aperfeiçoamento do SINAF, mas sim, de suscitar reflexões e inspirações contemporâneas sobre a melhor forma de compreendê-los e gerenciá-los (riscos e SINAF).

2.1 Visão geral

Há pelo menos dois atributos desejáveis em um medicamento em condições de uso reais na população – efetivo e seguro. Os efeitos farmacológicos conhecidos de muitos

medicamentos ajudam na prevenção de enfermidades infecciosas, prolongam a vida de pacientes com doenças crônicas, evitam milhões de óbitos e hospitalizações, erradicam e controlam várias doenças. Esta efetividade e o rigor técnico-científico na regulação sanitária não exime qualquer medicamento de riscos à saúde humana, ao contrário, cada vez existem mais evidências técnico-científicas produzidas em condições reais de uso demonstrando que os danos ocasionados pelos medicamentos, nesta Tese denominado de EAMs, são uma causa frequente, nem sempre previsível, de morbidade e mortalidade em muitos países (6–14).

O termo EAM apresenta várias definições na literatura técnico-científica (15). Uma delas, define EAM como um dano resultante da exposição a medicamento (16,17). Há vários tipos de EAMs relacionados com a efetividade e segurança da farmacoterapia, como, por exemplo, a inefetividade/falha terapêutica, RAMs, IMs, erros de medicação, interação medicamentosa, uso abusivo de medicamentos e uso não aprovado de medicamento pela autoridade sanitária (18). Um ou mais EAMs podem ser enquadrados em uma ou outra definição.

A farmacovigilância tem como escopo promover o uso seguro de medicamentos pela população. É definida, ao mesmo tempo, como ciência e atividades encarregadas pela identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados com medicamentos (19). Esta característica dual tem contribuído para diversificar os métodos (ou técnicas) de coleta de informações sobre EAMs utilizados por sistemas de farmacovigilância. A presente Tese utilizará o termo “técnicas” como sinônimo de “métodos” ao se referir aos métodos de coleta de informações de EAMs. O objetivo é evitar confusão quando se referir aos métodos de avaliação da causalidade em farmacovigilância.

Os sistemas de farmacovigilância são responsáveis pela vigilância, monitoramento e controle dos EAMs. Podem se diferenciar, em muitos países, quanto ao uso das técnicas de

coleta de informações sobre EAMs. A notificação espontânea parece ser a única característica comum a todos os sistemas conhecidos de farmacovigilância. Outras técnicas, como monitoramento retrospectivo e prospectivo (intensivo ou não) de pacientes hospitalizados, estudos epidemiológicos e clínicos, informações de laboratórios farmacêuticos e investigação de bases de dados administrativas ou assistenciais (BDAs), sobretudo, relacionadas com morbidade e mortalidade (20,21) são utilizadas em diversos países. O seguimento cuidadoso dos ensaios clínicos e as metanálises são novas sugestões que devem compor as técnicas de farmacovigilância (22).

Baseada na experiência da vigilância de doenças transmissíveis, a notificação espontânea foi a primeira estratégia adotada para identificar EAMs, visando, sobretudo, gerar hipóteses de investigação e produzir sinais de segurança sobre novas RAMs (raras e tardias) ou sobre alterações na frequência daquelas já conhecidas (23). As limitações da metodologia de notificação espontânea de EAMs (24) têm favorecido a busca de técnicas alternativas, a exemplo de investigação em BDAs que foram elaboradas para outros propósitos que não a notificação de EAMs (13,14,20,25–27). Nas BDAs, os EAMs são identificados, em geral, por códigos de diagnóstico provindos da CID-10 da Organização Mundial da Saúde (OMS) (28).

Poucos são os estudos publicados na literatura indexada sobre diferentes aspectos de interesse envolvendo o SINAF como objeto de estudo. Algumas publicações identificadas exploraram aspectos históricos da farmacovigilância no Brasil sem evidenciar, contudo, um método sistemático de pesquisa (29,30). Outras analisaram as notificações do Notivisa de eventos adversos de diversos produtos (31), alguns inclusive à base de espécies vegetais (32) e medicamentos utilizados em determinados programas assistenciais de saúde (33). Por outro lado, no Brasil, assim como em outros países, tem crescido o interesse pela investigação de BDAs, como estratégia de pesquisa para conhecer as características, magnitude e tendências dos efeitos negativos produzidos pelos medicamentos na população geral, focando nos casos

graves de EAMs (13,20). Nesta direção, o desenvolvimento de novas estratégias que fortaleçam o uso das BDAs no contexto da farmacovigilância é indiscutivelmente importante na efetividade e oportunidade das ações desenvolvidas pelo SINAF.

2.2 Trajetória da Tese: projetos de pesquisa e seu recorte final

A elaboração do projeto de pesquisa para a Tese iniciada no segundo semestre de 2013 e concluída no primeiro semestre de 2014, foi pesquisar, em BDAs, EAMs responsáveis por admissão hospitalar e óbito no Brasil e fatores associados à prescrição/venda dos principais medicamentos que produziram tais desfechos graves. Neste projeto foi mantida apenas uma pequena parte da proposta do projeto de pesquisa inicial submetido em 2012 ao processo de seleção de doutorado do PPGEPI/UFRGS, muito embora o intuito de estudar aspectos relacionados com a segurança no uso de medicamentos tenha permanecido presente.

Na proposição original, as BDAs seriam oriundas, principalmente, do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), ambos gerenciados pelo Ministério da Saúde, e do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC/Anvisa) – um sistema de vigilância sanitária que coleta dados de movimentação de compra e venda de medicamentos de controle especial comercializados em farmácias e drogarias privadas do Brasil. Outras fontes de dados previstas foram o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde e Notivisa- medicamento.

As fontes de inspiração da ideia do projeto de pesquisa nasceram da experiência pessoal e atividade laboral do candidato a doutor, que atua como servidor público da Anvisa, bem como de conversas com pares da academia e serviços, em especial meus orientadores, da disponibilidade de dados no país, pertinência do assunto e revisão inicial da literatura científica.

Foram pelo menos seis meses de trabalho na elaboração do projeto de pesquisa. Entre a primeira data de submissão do projeto para avaliação (12 de dezembro de 2014) e a aprovação final pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da UFRGS (CEP/HCPA/UFRGS) (parecer nº 950.737, de 11 de fevereiro de 2015) passaram-se dois meses (ANEXO A). Em 4 de março de 2015, o projeto de pesquisa foi defendido e aprovado no exame de qualificação, uma das etapas obrigatórias para obtenção do título de doutor em epidemiologia, cuja banca examinadora foi composta por dois pesquisadores, doutores em epidemiologia, além dos meus dois orientadores. Uma das recomendações do CEP/HCPA/UFRGS foi a necessidade de aprovação final do projeto de pesquisa pela Comissão Científica do HCPA, através do sistema interno WebGPPG, a qual ocorreu em 30 de março de 2015.

Conforme mencionado por Dieterich (2001, p.20) (34), o caminho a ser percorrido para conhecer um fenômeno nos aspectos que interessam ao pesquisador não é linear. Há passos para frente e para trás, novos começos e desvios, pois é impossível que, ao início da investigação, o pesquisador consiga visualizar todos os detalhes, barreiras e surpresas que podem ser encontrados no caminho. O investigador se retroalimenta e, se necessário, modifica ou ajusta suas atividades, levando em consideração as adversidades e êxitos encontrados no processo de desenvolvimento da pesquisa (34), bem como critérios assumidos, como o cumprimento de prazos para sua finalização.

Diante das dificuldades, principalmente no que tange ao acesso às bases de dados nominais do SIH e SIM, e facilidade de acesso à base do Notivisa-medicamento, o autor, em consonância com seus orientadores, decidiu, em setembro de 2015, priorizar um novo recorte do projeto de pesquisa para a Tese, mantendo de alguma forma a delimitação de elementos previstos na proposta inicial, como a ideia (segurança no uso de medicamentos), área do conhecimento (farmacovigilância), espaço físico-geográfico (Brasil), tempo (2008 a 2013),

delimitação semântica, como uso de termos e conceitos semelhantes, uso de apenas uma das fontes de dados (Notivisa-medicamento) e propósitos da investigação (serão referidos mais adiante).

Em 13 de novembro de 2015, após a definição do novo recorte teórico-metodológico da Tese, o autor se deparou com uma surpresa, a saber: uma Tese defendida, em 27 de março de 2015, apresentava semelhanças com o projeto de pesquisa inicial em dois grandes aspectos: i) definição de uma lista de códigos da CID-10 relacionados com EAMs; e ii) exploração de BDAs relacionadas com hospitalizações e óbitos ocasionados por EAMs, em especial, oriundas do SIH e SIM (20). Foi constatado, no entanto, que os percursos metodológicos empregados pela autora do estudo foram diferentes daqueles previstos no projeto de pesquisa do candidato a doutor, sendo que o item ii não teve progresso nesta Tese.

Na Figura 1 caracteriza-se a cronologia de etapas do processo vivenciado pelo candidato a doutor, incluindo a notificação e ciência do CEP/HCPA/UFRGS ao novo recorte do projeto de pesquisa, ocorridas em 22 e 25 de janeiro de 2016, respectivamente (APÊNDICE A e ANEXO B). O novo recorte dado à Tese incluiu quatro principais temas em torno dos quais se organizaram a ideia deste estudo acadêmico. Foram eles: i) caracterização da evolução do SINAF, descrição de seus elementos-chaves e análise comparativa de requisitos mínimos de atividades de farmacovigilância propostos pela OMS; ii) avaliação do desempenho do SINAF, incluindo uma análise comparativa entre o formulário do Notivisa-medicamento e aqueles utilizados por outros doze países latinoamericanos para a notificação de RAMs e verificação da preferência digital da idade dos pacientes; iii) análise descritiva das notificações de RAMs registradas no Notivisa-medicamento; e iv) elaboração de listas de códigos da CID-10 para vigilância de RAMs e IMs. Os temas suscitaram a produção de seis artigos científicos, como resultados desta Tese, dois foram aprovados, em 2016, para publicação na revista *Ciência & Saúde Coletiva* (Artigos 2 e 6).

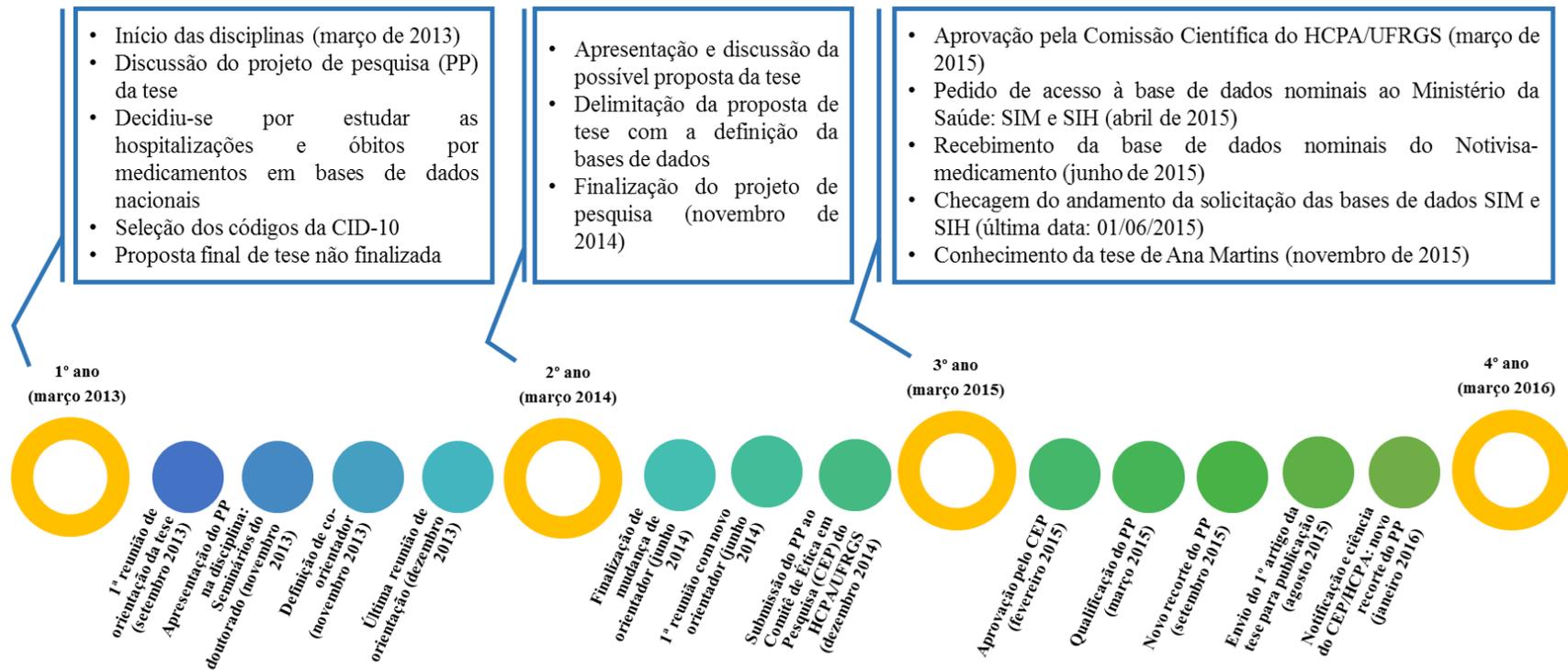
Nesta trajetória como candidato a doutor em epidemiologia participei também como co-autor de artigo publicado em revista internacional sobre tema diretamente relacionado ao conteúdo desta Tese (APÊNDICE B).

2.3 Aspectos gerais dos estudos

Nesta subseção da Introdução, faz-se uma descrição sucinta de aspectos importantes no desenvolvimento dos estudos científicos, como os objetos de estudo, delineamentos, definição dos períodos dos estudos e fontes de dados utilizadas.

O principal objeto de discussão da Tese foi o SINAF, especificamente, sua evolução e elementos-chaves, o formulário eletrônico para notificações de RAMs, o Notivisa-medicamento e, também, as notificações de RAMs. Outro objeto de estudo foram os códigos da CID-10. No tocante aos delineamentos, destacam-se as opções por estudos de desenhos não experimentais do tipo avaliação em saúde, estudo descritivo e revisão de escopo (caracterizados na seção “Fundamentação teórica”). A definição de estudo descritivo também cabe como delineamento do segundo objeto de estudo, muito embora, não tenha sido definido qualquer tipo específico de delineamento. O alcance dos delineamentos dos estudos em termos de causalidade englobou, principalmente, uma análise descritiva.

Figura 1 – Linha do tempo da trajetória da Tese: começo, desvios e novo recorte, março de 2013 a janeiro de 2016



Fonte: elaborada pelo autor

Para a maioria dos estudos que compõem a Tese, a definição do período do estudo de 2008 a 2013 é justificada por duas razões. A primeira delas deve-se ao fato de no ano de 2008 ter ocorrido a implantação do formulário para notificações de suspeitas de EAMs no Notivisa (35). Os anos seguintes, no entendimento do autor, delimitam um período adequado para proceder as análises propostas para o SINAF, bem como conhecer o perfil das notificações de RAMs registradas no Notivisa-medicamento – segunda razão para a definição do período do estudo. No caso do estudo sobre a evolução e elementos-chaves do SINAF, a criação da Anvisa justifica o início do período (1º de janeiro de 1999), enquanto que em relação à data fim, 31 de março de 2016, buscou-se estender ao máximo até a necessidade de finalização do estudo. Pode-se dizer, em relação à cronologia dos fatos, que o início dos estudos se caracterizaram como retrospectivos.

Diversas fontes de dados foram utilizadas na Tese, sendo que para o desenvolvimento dos estudos, a análise de dados secundários predominou como abordagem no uso de dados em pesquisa. Cabe destacar as seguintes fontes de dados: i) base de dados nominais do Notivisa-medicamento; ii) formulário para notificação do Notivisa-medicamento e de outros doze países latinoamericanos; iii) livro da CID-10 e *software* PesqCID do Ministério da Saúde; iv) informações extraídas de documentos técnicos e legais e do próprio *website* da Anvisa; e v) informações extraídas de documentos científicos, como artigos, teses e dissertações, identificados em bases de dados bibliográficas.

2.4 Propósitos da Tese

Esta Tese visa, a partir dos seus achados, realizar análise crítica e propor recomendações para o aperfeiçoamento do SINAF, contribuir com informações teóricas sistematizadas sobre sua evolução e elementos-chaves, minimizar lacunas importantes sobre informações relacionadas ao seu desempenho, encontrar padrões clínicos de interesse regulatório sobre casos

notificados de RAMs e, também, suscitar novas questões e tendências importantes para futuras pesquisas científicas. Finalmente, eu julgarei, de forma comedida, que meus esforços científicos valeram a pena se a Tese ajudar a “despertar” seus potenciais leitores para a real necessidade de “enxegar” o medicamento como uma tecnologia não isenta de riscos à saúde humana e que seu uso deve ser amparado por um conjunto de ações conduzidas por profissionais da saúde, setor regulado e governos, incluindo a predisposição do autocuidado de pacientes e familiares, garantido a segurança da saúde das pessoas que dele necessitam. Também foram propósitos da Tese colaborar para o aperfeiçoamento das ações de farmacovigilância, visando o uso racional de medicamentos e avançar no conhecimento organizado e na forma de pensar e fazer farmacovigilância no Brasil.

3 JUSTIFICATIVAS

Assim como casas são feitas de pedras, a ciência é feita de fatos. Mas uma pilha de pedras não é uma casa e uma coleção de fatos não é, necessariamente, ciência.

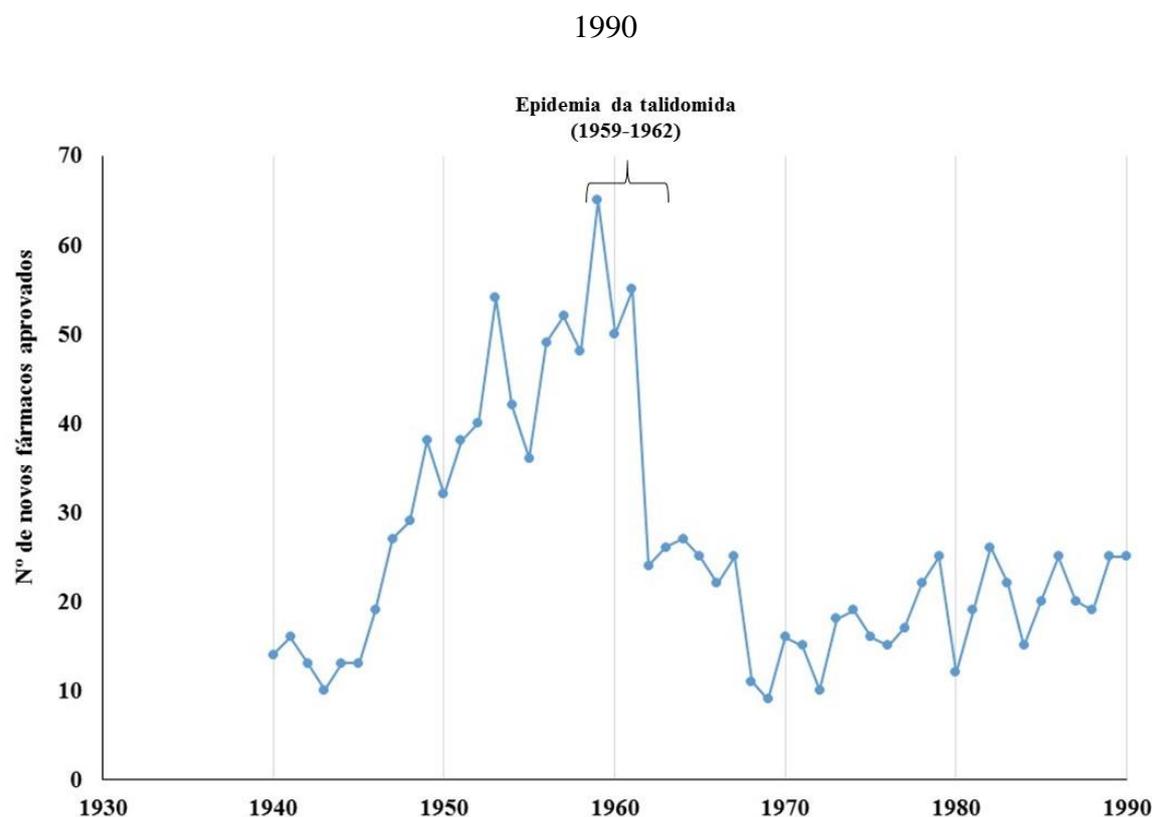
Jules Henri Poincare

Os sistemas de farmacovigilância baseados em notificações espontâneas têm um papel importante na identificação de danos ocasionados por medicamentos, sobretudo RAMs identificadas na fase pós-comercialização e não captadas por ensaios clínicos controlados e randomizados. Esta seção discorrerá sobre motivos históricos e regulatórios de se estudar o sistema de farmacovigilância, justificando, também, os resultados produzidos pelos estudos da Tese. Os contra-argumentos, ou seja, as desvantagens do sistema de farmacovigilância baseado em notificações espontâneas serão descritos em subseção da seção “Fundamentação teórica”.

Antes da “epidemia da talidomida”, que culminou com milhares de crianças nascidas com malformações congênitas de membros inferiores e superiores (focomelia), não havia uma preocupação significativa com a ocorrência de RAMs. Por exemplo, até meados da década 1960, nenhum sistema de regulação de medicamentos formal para monitorar a segurança dos medicamentos havia sido implantado no Reino Unido (21).

Nas décadas de 1940 e 1950, houve a introdução de muitos medicamentos no mercado farmacêutico, criando uma verdadeira panaceia que induzia as pessoas a acreditarem que havia medicamentos para remediar/curar vários ou todos os males (36,37). A Figura 2 ilustra este acontecimento para o mercado farmacêutico americano. Na época, o aumento na disponibilidade de medicamentos não foi acompanhado de estratégias para o monitoramento da segurança dos medicamentos; em muitos países não havia familiaridade com RAMs e sequer cogitava-se que os medicamentos pudessem ocasionar danos à saúde. Esta omissão custaria a vida e a qualidade de vida de muitas crianças em vários países, inclusive no Brasil.

Figura 2 – Aprovação de novos fármacos pelo órgão regulatório dos Estados Unidos, 1940-



Fonte: Adaptação de Scherer, 2000 (37)

O quadro epidêmico de crianças com focomelia trouxe à tona possíveis problemas de segurança dos medicamentos, produzindo mudanças significativas nos sistemas de regulação dos países, inclusive em países como os Estados Unidos onde a talidomida não havia sido aprovada para comercialização pela *Food and Drug Administration* (FDA) (37). A Figura 2 mostra uma redução acentuada na aprovação de novos fármacos nos Estados Unidos quando surgiram os relatos dos primeiros casos de malformações congênicas, em 1959, na Alemanha (21), o que talvez tenha sido influenciada pela “epidemia da talidomida”.

Com a “epidemia da talidomida”, a segurança no uso de medicamentos tornou-se um dos grandes desafios para os sistemas de saúde. Muitos países desenvolvidos criaram (ou aprimoraram) seus sistemas de regulação de medicamentos, incluindo um setor dedicado

exclusivamente à vigilância, monitoramento e controle da segurança no uso dos medicamentos na população em geral, denominado de sistema de farmacovigilância (37,38).

De lá para cá, várias têm sido as iniciativas desenvolvidas por órgãos internacionais para a criação, aperfeiçoamento e consolidação de sistemas de farmacovigilância em países de baixa e média renda (36). A OMS, por intermédio do Centro de Colaboração para Monitoramento Internacional de Medicamentos, tem desempenhado um papel crucial de estímulo e apoio aos países na construção de sistemas de farmacovigilância sustentáveis baseados em notificações espontâneas (39,40). Outros órgãos internacionais, também, têm subsidiado financeiramente ações que contribuem com o desenvolvimento de sistemas de farmacovigilância nos países em desenvolvimento (41).

O aprimoramento dos sistemas de regulação de medicamentos culminou com exigências de métodos científicos mais rigorosos de comprovação da eficácia e segurança. No entanto, as limitações dos ensaios clínicos controlados e randomizados (42), principalmente no que concerne à garantia da segurança dos medicamentos (21), têm sido um dos motivos de apoio aos sistemas de farmacovigilância baseados em notificações espontâneas. Tais sistemas são menos onerosos do que os ensaios clínicos na identificação de RAMs raras e tardias e na geração de hipóteses para futuros estudos e sinais de segurança sobre potenciais riscos dos medicamentos (21,42). Permitem, ainda, o monitoramento dos medicamentos durante a permanência no mercado farmacêutico (21).

Em termos mundiais, a existência de um sistema de farmacovigilância formal se dá pela participação do país no Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS (43). Os requisitos básicos para a adesão ao Programa são contar com centro nacional de farmacovigilância reconhecido pelo Ministério da Saúde, com sistema de notificação espontânea de RAMs e competência técnica para a notificação de casos individuais de RAMs

na base de dados mantida pela OMS (44). O Programa foi iniciado com 10 países em 1968 (43) e contava, em junho de 2016, com 123 países-membros (44).

O Brasil, após um atraso de 33 anos, se considerado o ano de referência de criação do Centro de Upsalla, em 1968, ingressou no Programa da OMS em agosto de 2001, sendo, juntamente com o Uruguai, o sétimo país da América Latina, logo após Costa Rica (1991), Argentina (1994), Cuba (1994), Venezuela (1995), Chile (1996) e México (1999) (44). Desde então, respostas sanitárias têm sido desenvolvidas, em âmbito nacional, como forma de fortalecer a segurança no uso de medicamentos, à exemplo da Rede sentinela – primeira iniciativa da Anvisa, em âmbito nacional, para obter informações qualificadas e sem conflito de interesse sobre a segurança de produtos sujeitos à vigilância sanitária em um conjunto de instituições de assistência à saúde. Tem-se priorizado ampliar as fontes notificadoras, visando minimizar a subnotificação e qualificar os dados coletados e, por conseguinte, a produção de informações sobre a ocorrência e consequências dos EAMs no país.

Ao longo de 15 anos de implantação, conhecer o SINAF a partir de uma perspectiva histórica (como chegamos?) e *status quo* (onde chegamos? e como estamos?) torna-se importante por várias razões (45): 1) refletir sobre a evolução das ideias e prioridades de decisões adotadas no passado, para entender a estrutura atual do SINAF; 2) identificar estratégias que sequer foram efetivamente postas em prática ou devidamente não valorizadas, mas que no momento necessitam ser implantadas ou aprimoradas; 3) guiar decisões do presente e futuro em situações parecidas que porventura novamente possam ocorrer, evitando repetir erros do passado; 4) buscar um entendimento histórico das omissões; e 5) inspirar técnicos e gestores do SNVS, VIGIPOS e SINAF no aprimoramento das ideias e decisões a serem colocadas em prática a partir da identificação de padrões que possam nortear conclusões e futuros estudos. Tais razões reforçam que, antes de promover quaisquer mudanças no SINAF, é aconselhável conhecer o porquê do mesmo estar estruturado desta ou daquela forma.

Dada a importância do SINAF para as ações de prevenção e controle de EAMs é fundamental instituir permanentemente a avaliação do seu desempenho, com vistas a assegurar que as informações produzidas são confiáveis em retratar a realidade, e oportunas (em tempo adequado) no desencadeamento de ações que minimizem o sofrimento de um maior número de pessoas. A escassa quantidade de estudos realizados sobre a avaliação de sistemas de vigilância sanitária no país, particularmente aqueles diretamente responsáveis por eventos adversos, evidencia, também, a necessidade de estratégias de avaliação do SINAF. Nessa direção, até onde se sabe, não houve nenhuma tentativa formalmente publicada de avaliar alguns de seus componentes, como o Notivisa-medicamento e o formulário padronizado para notificação de EAMs.

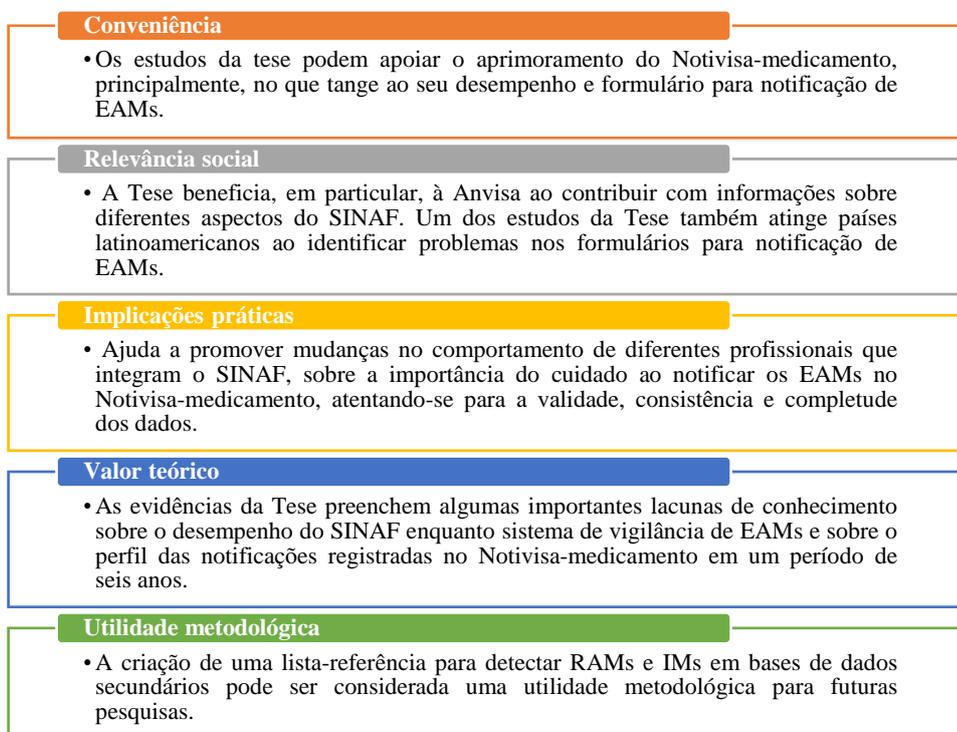
A caracterização dos pacientes e das RAMs nas notificações registradas no Notivisa-medicamento é o primeiro passo na identificação de padrões quanto à predominância de grupos populacionais, reações adversas, gravidade, medicamentos, entre outros aspectos. O resultado desta descrição ajuda na geração de sinais de segurança e hipóteses para futuras investigações analíticas e, por conseguinte, na contribuição do entendimento e melhoria da segurança no uso de medicamentos no Brasil. Como referido anteriormente, são poucos os estudos publicados no país que objetivaram a análise das notificações do Notivisa-medicamento.

Além da base de dados do Notivisa-medicamento, o Brasil possui BDAs, de âmbito nacional, sobre hospitalização (SIH e Comunicação de Internação Hospitalar e Ambulatorial), óbito (SIM) e vigilância epidemiológica (SINAN) que podem ser utilizadas para a identificação e caracterização dos EAMs, assim como, para avaliar suas estimativas populacionais e tendências temporais (13,20,25). No entanto, as autoridades de saúde do país ainda não têm utilizado sistematicamente tais fontes de dados como apoio às decisões em farmacovigilância, apesar de existirem vantagens relevantes (46).

A recomendação de uma lista-referência de códigos da CID-10 para detecção e monitoramento de RAMs e IMs, nas BDAs nacionais pode ser uma ação indutora e facilitadora para o uso dessas fontes de dados em um contexto de vigilância sanitária. O uso da lista-referência contribuiria, também, no processo de padronização das análises, facilitando comparações dos dados de EAMs ao longo do tempo. O estudo realizado por Martins (2015) (20) aponta nesta direção, apresentando uma lista com 595 códigos categorizados em efeitos adversos no capítulo XX, efeitos adversos em outros capítulos, vacinas e intoxicações. A autora sintetiza seu estudo indicando a necessidade do desenvolvimento continuado de elaboração de uma lista única ajustada às necessidades de pesquisa e de monitoramento.

Os estudos da Tese preenchem vários critérios relevantes de uma pesquisa científica (47), contribuindo, também, como justificativas para sua realização (Figura 3).

Figura 3 – Critérios relevantes da pesquisa científica baseados nos estudos da Tese



Fonte: elaborada pelo autor

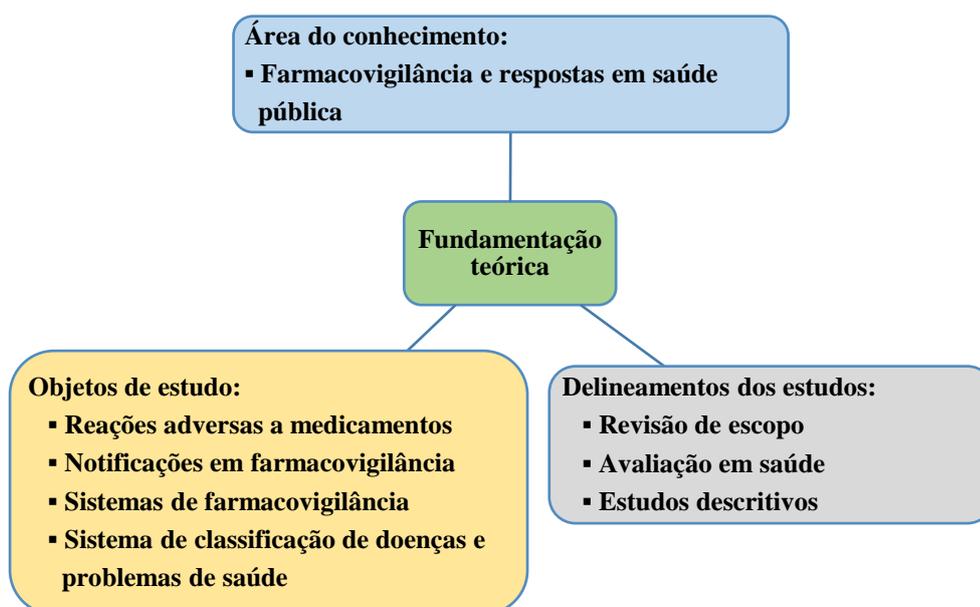
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O marco teórico é o resultado da seleção de teorias, conceitos e conhecimentos científicos, métodos e procedimentos que o investigador requer para descrever e explicar objetivamente o objeto de investigação, em seu estado histórico, atual e futuro.

Dieterich, H (2001)

A fundamentação teórica foi construída a partir da integração de três componentes essenciais da pesquisa científica e está apresentada em uma ordem lógica para a compreensão do leitor. Os componentes são: área do conhecimento, objetos de estudo e delineamentos da investigação. A Figura 4 apresenta os tópicos selecionados que, no entendimento do autor, contextualizam o leitor para compreensão dos resultados da Tese. O tópico “Vigilância, monitoramento e controle na saúde”, que antecede o primeiro componente da fundamentação teórica, tem o propósito de aclarar o significado do termo “vigilância”, muitas vezes utilizado como sinônimo de “monitoramento” e, outras vezes, criticado por ser demasiadamente amplo e confuso do ponto de vista conceitual e funcional (48), incluindo o termo “controle” na sua definição.

Figura 4 – Tópicos abordados na fundamentação teórica



Fonte: elaborada pelo autor

4.1 Vigilância, monitoramento e controle na saúde

Há uma preocupação básica com a diversificação conceitual e funcional do termo “vigilância” [derivado do francês, *sur* (sob) e *veiller* (observar) (49)] no campo da saúde, no que tange à sua compreensão e uso por gestores e profissionais da saúde e de vigilância da saúde¹, assim como as menções em documentos técnicos, jurídicos e científicos. Ao mesmo tempo que a diversificação tem sido utilizada para aclarar e caracterizar um dado propósito e discutir as fronteiras do conceito de vigilância, também tem dificultado sua compreensão, ofuscando seu real significado para a prática sanitária (49,50).

Recorrendo ao dicionário de língua portuguesa são encontrados diferentes significados para vigilância, monitoramento e controle (VMC) (51). O termo “vigilância” é definido como o ato ou efeito de vigilar (-se); observar atentamente; estar de sentinela; denota precaução, cuidado, prevenção. Já “monitoramento” é o ato ou efeito de monitorar; acompanhar e avaliar (dados fornecidos por...); acompanhar o comportamento... com o objetivo de detectar riscos... Uma das definições para “controle” foi “fiscalização exercida sobre as atividades de pessoas, órgãos, departamentos, ou sobre produtos, etc., para que tais atividades, ou produtos, não se desviem das normas preestabelecidas”.

A partir dos significados encontrados no dicionário pode-se deduzir que há uma proximidade dos termos VMC, pois, uma interpretação comum a todos eles, é o fato de expressarem uma observação de um dado evento, sendo que apenas a observação atribuída ao vocábulo “controle” é apoiada por um instrumento normativo – uma espécie de guia utilizado como padrão de comparação durante a observação do evento.

No campo da saúde os três termos são bastante comuns e encontrados, em formas e significados diferentes e em graus variados. O Dicionário de Epidemiologia da Sociedade

¹ Engloba os profissionais que atuam na vigilância sanitária, epidemiológica, ambiental, entre outras.

Internacional de Epidemiologia, organizado por Porta (2014), formula uma ideia de monitoramento, como sendo a (minha tradução adaptada) (52):

Concepção, desempenho, análise e interpretação regular, repetitiva e intermitente de medidas destinadas a detectar alterações no estado de saúde das populações ou no ambiente físico ou social... Em princípio, é diferente de vigilância, que é frequentemente um processo contínuo, embora as técnicas de vigilância são utilizadas no monitoramento.

Da mesma forma, o dicionário enumera dois conceitos para o termo “vigilância” (52), que vão além de uma definição *stricto sensu* (minha tradução adaptada):

1. Coleta sistemática e contínua, análise e interpretação dos dados, estreitamente integrada com a divulgação oportuna e coerente dos resultados e da avaliação para aqueles que têm o direito de saber que medidas podem ser tomadas. É uma característica essencial da prática epidemiológica e saúde pública. A fase final da cadeia de vigilância é a aplicação da informação para a promoção da saúde e prevenção e controle da doença. [...]. Frequentemente é distinguida de monitoramento pela noção de que a vigilância é contínua e permanente, enquanto que o monitoramento tende a ser mais intermitente ou esporádico.

2. Análise, interpretação e retroalimentação continuada dos dados coletados sistematicamente, geralmente usando métodos que são distinguidos mais pela sua praticidade, uniformidade e rapidez ao invés de acurácia ou completude. Verificando as tendências no tempo, lugar e pessoas, as mudanças que podem ser observadas ou antecipadas e as medidas adequadas que podem ser adotadas, incluindo as de investigação ou de controle. As fontes de dados podem estar diretamente relacionadas com a doença ou fatores que influenciam a doença. Assim, elas podem incluir registros de mortalidade e morbidade com base em certidões de óbito, registros hospitalares, vigilâncias sentinelas, diagnósticos de laboratório, investigação de surtos, uso e efeitos colaterais da vacina, registros de ausências por doença, mudanças nos agentes de doenças, vetores ou reservatórios e vigilância sorológica por meio de bancos de soro. Este último também pode ser visto como um exemplo de monitoramento biológico.

O termo “controle” conta com pelo menos três definições naquele léxico especializado (52) que contribuem para aclarar as diferenças em relação aos demais vocábulos, veja (minha tradução adaptada):

1. Regular, restringir, corrigir, restaurar à normalidade, prevenir a desregulação.
2. Ter em conta ou ajustar aos fatores externos, influências ou observações, seja pelo desenho ou análise.
3. Aplicado a muitas condições transmissíveis e algumas não transmissíveis, refere-se às operações em curso, programas ou políticas destinadas a eliminar ou reduzir a ocorrência de tais condições.

As diferentes formas, significados e graus variados dos termos VMC são também encontrados em dispositivos normativos relacionados ao setor saúde no Brasil, em particular, à vigilância sanitária. A título ilustrativo, os três termos são encontrados na Lei nº 9.782, de 26

de janeiro de 1999, que define o SNVS, cria a Anvisa e dá outras providências (53) e na Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009 que institui o VIGIPOS, no âmbito do SNVS, como parte integrante do SUS (4). Nestas normas, o vocábulo “sanitária” é utilizado comumente como aposto ao termo “vigilância”, neste caso, referindo-se a um conjunto de ações funcionais do sistema público de saúde do Brasil e de competência dos órgãos de vigilância sanitária.

Na literatura técnico-científica também são encontrados outros vocábulos usados como aposto ao termo “vigilância”, como “epidemiológica”, “ambiental”, “hospitalar”, “sindrômica” e “pós-comercialização”. Em outros casos, um prefixo é ligado ao termo “vigilância”, como em farmacovigilância, biovigilância, hemovigilância e tecnovigilância. Para cada nova expressão é criado um enquadramento conceitual e funcional especializados que, se de um lado define ou amplia fronteiras em relação a um outro enquadramento, por outro, dificulta o entendimento do significado de vigilância no campo da saúde (50), considerada por alguns autores como uma disciplina completa e distinta da epidemiologia (54).

Ao que parece, entre os termos aqui referidos, o de “vigilância” é aquele que apresenta um maior número de variações importantes, tanto sobre a área de atuação, quanto em relação ao próprio conteúdo, suscitando diversos debates inconclusos na literatura científica (49,55). A inclusão ou não das ações de prevenção e controle, como parte do conceito de vigilância, é um exemplo de debate inacabado (49,55). Isto fica evidenciado, também, no artigo de Choi (2012, p.14) (49) que descreve sobre a seguinte dicotomia: a vigilância termina com a divulgação da informação ou com ação de saúde pública?

García-Abreu, Halperin e Danel (2002, p.3) (56) ao se referirem sobre o desenvolvimento da concepção e definição de vigilância na saúde pública, usam aquela questão inconclusa para diferenciar “vigilância” de monitoramento, mencionando que “a ação é o que distingue a vigilância da tarefa de simplesmente monitorar eventos”. Em outra parte do texto de Choi (2014, p.14) (49), há uma citação referida ao ex-diretor do *Centers for Disease Control*

and Prevention (CDC), William Foege, que diz: “*enquanto os esforços de controle não são normalmente vistos como parte da vigilância, a sua vinculação à prática da saúde pública é fundamental, pois a razão para a coleta, análise e divulgação de informações sobre um evento é controlar esse evento*”. O pensamento de William Foege reforça o entendimento de que existe uma relação essencial entre informação e ação (49).

Silva-Júnior (2004, p.50) (55) ao apresentar uma discussão sobre o conceito de vigilância, questionando o que deve (ou não) ser considerado como integrante do campo da vigilância, menciona que:

[...] diferença de concepção reflete, ao mesmo tempo em que condiciona, a maneira relativamente diversa como essa área da saúde pública tem se organizado, concretamente, em cada país. No fulcro desse debate, inclui-se por exemplo, a questão sobre a pertinência de se considerar, ou não, a execução das ações de prevenção e controle de doenças como integrante da *vigilância*.

Uma ótima tentativa para diferenciar “vigilância” de “monitoramento”, muitas vezes, utilizados como sinônimos erroneamente, está descrita no artigo de Choi (2012, p. 14) (49), veja (minha tradução adaptada):

[...] vigilância é o acompanhamento rotineiro, anterior (ou sem) a uma intervenção (política, programa ou ação), podendo levar ao desenvolvimento de uma intervenção.

[...] monitoramento é o acompanhamento rotineiro, posterior a uma intervenção implantada, podendo levar a uma melhoria da intervenção.

Apesar das diferenças conceituais e funcionais relatadas neste tópico, Waldman (1998, p.7) (57) aponta uma semelhança entre vigilância e monitoramento, a qual pode ser estendida ao termo “controle”, a saber: todos exigem três componentes – a informação, a análise e a ampla divulgação da informação analisada a todos que dela necessitam.

Na prática, segundo Bergu e Davies (2002, p.175) (48), pode-se dizer que VMC é tudo aquilo necessário para o cumprimento de medidas de gestão de determinada área ou setor, pois o monitoramento é requisito constante para medir as características de um dado fenômeno; a vigilância estabelece o grau e os tipos de observações necessários para assegurar que o fenômeno está sendo monitorado e controlado e o controle se encarrega em definir as condições

regulamentares impostas a certas atividades, visando manter as conformidades na cadeia de produção, circulação e consumo de recursos. No entanto, mais importante do que o debate conceitual é a necessidade de entender o objetivo central da VMC e ter alguma compreensão das opções disponíveis para o alcance deste objetivo, qual seja, contribuir para a boa gestão (48). No campo da saúde, a boa gestão nas suas diversas áreas de atuação, a exemplo da área de vigilância sanitária, especialmente, a farmacovigilância, é assegurar a proteção da saúde das pessoas no que tange ao uso de medicamentos na pós-comercialização/uso.

4.2 Farmacovigilância e respostas em saúde pública

A farmacovigilância tem se tornado cada vez mais importante em garantir o uso seguro dos medicamentos regulamentados, na população em geral. Isso deve-se, em parte, às limitações dos ensaios clínicos, que avaliam eficácia e segurança de medicamentos, relacionadas ao tamanho, duração e representatividade, a introdução de medicamentos biotecnológicos e as alterações no padrão de consumo dos medicamentos, incluindo comportamentos de risco das pessoas.

Nas condições controladas dos ensaios clínicos, apenas um pequeno número proporcional de pacientes é exposto a um medicamento e durante um período de tempo limitado, em comparação à quantidade de pessoas que poderá usá-lo, se concedida a licença para comercialização. A amostra dos pacientes, também, é frequentemente pouco representativa da população geral, pois, na maioria das vezes, não inclui gestantes, crianças, idosos, pessoas de diversas etnias e que sofrem de várias doenças. O consumo do medicamento em combinação com outros medicamentos, certos alimentos e drogas, como álcool e cigarro, quase nunca é previsto nos ensaios clínicos. Nesses ambientes experimentais reduzem-se as chances de identificação de reações adversas raras e tardias (42).

A partir de 1982 tem coexistido medicamentos obtidos por síntese química, representando a maior parte deles, e medicamentos biotecnológicos que são produzidos por procedimentos distintos a partir de espécimes biológicas e utilizados no tratamento de várias enfermidades, como câncer, artrite e desordens genéticas raras. Na composição dos medicamentos biológicos estão os peptídeos hormonais, fatores de crescimento, anticorpos, enzimas e ácidos nucleicos (22,58). Entre 2001 e 2006, as vendas dos medicamentos biológicos representaram um crescimento anual de 20% frente ao crescimento de 6 a 8% do resto do mercado farmacêutico americano (58). Em geral, os medicamentos biológicos estão associados a um maior número de problemas de segurança, haja visto apresentarem mais instabilidade, complexidade e heterogeneidade quando comparados aos fármacos sintetizados quimicamente (22). Dada a possibilidade de impurezas na fabricação dos biológicos, a imunogenicidade é o problema de segurança mais importante desses produtos. A natureza dos medicamentos biológicos e a fisiopatologia das complicações graves decorrentes do seu consumo são aspectos a serem considerados na segurança do uso desses produtos (22).

As alterações no padrão de consumo dos medicamentos contribuem para o aumento ou redução no número de EAMs. Dados do levantamento realizado em 2006, em 48 estados americanos e o Distrito de Columbia, envolvendo 3.027 pessoas (2.529 adultos e 498 crianças menores de 18 anos), mostraram aumento nos fatores predisponentes para o aparecimento de RAMs, desde que a pesquisa começou em 1998. A polifarmácia (o uso simultâneo de múltiplos medicamentos por uma pessoa para o tratamento de doença ou condição clínica individual) tem aumentado, passando de 23% (2000) para 26% (2006) no uso de cinco ou mais medicamentos e de 6,3% para 12% no uso de pelo menos cinco medicamentos prescritos. As pessoas idosas (≥ 65 anos) continuam a ser a faixa etária que proporcionalmente mais consome medicamentos, sendo que entre 17 e 19% deste grupo tomaram pelo menos dez medicamentos em uma semana (59).

Um fato ilustrativo da redução no número de EAMs em decorrência de mudanças no padrão de consumo de medicamentos ocorreu no Reino Unido. Na década de 1980, as autoridades de saúde inglesas foram convencidas de que o uso da aspirina (ácido acetilsalicílico) em crianças poderia estar causando a síndrome de Reye, resultando em mortes ou danos cerebrais graves. As restrições ao uso da aspirina em crianças, modificando seu padrão de indicação e consumo, foram associadas com redução nas notificações da síndrome no Reino Unido (60).

A título exemplificativo do comportamento de risco das pessoas é demonstrado por um estudo polonês: um inquérito realizado mediante questionário com 130 estudantes de saúde pública encontrou que durante a compra de medicamentos isentos de prescrição, 51,6% confiavam em seu próprio conhecimento e experiência. Mulheres, com mais frequência, basearam-se em recomendação de farmacêuticos (47,2% vs 21,7% homens; $p = 0,045$), enquanto que os homens foram mais influenciados pela publicidade (34,8% vs 12,3% mulheres, $p = 0,008$). O cumprimento rigoroso da posologia recomendada de medicamentos isentos de prescrição e medicamentos de venda sob prescrição foi declarado por 41,1% e 71,9% dos estudantes, respectivamente. Quase 1/4 dos estudantes (24,8%) admitiram ter comprado medicamentos sob prescrição sem receita médica, caracterizando um quadro de automedicação. Respectivamente, 27,2% e 34,4% dos entrevistados nunca ou quase nunca questionaram sobre a ocorrência RAMs aos seus médicos. Quarenta e cinco por cento dos estudantes tinham um medicamento isento de prescrição consigo ao responder o questionário, enquanto que 20,0% possuíam um medicamento de venda sob prescrição (61).

Muitas das respostas em saúde pública, desencadeadas por ações de farmacovigilância que visam o controle do risco e/ ou adoção de medidas de monitoramento e avaliação, devem atentar-se para o dinamismo do mercado farmacêutico e das pessoas, consideradas como consumidores. A maioria delas não representam emergências em saúde pública, muito embora

os meios de comunicação conduzam certas questões de segurança de medicamentos a parecerem situações emergenciais com forte apelo social (60). Apesar desta constatação, há ocasiões em que a segurança no uso de medicamentos pode ser uma emergência em saúde pública em nível internacional, a exemplo da “epidemia da talidomida”, ou nacional, no caso do surto de intoxicação por bário no estado de Goiás, Brasil (62).

Além das ações de restrição de uso, a farmacovigilância tem permitido a maximização dos benefícios do medicamento ou prevenção/ minimização/ eliminação de potenciais riscos à saúde, por meio de outras respostas em saúde pública, como decisão de cancelamento do registro de um produto nas situações em que os riscos superam os benefícios, não havendo meios para reverter a relação, mudanças no uso do medicamento, alterando a dose a ser administrada, e advertências na bula direcionadas a grupo de pacientes ou condições que devem ser consideradas pelos prescritores e doentes, como por exemplo, monitoramento da função renal e hepática, risco de interação medicamentosa, etc.

O CDC dos Estados Unidos tem inovado nas respostas em saúde pública para o enfrentamento dos EAMs. Propôs, em 2014, um Plano de Ação Nacional para a Prevenção de Eventos Adversos a Medicamentos focado em três grupos-chave: i) classes de medicamentos comumente mais implicadas em EAMs, como os anticoagulantes, opióides e insulina; ii) populações mais vulneráveis, como idosos; e iii) comunidades rurais e carentes, com acesso limitado aos serviços de saúde e profissional qualificado e baixa taxa de “alfabetização em saúde²” e rendimentos, etc. Tal resposta objetiva avanços na segurança do paciente e fortalecimento dos sistemas de saúde (63).

² Capacidade de uma pessoa obter, comunicar, processar e compreender a informação e os serviços básicos de saúde, visando tomar decisões de saúde adequadas [<http://www.cdc.gov/healthliteracy/learn/index.html>; acesso em: 22 de setembro de 2016].

4.3 Reações adversas a medicamentos: definição, tipos e magnitude

Qualquer medicamento é considerado uma fonte de perigo para as pessoas. Seu uso para fins terapêuticos ou não, o torna um risco em potencial à saúde, pois pode produzir reações adversas variadas. De acordo com a OMS, as RAMs são reações prejudiciais ou indesejáveis e não intencionais que ocorrem após administração de medicamentos em doses normalmente utilizadas na profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (64). Os danos decorrentes de inefetividade/ falha terapêutica, intoxicação medicamentosa (superdosagem acidental ou intencional) e erro de medicação são considerados EAMs.

As reações medicamentosas emergem da interação entre o medicamento e a pessoa, podendo ser um efeito conhecido e descrito na bula ou novo e, por conseguinte, não previsto ou mesmo citado na bula. Podem resultar em óbito, anomalia congênita, admissão hospitalar, incapacidade significativa e permanente e efeito clinicamente importante, conhecidos como RAMs graves. Nesse processo fisiopatológico, o medicamento, na maioria das vezes, não age de maneira isolada. A ocorrência e gravidade das RAMs dependem de características do fármaco, da pessoa e do ambiente, denominadas no modelo multicausal de Rothman de causas-componentes (65). Abajo (2010, p.48, tradução minha) (22) reforça a pertinência desse raciocínio epidemiológico ao afirmar que:

Os fenômenos na natureza são normalmente complexos e não podem obedecer a modelos deterministas monocausais. Isto quer dizer que as respostas do tipo tudo ou nada não são esperadas e o estudo desses fenômenos e suas relações com os fatores que podem influenciar em seu aparecimento é possível fazê-lo somente com aproximações probabilísticas.

Há diferentes classificações de RAMs (66). Rawlins e Thompson, citados por Pirmohamed, Breckenridge, Kitteringham et al (1998) (67), sugerem a divisão das RAMs em dois tipos: reações Tipo A, que são dose-dependentes e previsíveis farmacologicamente, e

reações Tipo B, que se caracterizam como dose não dependentes e imprevisíveis. O Quadro 1 apresenta outras características que diferenciam as RAMs, Tipo A e B.

Quadro 1 – Características das RAMs Tipo A e Tipo B

Características	Tipo A	Tipo B
Fatores ligados ao indivíduo	Fatores genéticos podem ser importantes	Dependente de fatores individuais, geralmente, não caracterizados
Frequência	Comum	Incomum
Gravidade	Variável, mas, geralmente, moderada	Variável, proporcionalmente mais grave em relação ao Tipo A
Morbidade	Elevada	Elevada
Mortalidade	Baixa	Alta
Proporção total das RAMs	80%	20%
Identificação inicial	Fases I-III dos estudos clínicos	Geralmente na fase IV, ocasionalmente na fase III
Mecanismo	Geralmente está relacionada com o fármaco original ou metabólito estável	Pode ser devido ao fármaco original ou metabólito estável, mas os metabólitos quimicamente reativos estão também implicados
Modelos em animais	Geralmente reproduzido	Muito pouco reproduzido

Fonte: Adaptado de Pirmohamed et al., 2007 (66)

A interação medicamentosa decorrente do uso concomitante de carbonato de lítio e anti-inflamatórios não esteroides é um exemplo de RAMs Tipo A. Os anti-inflamatórios não esteroides inibem a excreção do lítio, ocasionando toxicidade renal ao paciente. A insuficiência ventricular esquerda relacionada com a retenção de água e sódio devido ao mecanismo de ação da indometacina é outro exemplo de reação Tipo A (66).

As reações Tipo B podem afetar muitos sistemas-órgãos, isoladamente ou em combinação. A anafilaxia associada com uso de penicilinas é uma reação generalizada, assim como os casos de hipersensibilidade ocasionados por antibióticos. As reações adversas

relacionadas com clozapina que afetam o sistema hematológico, como agranulocitose e anemia aplástica são, também, exemplos de reações Tipo B (66).

A determinação do número exato de RAMs é pouco provável tendo em conta as dificuldades e limitações na avaliação das inferências de causalidade e a baixa taxa de notificação de tais eventos junto aos sistemas de farmacovigilância. Heterogeneidade na gravidade da reação adversa, medicamento suspeito envolvido, ambiente em que ocorreu o problema, forma de coleta dos dados e termos técnicos utilizados são alguns dos aspectos que tornam ainda mais complexa a identificação e quantificação das RAMs (6,21,68). Além disso, a maioria dos estudos quantificam as RAMs mediante a avaliação dos pacientes admitidos para hospitalização ou internados, o que igualmente contribui para limitações no escopo da investigação das mesmas (21).

As RAMs têm se revelado como importante causa, em nível mundial, de hospitalizações e óbitos a cada ano. Uma análise prospectiva no Reino Unido estimou prevalência de 6,5% (IC_{95%}: 6,2%-6,9%) de admissões hospitalares relacionadas à RAMs. Esta investigação também identificou que as RAMs foram responsáveis por 4% das ocupações dos leitos hospitalares e que mais de 2% dos pacientes admitidos com uma RAM foram a óbito, sugerindo que as RAMs responderam pela morte de 0,15% de todos os pacientes admitidos nos hospitais (69).

Uma metanálise com dados norte-americanos evidenciou que 10,9% dos pacientes hospitalizados sofreram uma RAM grave e que 0,32% deles morreram, com uma estimativa de 106 mil óbitos nos Estados Unidos entre 1966 a 1996 (70). Uma revisão de estudos observacionais (2000 a 2014), com dados europeus, encontrou uma mediana percentual de 10,1% de pacientes que experimentaram uma RAM durante a hospitalização (71).

Em uma revisão sistemática com metanálise de estudos transversais foi observada uma prevalência global de RAMs de 4,3% (IC_{95%}: 2,9-6,4%), sem considerar os diferentes pontos de atenção à saúde, subpopulações e formas de coleta de dados, além do risco de causalidade

reversa determinado pelo delineamento transversal adotado pelos estudos revisados (6). A prevalência de RAMs, de acordo com a forma de coleta dos dados, foi maior quando detectada por meio de notificações e revisão de prontuários dos pacientes (17,5%, IC_{95%}: 14,8-20,7%), entrevistas e revisão de prontuários (14,9%, IC_{95%}: 5,2-35,8%) e pesquisa em base de dados secundários (8,9%, IC_{95%}: 7,8-10,2%) (6).

No Brasil, os estudos também apresentam heterogeneidade metodológica que dificultam a realização de comparações de indicadores da magnitude das RAMs. As RAMs foram responsáveis por 6,6% das internações hospitalares, de um total de 938 ocorridas em 1997, em hospital terciário da cidade de Campinas-São Paulo (72). Em torno de 1/6 dos pacientes internados em hospital de ensino do Paraná com 173 leitos apresentaram EAMs, que incluíram RAMs e erros de medicação (73). Um estudo que analisou BDAs do SIH identificou uma frequência de 1,8 caso/1.000 internações de “agravos provocados por medicamentos”, os quais incluíram RAMs, erros de medicação e IMs (25).

4.4 Notificações em farmacovigilância

As notificações de EAMs em farmacovigilância correspondem a formulários padronizados que contêm dados confidenciais sobre pessoas acometidas por EAMs, incluindo informações do paciente, descrição do evento adverso, relação temporal de administração do fármaco, uso de medicamentos concomitantes, dados de suspensão e reexposição, etc (74). Não há uma padronização dos dados a serem registrados nas notificações, muito embora, alguns estudos têm considerado esta possibilidade como forma de melhorar a qualidade da informação (75).

As notificações são captadas e armazenadas em sistemas de informações informatizados, gerenciados por agências reguladoras dos medicamentos por meio dos seus sistemas de farmacovigilância que incentivam este tipo de procedimento em segmentos da

sociedade. Uso de fax, e-mail, telefone e correio postal são outras formas disponibilizadas que têm sido mantidas para receber as notificações em alguns países (76).

As organizações de saúde que prestam serviços assistenciais, como hospitais, centros de atenção básica e farmácias, e os laboratórios farmacêuticos são os principais locais de captação das notificações e onde em alguns deles ocorrem os EAMs (77). Os profissionais da saúde que atuam nessas organizações são os que mais produzem e registram as notificações (21). Os consumidores (pacientes, membros da família, cuidadores, entre outros) têm sido encorajados a registrar suas notificações às autoridades de saúde. Por exemplo, um estudo que se baseou em questionários enviados a 47 países (taxa de retorno de 34%) e em revisão da literatura científica (1996 a maio de 2009) identificou 46 países que apresentaram esquemas de notificação destinados aos consumidores, como Austrália, Dinamarca, Estados Unidos e Holanda (76).

Independentemente da fonte notificadora, as notificações devem ser suficientemente completas, precisas e contendo informações relevantes e válidas, com vistas a minimizar barreiras significativas que comprometam o processo de estabelecer a relação causal entre medicamento suspeito e reação adversa e a integração e análise dos dados para a produção de sinais de segurança, entre outras informações para ação.

A baixa qualidade das notificações de EAMs tem sido um dos grandes desafios enfrentados pelos sistemas de farmacovigilância (78). Por vezes, há notória heterogeneidade no registro de um único dado. Por exemplo, os medicamentos são registrados com nomes comerciais ou nomes dos princípios ativos, abreviaturas e até mesmo com erros tipográficos uma vez que são inseridos diretamente por profissionais de saúde e consumidores (79). Em várias notificações estão ausentes dados relevantes para a identificação de registros duplicados (80) e relacionamento de bases de dados (81), como o nome completo do paciente, data de nascimento e sexo. Inconsistência de duas ou mais informações é outro problema identificado,

que compromete a qualidade da notificação, assim como a constatação de preferência digital como causa de viés e imprecisão (82).

Há esforços de padronização dos dados solicitados nas notificações de EAMs (79), principalmente, em sistemas de registro *online*, como forma de minimizar as barreiras referidas anteriormente. Por exemplo, para os nomes dos medicamentos, usa-se o nome comercial ou o nome do princípio ativo válido, baseado em bancos de dados internos alimentados e mantidos pela autoridade reguladora. No caso dos nomes dos eventos adversos, o FDA prevê a utilização de termos padronizados com base no Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) (79), enquanto que a Anvisa utiliza os termos da Terminologia de Reações Adversas da OMS (WHO-ART). Tais estratégias também contribuem para elevar a completude das notificações.

A qualidade das notificações de EAMs também pode ser melhorada por meio de intervenções educacionais de profissionais da saúde (83,84). Um estudo demonstrou que um ensino à distância em farmacovigilância foi efetivo, pelo menos a curto prazo, em aumentar a taxa de notificação, bem como melhorar a qualidade das notificações realizadas por médicos e farmacêuticos no País de Gales (Reino Unido), em comparação com aqueles que não realizaram o curso (85).

4.5 Sistemas de farmacovigilância e aspectos relacionados à avaliação de causalidade

Após a “epidemia da talidomida”, os governos de vários países passaram a adotar, inicialmente, procedimentos de coleta sistemática de informações sobre RAMs. Os primeiros sistemas de farmacovigilância baseados em notificações espontâneas feitas por médicos nasceram entre 1961 e 1965 na Austrália, Canadá, Checoslováquia, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido, Estados Unidos e Alemanha Ocidental (86), ficando sua implantação a cargo das autoridades de saúde. À época, a coleta de dados se dava

exclusivamente por meio de registro dos casos de RAMs em papel. Com o aparecimento da informática, os sistemas eletrônicos, via online, passaram a ser bastante demandados (22). Atualmente, vários países têm diversificado os tipos de EAMs monitorados, as fontes notificadoras, incluindo mais recentemente os pacientes, e as técnicas de coleta de informações.

O sistema brasileiro de farmacovigilância tem estimulado a notificação de outros tipos de EAMs graves ou não graves, além das RAMs descritas ou não na bula, como erro de medicação, inefetividade terapêutica, IMs, uso abusivo de medicamentos, eventos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos e interações medicamentosas (87). Outra novidade implantada pelo sistema brasileiro foi a exigência de notificações obrigatórias de eventos adversos graves por parte dos laboratórios farmacêuticos, em 2009 (87), e serviços de saúde, em 2013 (88). Outros países têm adotado essas estratégias. Por exemplo, o Centro de Monitoramento de Reações Adversas (CARM) da Nova Zelândia tem incluído os erros de medicação na base de dados de farmacovigilância (89).

Outra medida visando reduzir a subnotificação de RAMs, um dos grandes desafios dos sistemas de farmacovigilância, consiste no estímulo das notificações feitas pelos usuários dos medicamentos, caracterizados como “consumidores”. A notificação dos consumidores não foi introduzida para substituir as notificações dos profissionais da saúde. Esta tem sido estimulada em reconhecimento ao fato de que o paciente é diretamente afetado por um EAM, podendo identificar características que de outra forma não foram evidenciadas. As notificações dos consumidores podem ser apresentadas de uma maneira diferente, facilitando estabelecer um quadro mais amplo sobre o EAM e seu impacto junto ao paciente. Outra vantagem é que as RAMs resultantes de medicamentos isentos de prescrição podem ser notificadas e, por conseguinte, acompanhadas pelos sistemas de farmacovigilância (21).

Em vários países, as notificações efetuadas por pacientes foram iniciadas na primeira década dos anos 2000 e realizadas em formulário diferente daquele utilizados pelos

profissionais da saúde (76). No Reino Unido, o formulário está disponível em consultórios médicos, farmácias e outros estabelecimentos de saúde e no *website* da agência reguladora inglesa (21). Em países como Canadá, Dinamarca, Holanda e Reino Unido, as notificações podem ser relatadas por e-mail, correio, fax e telefone (76). No sistema de farmacovigilância canadense, as notificações de pacientes representaram, em 2008, 30% do total registrado, enquanto que, no mesmo ano, nos Estados Unidos, 46% das notificações foram submetidas por pacientes. Saliente-se que nos Estados Unidos a notificação relatada por paciente é permitida desde a década 1960 (76).

Os sistemas de farmacovigilância proporcionam informações que conduzem à melhoria da segurança do paciente que faz uso de medicamentos, obtidas por meio de diferentes técnicas de coleta de dados, com destaque para as notificações espontâneas. Em alguns sistemas de farmacovigilância, como o brasileiro, coexiste a notificação obrigatória, geralmente focada em EAMs graves, como óbito e admissão hospitalar, e destinada, em geral, aos laboratórios farmacêuticos (87) e aos serviços de saúde (88). Apesar das várias limitações das notificações espontâneas, tal técnica de coleta de dados continua sendo um instrumento útil, se não a única fonte de informação sobre alguns tipos de RAMs raras, desconhecidas e tardias (60,86).

Os sistemas de farmacovigilância baseados exclusivamente em notificações espontâneas apresentam taxas de notificações muito baixas, qualidade das notificações nem sempre adequada, desconhecimento do total de pacientes expostos a um dado medicamento e capacidade limitada para estabelecer uma relação causal (90). A subnotificação é o problema mais graves deste tipo de técnica, mas é possível recorrer a outras estratégias que possam oferecer uma elevação na quantidade de notificações espontâneas, incluindo estimular ou intensificar a notificação em unidades específicas, como hospitais (91) e farmácias comunitárias.

A título exemplificativo, no Brasil, em 2001, foi instituído pela Anvisa o Projeto Hospitais Sentinela (atualmente, denominado de Rede Sentinela) – uma rede de hospitais brasileiros distribuídos nas cinco grandes Regiões do país que tem como um dos seus objetivos a busca intensiva de casos de EAMs e a sua consequente notificação ao órgão regulatório (5). Embora, contribua para a redução da subnotificação, a notificação espontânea estimulada não está livre das limitações próprias do método passivo de vigilância, especialmente relacionado com os vieses de seleção e informação (92) e fatores de confundimento em estudos destinados à inferência causal entre a exposição aos medicamentos e o desenvolvimento de EAMs.

A avaliação da frequência de RAMs também é suscetível à presença de vieses, como o viés de seleção por indicação, por exemplo. Este ocorre quando um paciente que recebe, por hipótese, medicamento antipsicótico de segunda geração e apresenta história de níveis elevados de glicose pode ser indicado para a realização de dosagem de glicose sanguínea com mais frequência, o que resultaria na sobre-estimação da associação entre esses antipsicóticos e a incidência de diabetes (93). Esse problema pode ser reduzido a nível de análise dos dados por meio do uso de variável instrumental – método originado na economia que tem se tornado uma abordagem importante nos estudos farmacoepidemiológicos (93). O viés de seleção por indicação também pode ocorrer nas situações em que não se prescreve um medicamento por considerar o paciente grave, reduzindo dessa forma a possibilidade de observação de EAMs em pacientes com essa condição clínica.

A possibilidade de ocorrência de viés de informação está relacionada com o negligenciamento no preenchimento de campos das notificações, como coleta de dados não verdadeiros, podendo resultar, por exemplo, em preferência digital da idade³. A dificuldade na separação entre os efeitos do medicamento e a doença de base favorece a presença de fatores

³ Tendência de concentração da idade em determinados valores, por exemplo “0” ou “5”, que podem ocasionar vieses e imprecisões, afetando negativamente a qualidade dos dados.

de confundimento, assim como o uso concomitante de medicamentos ou suplementos alimentares. A falta de informações sobre potenciais variáveis de confundimento, como tabagismo, consumo de álcool, atividade física e gravidade de doença impede a exclusão delas do processo de avaliação de causalidade medicamento suspeito-reação adversa adotado pelos sistemas de farmacovigilância.

A avaliação da causalidade de reações adversas supostamente ocasionadas por medicamento é uma das principais atribuições dos sistemas de farmacovigilância. Esta atribuição, no entanto, torna-se potencialmente sem valor se a reprodutibilidade dos seus resultados é consistentemente pouco robusta e, também, varia em função do conhecimento e experiência do avaliador (94). Com vistas a melhorar tecnicamente essa tarefa, os sistemas de farmacovigilância têm requerido diferentes métodos para avaliar as relações de causalidade medicamento-reação adversa. Bégaud (2000, p. 33) (95) define método de avaliação da causalidade caso-a-caso como um procedimento formalizado que tem como objetivo estimar o grau de plausibilidade da conclusão de que a utilização de um medicamento é a causa de um evento adverso em um dado paciente.

Os métodos visam padronizar o processo de atribuir causalidade e, assim, reduzir a variabilidade inter e intra-observadores, levando a uma medida reproduzível e confiável da relação causal. Os métodos são: introspecção global (sinônimo: julgamento de especialistas), algoritmos/escalas e abordagens probabilísticas (96,97). Esta Tese tecerá comentários sobre o método de introspecção global.

A “introspecção global” é o método de avaliação de causalidade caso-a-caso mais antigo e disseminado que consiste ao menos em duas principais etapas. Na primeira, um especialista coleta e/ou analisa criticamente os dados e informações disponíveis que podem afetar a relação causal entre medicamento e reação adversa. Na segunda etapa, ele(a) faz uma lista mental desses achados, pondera-os de acordo com algum juízo de valor em relação à sua importância

relativa, e depois expressa um juízo também baseado em seu conhecimento e experiência prévios sobre a possível causa de um dado evento adverso (98–100).

Esse método, baseado em julgamentos de especialistas, apresenta excessiva subjetividade, produzindo grandes divergências inter e intra-especialistas (99,100). Neste sentido, é difícil a obtenção de julgamentos coerentes de especialistas individuais que trabalham separadamente e sem a ajuda de um procedimento padronizado. O baixo nível de concordância pode ser devido a várias razões como: a) a complexidade das situações clínicas reais que podem envolver diferentes medicamentos e/ ou diferentes RAMs; b) o reduzido número de características clínicas ou achados laboratoriais, se houver, para a exclusão de outras causas ou o estabelecimento do papel causal do medicamento; e c) a ponderação subjetiva de argumentos de causalidade que podem diferir entre os especialistas (100).

A avaliação de causalidade entre o uso de medicamentos e a ocorrência de reações adversas proposta pela OMS é considerada a principal representante do método de introspecção global (96,101). Amplamente aceita e utilizada na prática clínica, sanitária e regulatória, leva em consideração os aspectos clínico-farmacológicos da história do caso e a qualidade da informação disponibilizada pelos sistemas de farmacovigilância. Outros critérios como o uso da inferência estatística desempenham um papel menos importante (102). Aqui, a causalidade tem sido usualmente expressa em termos de escala de probabilidade qualitativa baseada em uma série de critérios de avaliação previamente estabelecidos. Essa escala propõe as seguintes categorias de avaliação: definida, provável, possível, improvável, condicional e não classificada (98,102).

Dada as limitações metodológicas da notificação espontânea, outras técnicas de detecção, monitoramento e quantificação de RAMs e demais EAMs, combinadas ou não, têm sido propostas e incorporadas aos sistemas de farmacovigilância. É possível encontrar diferentes classificações. Martins (2015, p. 13 e 14) (20) apresenta uma classificação agrupada

da seguinte forma: a) notificação voluntária (ou espontânea), com ou sem estímulo (já comentada anteriormente); b) pesquisas em BDAs; c) monitoramento retrospectivo baseado em consultas aos prontuários clínicos e aos dados laboratoriais; d) monitoramento prospectivo, intensivo ou não, cujas fontes de dados podem ser os prontuários, os dados laboratoriais e as entrevistas com pacientes e/ ou com a equipe de profissionais de saúde; e e) monitoramento computadorizado, sendo que as ferramentas computacionais podem ser utilizadas nas outras técnicas de detecção e monitoramento de EAMs.

Cabe salientar que os sistemas de farmacovigilância podem variar de um país para outro, dependendo do estágio de desenvolvimento e organização dos órgãos de regulação e serviços de saúde, da disponibilidade de pessoal capacitado, computadores e internet e fontes de dados adicionais, do compromisso de gestores e técnicos de vigilância e da participação e integração de outros atores, como o cidadão e os meios de comunicação. Além disso, o aprimoramento efetivo dos sistemas de farmacovigilância requer também criar uma cultura de farmacovigilância que alinhe a segurança e a gestão do risco dos medicamentos com estratégias corporativas das empresas farmacêuticas (103). Esta cultura é tão importante quanto ter regras e regulamentos técnicos adequados (104).

4.6 Sistema de classificação de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10

A análise da ocorrência de EAMs também pressupõe a existência de sistemas de classificação de doenças e problemas relacionados à saúde. Um sistema de classificação de doença é definido como “um sistema de categorias atribuídas à entidades mórbidas segundo algum critério estabelecido” (28) e representa uma padronização da linguagem de uma variedade de enfermidades. Um dos objetivos é permitir uma análise sistemática, interpretação e comparação dos dados de mortalidade e morbidade coletados em diferentes países ou regiões e em diferentes momentos do tempo (105). Há vários eixos possíveis de classificação, cuja

seleção dependerá do propósito definido, por exemplo, para a elaboração de estatísticas de mortalidade e morbidade (28).

A OMS tem sido responsável pela organização e publicação, desde 1948, de uma Classificação Internacional de Doenças, mais conhecida pela abreviatura "CID". A CID é uma ferramenta de diagnóstico desenvolvida de forma colaborativa entre OMS e 10 centros internacionais de modo que os termos médicos relatados por clínicos, médicos legistas e peritos criminais nas declarações de óbito possam ser agrupados para fins estatísticos (106). Embora essa ferramenta tenha sido inicialmente destinada à classificação das causas de óbito, o seu alcance foi ampliado para incluir a codificação e tabulação das causas de morbidade, assim como para ajudar na recuperação e indexação de registros médicos (107), tornando-se uma classificação internacional padronizada e considerada como de referência em estudos epidemiológicos e de monitoramento, avaliação e gestão em saúde (108).

A CID está atualmente na sua 10ª revisão, a qual foi publicada primeiramente em inglês em 1992 e, em português, em 1993, sendo efetivamente implementada no Brasil em 1996 para a codificação das causas de óbito (28). O significado da expressão CID foi alterado para "Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde", porém a abreviatura "CID" foi mantida. Essa classificação de doenças oferece, atualmente, uma nomenclatura padronizada baseada em um esquema de códigos alfanuméricos necessários para codificar e classificar as causas de morbidade e mortalidade, permitindo melhorar a concordância e confiabilidade diagnóstica em nível regional, nacional e internacional (28,109).

A CID-10 está organizada em 22 capítulos agrupados de acordo com a similaridades de causa, patogênese, localização anatômica e fatores que influenciam o estado de saúde e contato com serviços de saúde (109). Os 22 capítulos identificados por numeração romana sequencial com seus respectivos agrupamentos de códigos são:

- I – Algumas doenças infecciosas e parasitárias (A00 – B99)
- II – Neoplasias (C00 – D48)
- III – Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários (D50 – D89)
- IV – Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00 – E90)
- V – Transtornos mentais e comportamentais (F00 – F99)
- VI – Doenças do sistema nervoso (G00 – G99)
- VII – Doenças do olho e anexos (H00 – H59)
- VIII – Doenças do ouvido e da apófise mastóide (H60 – H95)
- IX – Doenças do aparelho circulatório (I00 – I99)
- X – Doenças do aparelho respiratório (J00 – J99)
- XI – Doenças do aparelho digestivo (K00 – K93)
- XII – Doenças da pele e do tecido subcutâneo (L00 – L99)
- XIII – Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00 – M99)
- XIV – Doenças do aparelho geniturinário (N00 – N99)
- XV – Gravidez, parto e puerpério (O00 – O99)
- XVI – Algumas afecções originadas no período perinatal (P00 – P96)
- XVII – Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (Q00 – Q99)
- XVIII – Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte (R00 – R99)
- XIX – Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas (S00 – S99; T00 – T98)
- XX – Causas externas de morbidade e de mortalidade (V01 – V99; W00 – W99; X00 – X99; Y00 – Y98)
- XXI – Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde (Z00 – Z99)
- XXII – Códigos para propósitos especiais (U00 – U99)

Além dos capítulos sequenciais, a hierarquia da codificação da CID-10 está organizada por agrupamentos, categorias e subcategorias. Um agrupamento é formado por um conjunto de categorias que contêm doenças ou outros problemas de saúde semelhantes. Vários agrupamentos formam um capítulo da CID-10 (110). Por exemplo, o Capítulo VI que trata de doenças do sistema nervoso apresenta 11 agrupamentos, a seguir descritos:

- Doenças inflamatórias do sistema nervoso central (G00 – G09)
- Atrofias sistêmicas que afetam principalmente o sistema nervoso central (G10 – G13)
- Doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos (G20 – G26)
- Outras doenças degenerativas do sistema nervoso (G30 – G32)
- Doenças desmielizantes do sistema nervoso central (G35 – G37)
- Transtornos episódicos e paroxísticos (G40 – G47)
- Transtornos dos nervos, das raízes e dos plexos nervosos (G50 – G59)
- Polineuropatias e outros transtornos do sistema nervoso periférico (G60 – G64)
- Doenças da junção mioneural e dos músculos (G70 – G73)
- Paralisia cerebral e outras síndromes paralíticas (G80 – G83)
- Outros transtornos do sistema nervoso (G90 – G99)

As categorias, representadas por códigos com três caracteres (uma letra e dois números) estão organizadas de forma a proporcionar uma base para indexação e análise dos diagnósticos

clínicos (109). Por exemplo, o agrupamento “Doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos (G20 – G26)” é formado por sete categorias, a saber:

- G20 – Doença de Parkinson
- G21 – Parkinsonismo secundário
- G22 – Parkinsonismo em doenças classificadas em outra parte
- G23 – Outras doenças degenerativas dos gânglios da base
- G24 – Distonia
- G25 – Outras doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos
- G26 – Doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos em doenças classificadas em outra parte

Uma definição mais específica da entidade mórbida, representada por códigos com 4 dígitos (em cada código de categoria junta-se um ponto e um número, podendo variar de .0 a .9) (110), poderá ser expressa a partir das subcategorias de diagnóstico. Essa definição específica, em alguns casos, poderá identificar a causa do problema de saúde, estabelecendo uma relação de causa e efeito. Veja o exemplo da categoria “G24 – Distonia” que possui sete subcategorias:

- G24.0 – Distonia induzida por drogas
- G24.1 – Distonia familiar idiopática
- G24.2 – Distonia não-familiar idiopática
- G24.3 – Torcicolo espasmódico
- G24.4 – Distonia orofacial idiopática
- G24.5 – Blefaroespasma
- G24.6 – Distonia não especificada

A CID-10 conta com 12.421 códigos distribuídos em 2.036 categorias, sendo que a lista de códigos, entre os Estados-membros da OMS, pode variar em termos de número de códigos e nível de detalhamento (111). Segundo Tanno et al (2014) (112) a CID-10 é responsável por mais de 17.000 códigos utilizados para o reembolso de prestações de serviços e alocação de recursos em sistema de saúde de 25 países e para a produção de relatórios e estatística de causas de óbitos em 110 países.

A substituição da CID-9 pela CID-10 permitiu uma codificação mais abrangente e específica para os EAMs. Os códigos Y utilizados na CID-10 para a classificação de diagnósticos relacionados com efeitos adversos a medicamentos foram expandidos e novas

classes de medicamentos foram adicionadas quando comparados com os códigos E utilizados na CID-9 (113). Essa mudança tem favorecido o uso da CID-10 na identificação e quantificação de EAMs que ocasionaram admissões hospitalares e óbitos (13,114,115). De acordo com Hodgkinson et al (2009) (113), a CID-10 é um método eficiente em melhorar a identificação de RAMs, principalmente, naquelas instituições que não têm muitos recursos disponíveis, mas contam com um sistema de codificação confiável.

4.7 Revisão de escopo

As revisões da literatura servem como método de síntese a um campo científico proporcionando uma interface necessária entre a variedade ampla e dispersa de artigos científicos e outros documentos sobre um tópico de interesse e os tomadores de decisões no setor saúde (agentes políticos, gestores, médicos, etc) que não tem tempo e/ ou recursos para rastreá-los (116), objetivando fornecer uma síntese qualitativa, quantitativa e – principalmente – análise crítica das evidências científicas disponíveis que poderão ajudá-los em tarefas específicas. Por exemplo, uma revisão de escopo sustenta que as revisões sistemáticas levam, em média, 1.139 horas (intervalo: 216-2.518 horas) para serem concluídas e geralmente exigem um orçamento de pelo menos 100 mil dólares. Isto força os decisores da saúde a utilizarem evidências menos robustas, como opinião de especialistas ou resultados de um único estudo, levando a um nível subótimo da tomada de decisão (117).

Há várias terminologias empregadas para descrever as revisões da literatura que, apesar de diferirem em determinados aspectos, compartilham de características essenciais como definição de pergunta de pesquisa, procedimentos de buscas, seleção, análise e síntese das evidências (118–120). As terminologias são: revisão sistemática, metanálise, revisão rápida, revisão narrativa, síntese de pesquisa, revisão estruturada, revisão pictórica, revisão integrativa e revisão de escopo (119,120). A título exemplificativo, a revisão integrativa, assim como a

revisão sistemática, apresenta uma etapa de análise crítica dos estudos incluídos, ou seja, aplica filtros de qualidade, diferenciando da revisão de escopo que não necessariamente avalia a qualidade da literatura utilizada (120). Este tópico faz uma descrição sucinta sobre a revisão da literatura, denominada de revisão de escopo.

Não há ainda uma definição consensualmente aceita para “revisão de escopo”, assim como, um termo padronizado para descrevê-la, limitando seu potencial enquanto método de síntese do conhecimento. Para Arksey e O’Malley (2005), a revisão de escopo objetiva mapear os principais conceitos que apoiam determinada área de pesquisa, examinar a extensão, alcance e natureza da investigação, sumarizar e divulgar os dados analisados e identificar as lacunas de pesquisas (119). Duas definições citadas por Cacchione (2016) (121) são bastante semelhantes e complementares, muito embora, reforçam a falta de consenso.

A revisão de escopo (a) envolve a síntese e análise de uma variedade ampla de estudos científicos e materiais não-científicos (documentação técnica) destinada a proporcionar maior clareza conceitual sobre um tópico específico ou campo de evidências ou (b) proporciona um mapa das evidências produzidas a partir de fontes díspares ou heterogêneas em oposição à busca apenas pela melhor evidência para responder a uma pergunta específica relacionada com política e prática. Outros termos encontrados na literatura para descrever a revisão de escopo, incluem estudo de escopo, exercício de escopo, revisão rápida e mapeamento sistemático (122). Autores têm recomendado o uso dos termos “revisão de escopo” ou “estudo de escopo” e, também, a busca de consenso na definição e condução deste tipo de revisão da literatura (123).

Parte da resposta à heterogeneidade de expressões, talvez se deva ao fato da revisão de escopo ser uma abordagem relativamente nova (122). Uma revisão de escopo de revisões de escopo identificadas entre 1999 e 2012 constatou que quase 70% foram publicadas após 2009. A maioria das revisões não informou o tempo necessário para realizar o estudo; para 12,8%

(44/344) a duração média foi de aproximadamente 5 meses com intervalo de 2 semanas a 20 meses (122).

Dado que fornece um método rigoroso e transparente para identificação e análise de evidências, a revisão de escopo pode ser usada como estudo independente ou como passo preliminar para uma revisão sistemática (119). Fazendo um paralelo entre a revisão sistemática e a revisão de escopo, pode-se constatar que diferentemente da revisão sistemática que geralmente concentra-se em uma pergunta bem definida com a inclusão de desenhos de estudos apropriados e bastante específicos, a revisão de escopo tende a abordar temas mais abrangentes e a englobar diferentes desenhos de estudos (119). Para alguns tópicos de revisão, os pontos fortes da revisão sistemática podem representar pontos fracos. Por exemplo, o fio narrativo de uma análise histórica para traçar a evolução de determinado tema pode ser perdido diante do foco e regras estreitas da revisão sistemática (124). Outra diferença é que a revisão sistemática tende a avaliar a qualidade dos estudos, enquanto que a revisão de escopo fornece uma revisão descritiva do material revisado com menor possibilidade de avaliar a qualidade dos estudos incluídos (119). Apesar destas diferenças, o objetivo é garantir que os métodos de todas as revisões sejam explícitos, transparentes, claros e reproduzíveis por leitores interessados no assunto (124).

4.8 Avaliação em saúde

É possível encontrar na literatura inúmeras definições, tipos, classificações, métodos, atributos e termos sobre avaliação, bem como objetos de interesse avaliativo que refletem, de alguma forma, sua evolução conceitual, natureza social e histórica das ações e práticas sociais, fatores técnicos e organizacionais e escolhas e discordâncias de pesquisadores (125–130). Esta multiplicidade de aspectos denota, também, as diversas concepções advindas de diferentes áreas

do conhecimento, tendo a Economia como pioneira no desenvolvimento de métodos para avaliação das vantagens e custos de programas governamentais (127).

Esta parte da fundamentação teórica tem três objetivos que não devem ser encarados como definitivos. O primeiro, a título exemplificativo, é demonstrar que o resultado desta diversidade ampla e complexa no tema da “avaliação” é um problema a ser enfrentado por aqueles que buscam a realização de estudos com o rótulo de “avaliação”(128), bem como, ao que parece, vai ao encontro da seguinte afirmação: “cada avaliador constrói a sua (avaliação)” (127). O segundo é introduzir o tema da avaliação de sistemas de vigilância de saúde pública como uma das abordagens específicas de avaliação em saúde muito utilizada por programas desenvolvidos pelo Ministério da Saúde do Brasil (55). O referencial teórico utilizado no terceiro objetivo é a concepção da avaliação da qualidade de dados que são registrados em sistemas de informações em saúde.

A definição proposta por Constandriopoulos (1997, p.31) menciona que avaliar consiste fundamentalmente em:

...fazer um julgamento de valor a respeito de uma intervenção ou sobre qualquer um de seus componentes, com o objetivo de ajudar na tomada de decisões. Este julgamento pode ser resultado da aplicação de critérios e de normas (avaliação normativa) ou se elaborar a partir de um procedimento científico (pesquisa avaliativa).

Areazza e Moraes (2010, p.2.629) ao se referirem à avaliação como um componente fundamental das práticas de saúde pública, a define, segundo as ideias de Patton sobre avaliação baseada no uso dos resultados, como:

...uma forma de valoração sistemática que se baseia no emprego de alternativas metodológicas que servem para identificar, obter e proporcionar a informação pertinente e julgar o mérito e o valor de algo de modo justificável, abordando as atividades, características e resultados das ações em saúde com o objetivo de subsidiar a tomada de decisão sobre programações pertinentes.

Qualquer que seja a diversidade de entendimento sobre avaliação, há convergência em ambas as definições referidas acima, em pelo menos dois importantes aspectos: i) julgamento de algo, ou seja, avaliar é emitir um juízo de valor sobre uma dada intervenção. Para Furtado

(2001, p.168) (129), isso significa que “mesmo que se lance mão de métodos quantitativos – pretensamente mais objetivos – os resultados da mensuração efetuada serão sempre julgados a partir de méritos e valores impossíveis de serem objetivados”; e ii) apoio à tomada de decisões – segundo Matida e Camacho (2004, p.43) (131), “a aplicabilidade do ato de avaliar integra o seu conceito. Supõe-se uma interlocução entre quem avalia e quem decide pela mudança ou continuidade da intervenção”.

Uma das classificações mais utilizadas na avaliação em saúde foi desenvolvida por Donabedian que retrata a tríade estrutura-processo-resultado aplicada à qualidade da assistência médica (128). Para o conceito de “qualidade”, o autor propõe vários atributos relacionados aos efeitos do cuidado clínico (eficácia, efetividade, impacto); aos custos (eficiência); à disponibilidade e repartição dos recursos (acessibilidade, equidade) e à percepção dos usuários sobre a assistência prestada (aceitabilidade) (131). Segundo ainda Donabedian, é possível que hajam mais dificuldades decorrentes da aplicação dessa classificação quando utilizada em outros tipos de avaliação que não no âmbito do cuidado clínico, para a qual foi desenhada (128).

Igualmente importante é uma outra classificação de avaliação que transpõe o âmbito clínico, denominada de avaliação de programas, a qual é conduzida por um conjunto de diretrizes (132) e está baseada na tríade mensuração-descrição-julgamento (129). O termo “programa” é definido como qualquer conjunto de atividades organizado e apoiado por uma série de recursos, visando alcançar um resultado específico. Assim, qualquer ação e prática de saúde pública organizada pode ser vista como candidata para a avaliação de programa. Diante dessas considerações, a avaliação de programas pode ser conceituada como a coleta sistemática de informações sobre as atividades, características e resultados do programa, com vistas a fazer julgamentos sobre o mesmo, melhorar sua efetividade e/ ou orientar as decisões sobre o desenvolvimento de programas no futuro (132).

Há pelo menos dois principais desafios que têm suscitado debates na avaliação em saúde, em especial na avaliação de programas. O primeiro deles é que as ações e práticas de saúde não ocorrem no vácuo; ao contrário, elas são influenciadas por restrições do mundo real, como limites de recursos, tempo e contexto político, social e histórico, os quais não podem e nem devem ser descuidados na avaliação (125,132). O outro desafio é a dimensão subjetiva da avaliação que envolve um julgamento sobre certa intervenção, cujo juízo de valor está orientado por uma visão de mundo do sujeito da pesquisa (125) e, talvez, das escolhas do pesquisador.

Diferentes necessidades de avaliação requerem diversos desenhos de estudo, tipos de dados e estratégias de coleta de dados (126,127). Os dados podem ser coletados por métodos qualitativos, cujas fontes de dados podem ser revisões de documentos e entrevistas abertas – e métodos quantitativos que incluem também as análises estatísticas (126). É recomendável uma combinação (e por vezes triangulação) de métodos, múltiplas fontes de dados / entrevistados e dados coletados em vários pontos no tempo de forma a aumentar o rigor da avaliação e utilidade dos resultados. Dados provenientes de amostras (subgrupos) de participantes e de estimativas instantâneas, também, podem ser uma abordagem útil para uma pesquisa avaliativa (126). Ademais, uma boa avaliação de programa pode (ou não) ser baseada em um modelo de pesquisa acadêmica (132).

Como referido anteriormente, quaisquer ações e práticas de saúde organizadas podem ser objeto de interesse avaliativo nas suas diversas dimensões, como em nível individual – qualidade do cuidado e relação profissional/paciente – e em níveis mais complexos de intervenção e de organização, a exemplo de políticas, programas, serviços, sistemas (128) ou tecnologias médicas. Esta última dimensão tem sido objeto de interesse na avaliação do tipo “somativa”, que privilegia a análise dos efeitos das tecnologias médicas, por intermédio de métodos quantitativos, apoiados em um paradigma positivista, hipotético-dedutivo e voltado para a determinação de inferências causais (129).

McDavid e Hawthorn (2006, p.21) (133) mencionam que Michal Scriven (1967) introduziu a distinção entre as avaliações formativas e somativas, sendo que a primeira está associada, principalmente, com as análises da implementação do programa, com vistas a proporcionar aos atores interessados uma assessoria destinada à melhoria do mesmo. Esta distinção, com suas diferentes adaptações, tornou-se parte do vocabulário de qualquer avaliador (133).

Em relação à avaliação, cujo objeto de interesse avaliativo são sistemas, em especial, sistemas de vigilância, de acordo com Choi (2012, p. 11) (49), qualquer sistema de vigilância de saúde pública deve ser capaz de avaliar as ações (e práticas) de saúde pública, incluindo o sistema de vigilância em si, que é uma ação de saúde pública. Essa avaliação deve ocorrer periodicamente, com o propósito de garantir que o mesmo está cumprindo uma função de saúde pública útil e, também os seus objetivos (49), assim como, as deficiências detectadas possam ser objeto de correções. Algumas abordagens têm sido propostas e utilizadas para avaliação da qualidade dos dados e do desempenho, como um todo, dos sistemas de vigilância de saúde pública.

O desempenho do sistema de vigilância é avaliado, frequentemente, por uma composição de atributos, como flexibilidade, sensibilidade, aceitabilidade, oportunidade, qualidade dos dados, entre outros. Cada atributo é capaz de sintetizar e/ ou refletir e/ ou representar e/ ou dar maior significado a uma qualidade específica do sistema de vigilância, podendo ser mensurado por diferentes métodos (134). Nesta direção, uma das abordagens pioneira, bem-sucedida e desenhada exclusivamente para a avaliação de sistemas de vigilância de saúde pública foi proposta pelo CDC dos Estados Unidos. Nesta abordagem, o atributo qualidade dos dados significa a validade e completude dos dados (135).

A abordagem do CDC proposta para avaliação de sistemas de vigilância baseia-se na avaliação de dez atributos, visando assegurar que problemas de importância de saúde pública

sejam “vigiados” de maneira satisfatória (135). Esta abordagem tem sido muito utilizada para avaliação de sistemas de vigilância de doenças transmissíveis (136), muito embora, possa ser útil em avaliar outros agravos de relevância em saúde pública (135), a exemplo dos sistemas de farmacovigilância que se responsabilizam pelos EAMs. Salienta-se que dada a complexidade dos sistemas de vigilância de saúde pública é muito difícil a escolha de apenas um atributo para aprofundar o conhecimento sobre o seu desempenho (134).

O Quadro 2 traz a lista completa dos atributos incluídos na abordagem proposta pelo CDC, considerados de prioridade mais alta, assim como, a compilação de outros utilizados na avaliação de sistemas de vigilância de saúde pública (135–139). A depender de fatores epidemiológicos, socioeconômicos e de características do sistema avaliado, os sistemas de vigilância podem ser complexos, necessitando de vários atributos, métodos e ferramentas para avaliar seu desempenho (137).

Em uma revisão sistemática sobre avaliação de sistemas de vigilância de saúde pública que envolveu 92 artigos com dados primários, de um total de 99, apenas cinco não incluiu nenhum dos atributos de prioridade mais alta sugerido pela abordagem do CDC. Os autores concluem mencionando que ainda não há nenhuma abordagem padrão universalmente aceita para avaliar sistemas de vigilância, muito embora, aquela proposta pelo CDC tem sido a mais citada e adaptada para situações específicas na saúde pública – um processo que, muitas vezes, está longe de ser simples (136).

A abordagem da avaliação de sistemas de vigilância desenvolvida pelo CDC contempla, de alguma forma, diversos aspectos referidos anteriormente sobre o tema “avaliação”, assim como está baseada em uma diretriz composta por um conjunto de atributos, emprega a combinação ou não de métodos de coleta de dados, influenciada por restrições do mundo real, orienta a tomada de decisões e pode-se dizer que utiliza a tríade mensuração-descrição-julgamento (129). Em relação a este último aspecto, a análise do conjunto de evidências

coletadas engloba, também, um julgamento técnico baseado no êxito de alcançar os objetivos do sistema de vigilância, bem como de seus atributos.

Quadro 2 – Atributos utilizados na avaliação do desempenho de sistemas de vigilância de saúde pública

Atributos	Autor (ano)				
	<i>Thacker et al. (1988)</i>	<i>CDC (2001)</i>	<i>Drewe et al. (2012)</i>	<i>ECDC (2014)</i>	<i>Calba et al. (2015)</i>
Sensibilidade	x	x	x	x	x
Oportunidade	x	x	x	x	x
Qualidade dos dados		x	x	x	x
Custo	x		x	x	x
Representatividade	x	x	x	x	x
Aceitabilidade/ Participação	x	x	x	x	x
Flexibilidade	x	x	x	x	x
Simplicidade	x	x	x	x	x
Utilidade	x	x	x	x	x
Valor preditivo positivo		x	x	x	x
Especificidade	x		x	x	x
Estabilidade		x	x	x	x
Portabilidade			x		x
Eficiência			x		x
Valor preditivo negativo			x	x	
Coerência			x		
Consistência no tempo			x		
Eficácia/Efetividade			x		x
Factibilidade			x		
Interoperabilidade			x		
Razão de verossimilhança de um teste positivo			x		
Relevância			x		
Segurança			x		
Completude					x
Confiabilidade					x
Comunicação					x
Impacto					x
Gerenciamento de dados					x
Gerenciamento de laboratórios					x

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*

Fonte: elaborado pelo autor

Algumas abordagens de avaliação em saúde têm focado, exclusivamente, na avaliação da qualidade de dados que, muitos deles, são produzidos por sistemas de vigilância de saúde pública e, em seguida, coletados e armazenados em sistemas de informação informatizados ou registrados em papel. Os dados de saúde pública de alta qualidade são pré-requisitos para melhor informação, melhor tomada de decisão e melhor saúde da população (130). Eles têm diversas funções na saúde pública. A título exemplificativo, os dados são utilizados para monitorar e avaliar a implementação, custo e resultados/ impacto dos sistemas de vigilância (130).

O Quadro 3 reúne exemplos de atributos utilizados para avaliação da qualidade dos dados que podem refletir diferenças em relação à cadeia da informação (ou dimensões da qualidade dos dados) – processo de coleta dos dados, dados, uso dos dados (130,140,141). Chama atenção que, a um mesmo atributo, às vezes, são conferidos diferentes significados por distintos pesquisadores (130).

Quadro 3 – Exemplos de atributos utilizados para avaliação da qualidade dos dados

Autor (ano)	Atributos	Dimensão da qualidade dos dados
Lima et al. (2009)	Acessibilidade, clareza metodológica, cobertura, completude, confiabilidade, consistência, não-duplicidade, oportunidade e validade.	Processo de coleta dos dados e dados
Chen et al. (2014)	Completude, acurácia, oportunidade, validade, periodicidade, relevância, confiabilidade, confidencialidade ou segurança dos dados, consistência, facilidade de entendimento, integridade, comparabilidade, usabilidade, acessibilidade, transparência, representatividade, repetitividade, desagregado, objetividade, importância, reflete amostra real, gerenciamento de dados, uso de vocabulário padrão e legibilidade.	Processo de coleta dos dados, dados e uso dos dados

Fonte: elaborado pelo autor

Esforços também devem ser direcionados para minimizar a diversidade terminológica que, também, é observada tanto na avaliação do desempenho de sistemas de vigilância de saúde pública como na qualidade de dados (130,136,137). Tal situação dificulta a comparabilidade dos estudos, assim como, cria confusões e incertezas nos métodos utilizados em cada tipo de avaliação (130).

Por fim, Tanaka e Melo (2001, p.34) reforçam que:

“Toda avaliação, com a sua conseqüente análise e julgamento de valor, revela, inclusive mediante os dados quantitativos, uma subjetividade que o avaliador assume como uma verdade. Assim, a conclusão do avaliador não deve tentar esconder o componente subjetivo inerente a esse processo”.

4.9 Estudos descritivos

Os estudos descritivos representam, muitas vezes, a primeira forma de produção do conhecimento científico sobre uma nova doença ou outro problema de saúde (142). Descrevem eventos nas populações, muitas vezes, apontando para a necessidade de estudos científicos mais

rigorosos e são utilizados para analisar tendências de saúde e doenças e monitorar políticas e intervenções de saúde (52,142). Comparações podem ser feitas entre grupos populacionais, áreas geográficas e períodos de tempo. É concebido para descrever a distribuição das variáveis de interesse, não permitindo conclusões sobre interpretações de relações causais (52). As hipóteses geradas nos estudos descritivos são frequentemente testadas em estudos epidemiológicos analíticos, como coorte e caso-controle.

Tradicionalmente, os estudos descritivos concentram-se em três características fundamentais: pessoa, tempo e lugar (142,143). A descrição da condição clínica ou doença é outra característica estudada. Um bom estudo descritivo, também, deve responder a cinco perguntas básicas, a saber: Quem? O quê? Por que? Quando? e Onde? (Quadro 4) (142,143).

Os estudos descritivos estão divididos em dois grupos de acordo com a unidade de análise: aqueles que lidam com dados de indivíduos e os que analisam dados populacionais agregados. Os estudos que envolvem os indivíduos são estudos de prevalência, relato de caso, série de casos e estudos com dados de vigilância e com dados coletados rotineiramente, como dados de mortalidade e morbidade, enquanto que os estudos ecológicos utilizam dados agregados em suas análises (142,143).

Não há consenso nesta classificação, pois outras alternativas para descrevê-los têm sido propostas (144). No entanto, o mais importante é compreender as ideias subjacentes do estudo, particularmente em termos de objetivo, condução, análise e interpretação. Nesta direção, o alcance da inferência epidemiológica nos estudos descritivos deve ser judiciosamente caracterizado, incluindo a elaboração de conclusões sobre a natureza da exposição e os resultados dos efeitos, a formulação de hipóteses para serem testadas em estudos analíticos, conforme mencionada anteriormente, e uma avaliação cuidadosa com o objetivo de descartar fatores aleatórios, vieses e a presença de confundimento.

Quadro 4 – Características de um bom estudo descritivo

Características	Perguntas	Comentários
Pessoas	Quem foi afetado?	Idade e sexo são comumente utilizados para a caracterização das pessoas acometidas pelo problema de saúde. Outras variáveis utilizadas são: raça/cor, ocupação, nível de escolaridade e renda. Esta caracterização envolve também uma quantificação dos casos.
Evento	Qual é o evento que está sendo estudado?	Definição e caracterização do evento são passos essenciais nos estudos descritivos.
	Por que ocorreu o evento?	Os estudos descritivos, muitas vezes, fornecem “pistas” sobre a causa, podendo ser investigada, mais adiante, por meio de estudos analíticos.
Tempo	Quando ocorreu o evento?	Esta característica fornece “pistas” importantes sobre a distribuição temporal do evento. Descrever o momento exato do pico epidêmico.
Lugar	Onde ocorreu o evento?	A geografia tem enorme efeito sobre a saúde. Viver próximo de roedores e insetos influencia a saúde de uma comunidade, assim como viver em local com acesso a água fluorada, protege contra cáries dentárias. Locais com luz solar intensa aumenta o risco de câncer de pele.

Fontes: Adaptado de Grimes et al., 2002 (140) e Friis (2010)(145)

A visão de que os estudos descritivos, seja com base em indivíduos ou dados agregados, são epidemiologicamente fracos é inadequada. O ponto fraco reside na qualidade dos dados, e não é inerente ao desenho do estudo. Estes estudos oferecem algumas oportunidades e perspectivas únicas sobre o padrão e as causas de doenças nas populações, bem como fornecem uma plataforma sólida para explorar os caminhos da causa das doenças. Às vezes, eles são a única maneira de explorar a causalidade em populações humanas (144) e, em alguns casos, como em investigações de surtos, podem ser suficientes para elucidação do problema (146).

4.9 Desenvolvimento de uma abordagem avaliativa factível

Considerando-se os requisitos mínimos estabelecidos para o desenvolvimento de Sistemas Nacionais de Farmacovigilância estabelecidos pela OMS (39,147) caracterizados no

Quadro 3 do Estudo 1, abordagens avaliativas devem ser capazes de – a partir de um marco referencial – estabelecer as aproximações e o recorte teórico-metodológico que permita não apenas a identificação dos seus aspectos estruturais, processos e resultados, mas também conhecer as características da estrutura de farmacogovernança de farmacovigilância que, formalizada mediante arcabouço jurídico-legal ou não, assegurem materialidade para sistemas de identificação, registro e processamento de informações relacionadas ao uso de medicamentos e os eventos adversos a estes associados. Caracterizado dessa maneira, a complexidade do SINAF impõe, forçosamente a delimitação de abordagens avaliativas que abordem alguns dos seus elementos constituintes, sob pena de tornar essa tarefa impraticável e inexecutável.

Dessa maneira, e considerando-se as múltiplas possibilidades avaliativas disponíveis no campo da saúde e de políticas públicas, o presente estudo buscou no referencial epidemiológico aplicado a sistemas de notificação e registro de EAMs os elementos constituintes do marco teórico e dos métodos utilizados para a análise empírica dos dados avaliados. Vale dizer que este referencial teórico-metodológico está longe de esgotar todas as possibilidades de recortes analíticos que são necessários para abordagens avaliativas do percurso de sistemas de farmacovigilância em países com a complexidade do Brasil. Além disso, o referencial epidemiológico adotado pelo presente estudo não pretende e nem mesmo permitiria uma análise mais abrangente de todos os requisitos considerados como “mínimos” para a constituição de Sistemas Nacionais de Farmacovigilância (39,147).

Ao contrário, a partir dos objetivos dos estudos ora propostos, explicitados a seguir, e mediante o recorte teórico-metodológico imposto pelo referencial epidemiológico utilizado na análise de sistemas de informação e registro de EAMs (135,138), esta Tese busca caracterizar alguns aspectos do sistema de farmacovigilância no Brasil a partir de ações desenvolvidas por um dos seus atores, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e, dessa perspectiva,

compreender em que medida essas ações respondem ao cumprimento de requisitos mínimos de farmacovigilância propostos pela OMS (39,147). Para tal, a análise de parte dos componentes do sistema de farmacovigilância, nomeadamente o Notivisa-medicamento e seus registros, além de análise comparativa do formulário brasileiro utilizado para farmacovigilância e outros 12 países latino-americanos foram alguns dos recortes avaliativos possíveis.

O exercício da medicina [e da farmácia] sempre foi guiado por princípios éticos. Um deles é o princípio de Hipócrates: primum non nocere (primeiro não prejudicar).
Salgueiro, et al. (2013)

Geral

Analisar a evolução e desempenho de aspectos relacionados ao Sistema Nacional de Farmacovigilância e propor uma lista de códigos da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) para a vigilância de reações adversas a medicamentos e intoxicações medicamentosas, por meio de uma série de estudos que abordaram os seguintes objetivos específicos:

Estudo 1: Evolução e elementos-chaves do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo.

- Caracterizar o sistema de farmacovigilância do Brasil – SINAF entre janeiro de 1999 e março de 2016, com ênfase nas ações desenvolvidas pela Anvisa e averiguar o cumprimento dos requisitos mínimos de farmacovigilância propostos pela OMS.

Estudo 2: Análise da preferência digital de idade no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008-2013.

- Analisar a ocorrência de preferência digital da variável “idade no momento do evento” nas notificações de suspeitas de EAMs feitas ao Notivisa-medicamento entre 2008 e 2013.

Estudo 3: Formulários de notificação de reações adversas a medicamento nos sistemas de farmacovigilância brasileiro e outros doze países latinoamericanos: análise comparativa.

- Avaliar comparativamente os formulários do Notivisa-medicamento e de outros doze países latinoamericanos, membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS.

Estudo 4: Avaliação do desempenho do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: uma ferramenta do sistema de farmacovigilância do Brasil.

- Avaliar o desempenho do Notivisa-medicamento por meio dos atributos, simplicidade, aceitabilidade, flexibilidade, representatividade, qualidade dos dados (completude, validade e consistência), erro preditivo positivo, oportunidade e clareza metodológica.

Estudo 5: Reações adversas a medicamentos do sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: um estudo descritivo com 26.554 pacientes.

- Analisar as notificações de suspeitas de RAMs registradas no Notivisa-medicamento no período de 2008 a 2013.

Estudo 6: Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos.

- Propor uma lista-referência de códigos da CID-10 para vigilância de RAMs e IMs no Brasil.

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. Brasília; 2008.
2. República Federativa do Brasil. Lei N° 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. [Internet]. Brasil; 1990. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm#art6§1
3. República Federativa do Brasil. Lei N° 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. [Internet]. Brasil; 1999. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm
4. Ministério da Saúde do Brasil. Portaria n. 1660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde – SUS. Brasil: Diário Oficial da União; 2009.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios para Credenciamento de Instituições na Rede Sentinela. Brasília; 2011.
6. Souza TT de. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos: revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. Universidade Federal do Paraná; 2013.
7. Lambert H, Manel J, Bellou A, El Kouch S. Morbidity and mortality from acute drug poisoning in France. *Rev Prat.* 1997;47:716–20.
8. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care.* 2003;15 Suppl 1:i49–59.
9. Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, Balen RM, Abu-Laban RB, Roberts M. Drug-related hospitalizations in a tertiary care internal medicine service of a Canadian hospital: a prospective study. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1578–86.
10. Kongkaew C, Noyce P, Ashcroft D. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017–25.
11. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients Admitted through the Emergency Department. *Drugs Aging.* 2009;26(6):475–82.
12. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother.* 2012;46(2):169–75.
13. Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC De, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Cien Saude Colet.* 2012;17(1):61–70.

14. Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010;10(1):287.
15. World Health Organization. The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety Version 1.1 Final Technical Report. 2009.
16. Nebeker JR, Hurdle JF, Hoffman JM, Roth B, Weir CR, Samore MH. Developing a taxonomy for research in adverse drug events: potholes and signposts. *J Am Med Informatics Assoc*. 2002;9(6):80–5.
17. U.S. Department of Veterans Affairs VHA (VHA). VHA Directive 1070. Adverse drug event reporting and monitoring [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 17]. p. T1–7. Available from: http://www.va.gov/vhapublications/ViewPublication.asp?pub_ID=3043
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Glossário de farmacovigilância [Internet]. [cited 2014 Nov 15]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/107b75004ad88410a938afa337abae9d/Glossario_da_Resolucao_RDC_n_4_de_10_de_fevereirode_2009_port.pdf?MOD=AJPERES
19. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products? World Health Organization [Internet]. 2002 [cited 2014 Nov 28]. p. 1–48. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf>
20. Martins ACM. Eventos adversos a medicamentos: bancos de dados administrativos de pacientes hospitalizados e registro de óbitos como fonte de informação. Escola Nacional de Saúde Pública; 2015.
21. British Medical Association. Reporting adverse drug reactions A guide for healthcare professionals. 2006. 1-36 p.
22. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, Abajo FJ de. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo; 2010. 258 p.
23. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM, et al. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:287–94.
24. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther*. 1998;20(supp 3):C40–4.
25. Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saude Publica*. 2007;41(1):108–15.
26. Lessa MDA, 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.

27. Paula TC De, Bochner R, Montilla DER. Análise clínica e epidemiológica das internações hospitalares de idosos decorrentes de intoxicações e efeitos adversos de medicamentos, Brasil, de 2004 a 2008. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(4):828–44.
28. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª edição. Organização Mundial da Saúde, editor. São Paulo: Editora da USP; 2012.
29. Cristina M, Mendes P, Pinheiro RO, Eliane K, Avelar S, Teixeira JL, et al. História da Farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Farm*. 2008;89(3):246–51.
30. Rigo KGP, Nishiyama P. A evolução da farmacovigilância no Brasil. *Acta Sci - Heal Sci*. 2005;27(2):131–5.
31. Oliveira JR De, Xavier RMF, Santos Júnior ADF. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2013;22(4):671–8.
32. Lima LO de, Vosgerau MZDS, Gomes EC. Farmacovigilância no Brasil: perfil das notificações de produtos a base de espécies vegetais. *Vigilância Sanitária em Debate* [Internet]. 2015;3(1):105–15. Available from: <http://www.visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/248/209>
33. Rocha JL, Silva da CHDLE, Cyriaco CSS, Cury MEC, Oliveira MG De, Gasparotto FS, et al. Farmacovigilância em tuberculose: relato de uma experiência no Brasil. *Vigilância Sanitária em Debate*. 2015;0(0):131–5.
34. Dieterich H. Nueva guia para la investigacion cientifica. DF, México; 2001. 237 p.
35. Torres AS, Mota ELA. Notificação de eventos adversos em vigilância sanitária: incompletude das variáveis do Notivisa em 2007 e 2008. *Cad Saúde Colet*. 2010;18(1):133–43.
36. Isah AO, Pal SN, Olsson S, Dodoo A, Bencheikh RS. Specific features of medicines safety and pharmacovigilance in Africa. *Ther Adv drug Saf* [Internet]. 2012;3(1):25–34. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4110828&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Scherer FM. The pharmaceutical industry. In: Culyer AJ, Joseph P N, editors. *Handbook of Health Economics*. Amsterdam: Elsevier Science; 2000. p. 1297–336.
38. Savage R. The New Zealand Centre for Adverse Reactions Monitoring: a source practice-based evidence. *J Prim Care*. 2013;5(2):170–3.
39. Maigetter K, Pollock AM, Kadam A, Ward K, Weiss MG. Pharmacovigilance in India, Uganda and South Africa with reference to WHO's minimum requirements. *Int J Heal Policy Manag*. 2015;4(5):295–305.
40. Lalvani P, Milstein J. Access to New Health Products in Low Income Countries and the Challenge of Pharmacovigilance. 2011.

41. Nwokike J, Ludeman E, Thumm M. Pharmacovigilance Systems in Five Asian Countries: Comparative Analysis of Pharmacovigilance Systems in Five Asian Countries. 2013;1–143.
42. Stricker BHC, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004;329(7456):44–7.
43. Ampadu HH, Hoekman J, de Bruin ML, Pal SN, Olsson S, Sartori D, et al. Adverse Drug Reaction Reporting in Africa and a Comparison of Individual Case Safety Report Characteristics Between Africa and the Rest of the World: Analyses of Spontaneous Reports in VigiBase®. *Drug Saf*. 2016;39(4):335–45.
44. World Health Organization. Pharmacovigilance. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre.
45. Standler RB. What Is History and Why Is History Important ? [Internet]. 2013. p. 1–5. Available from: www.rbs0.com/wh.pdf
46. Corrao G. Towards the rational use of Healthcare Utilization Databases for generating real-world evidence new challenges and proposals. *Epidemiology, Biostatistics and Public Health*. 2014. p. e10328 1.
47. Sampieri R, Collado C, Lucio M. Metodologia de Pesquisa. 5ª edição. Porto Alegre: Penso; 2013.
48. Bergu E, Davies S. Fishery monitoring, control and surveillance. In: Cochrane KL, editor. *A Fishery Manager's Guidebook - Management Measures and Their Application*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2002. p. 175–204.
49. Choi BCK. The Past, Present, and Future of Public Health Surveillance. *Scientifica (Cairo)* [Internet]. 2012;2012(Table 1):1–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.6064/2012/875253>
50. Thacker SB, Qualters JR, Lee LL. Public health surveillance in the United States: evolution and challenges. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(Suppl; July 27):3–9.
51. Ferreira AB de H. Novo Aurélio - O dicionário da língua portuguesa. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira; 1999. 2128 p.
52. Porta M. A Dictionary of Epidemiology [Internet]. Sixth. Porta M, editor. *International Journal of Epidemiology*. Oxford University Press Inc; 2014. 277 p. Available from: <https://books.google.cl/books?id=3Dr8dyuzvTkC>
53. Presidência da República do Brasil. Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências [Internet]. 1999 [cited 2014 Nov 30]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm
54. Declich S, Carter AO. Public health surveillance: historical origins, methods and evaluation. *Bull World Health Organ*. 1994;72(5479):285–304.
55. Silva Jr JB da. Epidemiologia em serviço: uma avaliação de desempenho do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde [Internet]. Universidade Estadual de Campinas;

2004. Available from:
<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls000338650>
56. Garcia-Abreu A, Halperin W, Danel I. Public health surveillance toolkit. 2002.
 57. Waldman EA. Usos Da Vigilância E Da Monitorização Em Saúde Pública. Iesus [Internet]. 1998;II(3):7–26. Available from:
<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/iesus/v7n3/v7n3a02.pdf>
 58. Aggarwal S. What ' s fueling the biotech engine — 2007. Nat Biotechnol. 2014;26(11):1227–34.
 59. Slone Epidemiology Center. Patterns of Medication Use in the United States 2006 [Internet]. Boston: Boston University. 2006. Available from:
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:PATTERNS+OF+MEDICATION+USE+IN+THE+UNITED+STATES+2006:+A+REPORT+FROM+THE+SLONE+SURVEY#0>
 60. Evans SJW. Pharmacovigilance: A science or fielding emergencies? Stat Med. 2000;19(23):3199–209.
 61. Plichta D, Doryńska A, Śpiewak R. Patterns of drug consumption and the occurrence of adverse drug reactions among students of public health. Pol Merkur Lek. 2012;32(190):232–7.
 62. Daufenbach LZ, Nascimento CP do, Carmo EH, Santos AAM dos, Santi LQ. Investigação de surto de intoxicação pelo bário, Goiás, junho de 2003. Boletim eletrônico epidemiológico. Brasília; 2003.
 63. U.S. Department of Health Human Services O of DP and. National Action Plan for Adverse Drug Event Prevention. Washington, DC; 2014.
 64. World Health Organization. Glossary of terms used in Pharmacovigilance [Internet]. [cited 2014 Nov 15]. Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>
 65. Rothman KJ. Causes. Am J Epidemiol. 1976;104(6):587–92.
 66. Pirmohamed M, Park BK. Mechanisms of Adverse Drug Reactions. In: Mann RD, Andrews E, editors. Pharmacovigilance. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2007. p. 85–103.
 67. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. BMJ. 1998;316(7140):1295–8.
 68. Rissato M, Romano-Lieber N, Lieber R. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar Terminology for drug incidents in the hospital context. Cad Saude Publica. 2008;24(9):1965–75.
 69. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ [Internet]. 2004;329(7456):15–9. Available from:
<http://www.bmj.com/content/329/7456/15>

70. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *J Am Med Assoc.* 1998;279(15):1200.
71. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap M a. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf [Internet]. Springer International Publishing;* 2015;38(5):437–53. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4412588&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
72. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. [Drug adverse reactions leading to hospital admission]. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2002;48(3):237–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12353108>
73. Giordani F, Rozenfeld S, Martins M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:71:1–8.
74. Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov;19(11):1181–5.
75. Singh A, Bhatt P. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(3):228.
76. Avery a. J, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford a., Hannaford PC, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK “Yellow card scheme”: Literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess (Rockv).* 2011;15(20):1–234.
77. 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(2).
78. Hauben M, Reich L, DeMicco J, Kim K. “ Extreme Duplication ” in the US FDA Adverse Events Reporting. *Drug Saf.* 2007;30(6):551–4.
79. Wang L, Jiang G, Li D, Liu H. Standardizing adverse drug event reporting data. *J Biomed Semantics [Internet].* 2014;5(1):36. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84927935696&partnerID=tZOtx3y1>
80. Tregunno PM, Fink DB, Fernandez-Fernandez C, Lázaro-Bengoia E, Norén GN. Performance of Probabilistic Method to Detect Duplicate Individual Case Safety Reports. *Drug Saf.* 2014;37:249–58.
81. 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.
82. Brestoff JR, Van Den Broeck J. Reporting data quality. In: Van den Broek J, Brestoff JR, editors. *Epidemiology: Principles and Practical Guidelines.* Dordrecht: Springer; 2013. p. 557–70.

83. Hazell L, Shakir S a W. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
84. Molokhia M, Tanna S, Bell D. Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review. *Clin Epidemiol.* 2009;1:75–92.
85. Bracchi RCG, Houghton J, Woods FJ, Thomas S, Smail S a., Routledge P a. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(2):221–3.
86. Kennedy DL, Goldman SA, Lillie RB. Spontaneous reporting in the United States. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. Third Edit. New York: John Wilwy & Sons, LTD; 2000. p. 151–74.
87. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução N° 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Seção 1, N° 29 Brasil: Diário Oficial da União; 2009 p. 42–3.
88. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução N° 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Seção 1, N° 143 Brasil: Diário Oficial da União; 2013 p. 32–3.
89. Kunac DL, Tatley M V. Detecting Medication Errors in the New Zealand Pharmacovigilance Database. *Drug Saf.* 2011 Jan;34(1):59–71.
90. Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing Surveillance - Lack of Vigilance, Lack of Trust. *J Am Med Assoc.* 2004;292(21):2647–50.
91. World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines. World Health Organization, editor. Geneva: World Health Organization; 2013. 1-135 p.
92. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010. p. 1–156. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e687bc0047457e328a38de3fbc4c6735/Guias+de+Farmacovigilância+Detentores+Registro+Medicamento.pdf?MOD=AJPERES>
93. Said Q. Outras questões metodológicas. In: Yang Y, West-Strum D, editors. *Compreendendo a farmacoepidemiologia*. Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 105–20.
94. Davies EC, Rowe PH, James S, Nickless G, Ganguli A, Danjuma M, et al. An Investigation of Disagreement in Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Pharmaceut Med* [Internet]. 2011 Feb 23;25(1):17–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03256843>
95. Bégaud B. *Dictionary of pharmacopidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2000. 1-171 p.
96. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21–37.

97. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. *J Hepatol*. 2011;55:683–91.
98. Jones J. Determining causation from case reports. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. Third Edit. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2000. p. 525–38.
99. Kramer M. Assessing causality of adverse drug reactions: global introspection and its limitations. *Drug Info J*. 1986;20:433–7.
100. Arimone Y, Bégaud B, Miremont-Salamé G, Fourrier-Réglat A, Moore N, Molimard M, et al. Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:169–73.
101. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF. Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs? *Drug Saf*. 2006;29(8):697–702.
102. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre. 2005. p. 2–7.
103. Moscou K, Kohler JC, Lexchin J. Drug Safety and Corporate Governance. *Glob Heal Gov* [Internet]. 2013;VII(1):56–79. Available from: http://pharmacy.utoronto.ca/sites/default/files/upload/faculty-staff/faculty/kohler/GHG_Fall_2013_Issue.pdf
104. Pugatch BM, Torstensson D, Laufer M. Developing a Culture of Pharmacovigilance - Towards International Best Practices. 2014;1–28. Available from: http://www.pugatch-consilium.com/reports/Developing_a_Pharmacovigilance_Culture.pdf
105. Gersenovic M. The ICD family of classifications. *Methods of Information in Medicine*. 1995. p. 172–5.
106. CDC C for DC and P. International Classification of Diseases [Internet]. 2001 [cited 2015 Mar 16]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/icd10fct.pdf>
107. Brämer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. *World Health Stat Q*. 1988;41(1):32–6.
108. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
109. Gerstman B. Case definition and disease classification. In: Gerstman B, editor. *Epidemiology Kept Simple: An Introduction to Traditional and Modern Epidemiology*. Third edit. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2013. p. 347–54.
110. Ministério da Saúde do Brasil. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde [Internet]. [cited 2015 Mar 7]. Available from: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/apresent.htm>
111. Becker R, Silvi J, Fat M, Hours AL, Laurenti R. A method for deriving leading causes of death. *Bull World Health Organ*. 2006;84(4):297–304.

112. Tanno LK, Calderon M a, Goldberg BJ, Akdis C a, Papadopoulos NG, Demoly P. Categorization of allergic disorders in the new World Health Organization International Classification of Diseases. *Clin Tr.* 2014;4(42):1–8.
113. 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.
114. 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 Inform Assoc.* 2014;21(3):547–57.
115. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res. BioMed Central Ltd;* 2011 Jan;11(1):134.
116. Baumeister RF, Leary MR. Writing narrative literature reviews. *Rev Gen Psychol.* 1997;1(3):311–20.
117. Tricco AC, Antony J, Zarin W, Strifler L, Ghassemi M, Ivory J, et al. A scoping review of rapid review methods. *BMC Med [Internet]. BMC Medicine;* 2015;13(1):224. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377409>
118. Armstrong R, Hall BJ, Doyle J, Waters E. “Scoping the scope” of a cochrane review. *J Public Health (Bangkok).* 2011;33(1):147–50.
119. Arskey H, O’Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res.* 2005;8(1):19–32.
120. Souza MT De, Silva MD Da, Carvalho R De. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo, Brazil) [Internet].* 2010;8(1):102–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000100102&lng=en&nrm=iso&tlng=en
121. Cacchione PZ. The Evolving Methodology of Scoping Reviews. *Clin Nurs Res.* 2016;25(2):115–9.
122. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, Mcewen S a. A scoping review of scoping reviews: Advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Synth Methods.* 2014;5(4):371–85.
123. Colquhoun HL, Levac D, O’Brien KK, Straus S, Tricco AC, Perrier L, et al. Scoping reviews: Time for clarity in definition, methods, and reporting. *J Clin Epidemiol [Internet]. Elsevier Inc;* 2014;67(12):1291–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.03.013>
124. Collins J a., Fauser BCJM. Balancing the strengths of systematic and narrative reviews. *Hum Reprod Update.* 2005;11(2):103–4.
125. Arreaza ALV, Moraes JC de. Contribuição teórico-conceitual para a pesquisa avaliativa no contexto de vigilância da saúde. *Cien Saude Colet.* 2010;15(5):2627–38.
126. Bruner Foundation. Evaluative thinking [Internet]. *Integrating Evaluative Thinking Bulletins.* [cited 2016 Feb 7]. p. 1–5. Available from: www.brunerfoundation.org

127. Contandriopoulos A-P, Champagne F, Denis J-L, Pineault R. A avaliação na área da saúde : conceitos e métodos. In: Hartz Z, editor. Avaliação em Saúde: dos modelos conceituais à prática na análise da implantação de programas. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 1997. p. 29–47.
128. Maria L, Silva V, Formigli VLA, Problemas VLAHE, Cad P. Avaliação em Saúde : Limites e Perspectivas. Cad Saúde Pública. 1994;10(1):80–91.
129. Furtado JP. Um método construtivista para a avaliação em saúde. Cien Saude Colet. 2001;6(1):165–81.
130. Chen H, Hailey D, Wang N, Yu P. A Review of Data Quality Assessment Methods for Public Health Information Systems. Int J Environ Res Public Heal. 2014;11:5170–207.
131. Matida H, Ant L, Camacho B. Pesquisa avaliativa e epidemiologia : movimentos e síntese no processo de avaliação de programas de saúde. Cad Saúde Pública. 2004;20(1):37–47.
132. Centers for Disease Control and Prevention. Introduction to Program Evaluation for Public Health Programs : A Self-Study Guide. 2011. 1-100 p.
133. McDavid JC, Hawthorn LR. Key concepts and issues in program evaluation and performance measurement. In: McDavid JC, Hawthorn LR, editors. Program evaluation & performance measurement - An introduction to practice. London: Sage Publications, Inc; 2006. p. 1–38.
134. Tanaka OY, Melo C. Avaliação de programas de saúde do adolescente. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2001. 83 p.
135. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. MMWR. 2001. p. 1–35.
136. Drewe JA, Hoinville LJ, Cook AJC, Floyd T, Stärk KDC. Evaluation of animal and public health surveillance systems: a systematic review. Epidemiol Infect. 2012;140(04):575–90.
137. Calba C, Goutard FL, Hoinville L, Hendrikx P, Lindberg A, Saegerman C, et al. Surveillance systems evaluation : a systematic review of the existing approaches. BMC Public Health. 2015;15:448.
138. European Centre for Disease Prevention and Control. Data quality monitoring and surveillance system evaluation. Stockolm: ECDPC; 2014. p. 100.
139. Thacker SB, Gibson Parrish R, Trowbridge FL, Surveillance Coordination Group. A method for evaluating systems of epidemiological surveillance. Wld hlth Stat quart. 1988;41:11–8.
140. Lima CR de A, Mendes J, Schramm DA, Coeli CM. Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde. Cad Saude Publica. 2009;25(10):2095–109.

141. Wang RW, Strong DM. Beyond Accuracy: What Data Quality Means to Data Consumers. *J Manag Inf Syst.* 1996;12(4):5–33.
142. Grimes D a., Schulz KF. Descriptive studies: What they can and cannot do. *Lancet.* 2002;359(9301):145–9.
143. Webb P, Bain C. *Essential epidemiology: an introduction for students and health professionals.* Vasa. 2011. 461 p.
144. Bhopal R. *Concepts of epidemiology: an integrated introduction to the ideas, theories, principles and methods of epidemiology.* Oxford: Oxford University Press Inc; 2002. 1-639 p.
145. Friis RH. Descriptive epidemiology - patterns of disease - person, place, time. *Epidemiology 101* [Internet]. Ontario; 2010 [cited 2016 Jul 20]. p. 65–88. Available from: <http://samples.jbpub.com/9780763754433/Chapter4.pdf>
146. Mota DM, Porto EAS, Costa JA, de França RFS. Intoxicação por exposição à rapadura em três municípios do Rio Grande do Norte, Brasil: Uma investigação de epidemiologia de campo. *Saude e Soc.* 2011;20(3):797–810.
147. World Health Organization. *Minimum Requirements for a functional Pharmacovigilance System.* October. 2010.

ARTIGO 1

Evolução e elementos-chaves do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo

Evolution and Key Elements of Brazil's Pharmacovigilance System: A Scoping Review

Daniel Marques Mota^{1,2}, Álvaro Vigo¹ e Ricardo de Souza Kuchenbecker¹

¹Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Artigo a ser submetido à revista *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*.

Resumo: Este estudo descreve o sistema de farmacovigilância do Brasil (SINAF) e averigua o atendimento aos requisitos mínimos propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para um desempenho funcional de sistemas nacionais de farmacovigilância. Realizou-se uma revisão de escopo entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de março de 2016. Foram incluídas 47 (4,4%) publicações, de um total de 1.068 identificadas na fase inicial do estudo. As atividades de farmacovigilância no Brasil foram intensificadas com a criação da primeira unidade de farmacovigilância, em âmbito federal, como parte da estrutura organizacional da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Apesar das diferentes estratégias para a consolidação e efetivo andamento das ações de farmacovigilância, a taxa percentual de notificação é baixa, menos de 1%, sendo que em 2013, chegou a 36/ 1 milhão de habitantes. Este estudo identificou vários aspectos do ponto de vista estrutural e funcional, incluindo lacunas importantes que podem comprometer o desempenho do SINAF, como a falta de legislação, instituindo oficialmente este sistema, bem como a inexistência de um comitê consultivo para dar suporte as ações de farmacovigilância. Dada a dimensão do mercado farmacêutico brasileiro, a taxa de notificação talvez não tenha magnitude suficiente para detecção significativa de eventos adversos a medicamentos no país.

Palavras-chaves: Avaliação em saúde. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Farmacovigilância. Sistemas de informação em Saúde. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos.

Abstract: This study describes the Brazil's pharmacovigilance system (SINAF) analyzes how to comply with the minimum requirements proposed by World Health Organization (WHO) for a functional performance of national pharmacovigilance systems. A scope review was carried out between January 1, 1999 and March 31, 2016. 47 (4.4%) journals were added, out of a total of 1,068 identified in the initial study stage. The pharmacovigilance activities in Brazil were increased with the creation of the first pharmacovigilance unit, federal scope, as part of the organizational structure in the National Health Surveillance Agency (Anvisa). Despite the different strategies to consolidate and effectively develop pharmaceutical surveillance activities, the percentage rate of notification is low – less than 1%; in 2013, it dropped to 36/million inhabitants. This study identifies several aspects under the structural and functional point of view, including major gaps that may compromise SINAF performance, such as lack of laws officially regulating the system, as well as the lack of a consultation committee to support the pharmaceutical surveillance activities. Considering the size of the Brazilian pharmaceutical market, the notification rate may not enough for significant detection of adverse drugs events in such country.

Keywords: Health evaluation. Drug-related side effects and adverse reactions. Pharmacovigilance. Health Information Systems. Adverse Drug Reaction Reporting Systems.

Introdução

O sistema de farmacovigilância é parte essencial de sistemas de regulação sanitária de medicamentos¹ e farmacogovernança². Compreendem a identificação, avaliação, análise e prevenção de eventos adversos a medicamentos (EAMs)³, relevantes causas de morbidade e mortalidade em muitos países⁴⁻⁶.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), por intermédio do Centro de Colaboração para Monitoramento Internacional de Medicamentos, tem desempenhado um papel de estímulo à implantação de sistemas nacionais de farmacovigilância sustentáveis^{1,7}, intensificado após a “epidemia da talidomida”, ocorrida em 1961/62. Diferentes abordagens têm caracterizado os estudos que analisam os sistemas de vigilância de saúde pública⁸⁻¹⁰, notadamente, os sistemas de farmacovigilância^{1,11,12}. Em 2010, a OMS propôs recomendações para os requisitos e atribuições mínimas de sistemas nacionais de farmacovigilância para garantir segurança aos pacientes e coletividade¹³.

O objetivo deste estudo foi caracterizar o sistema de farmacovigilância do Brasil, denominado Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF)^{14,15}, com ênfase nas ações desenvolvidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e averiguar o cumprimento dos requisitos mínimos de farmacovigilância propostos pela OMS¹³.

Método

Trata-se de revisão de escopo, contemplando a coleta, processamento e análise dos dados entre abril e maio de 2016. São caracterizados a evolução do SINAF e seus elementos-chaves, baseados em lista não exaustiva do *European Centre for Disease Prevention and Control*⁹. Os resultados foram utilizados para averiguar se o SINAF atende aos requisitos mínimos para um sistema de farmacovigilância funcional sugeridos pela OMS, prevendo: 1) centro nacional de farmacovigilância; 2) sistema nacional de notificações espontâneas; 3) sistema de informação para coleta e armazenamento de dados; 4) comitê assessor de

farmacovigilância; e 5) estratégia de comunicação para as ações farmacovigilância¹³. Os termos “mínimos” e “funcional” foram interpretados como: o que se deve realizar, no mínimo, para assegurar que um sistema nacional de farmacovigilância exista e seja capaz de fornecer alguma garantia de segurança aos usuários¹³.

A revisão de escopo buscou mapear e identificar lacunas na literatura científica e técnico-jurídica (literatura comumente denominada como “cinzenta”) e, por conseguinte, sintetizar informações na direção de uma narrativa que descreva a evolução do SINAF e seus principais elementos-chaves. Prevê seis fases^{16,17}, descritas a seguir. As divergências e dúvidas foram resolvidas por consenso entre os autores.

Fase 1: Identificação da questão de pesquisa

A revisão foi orientada pela questão de pesquisa: como se caracterizam, em âmbito federal, o SINAF e seus elementos-chaves, entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de março de 2016? O SINAF foi definido como sendo resultante de ações, coordenadas pela Anvisa, capazes de: detecção e notificação de EAMs, investigação de casos, coleta de dados, análise e interpretação dos dados, incluindo a identificação, avaliação e monitoramento de sinais de segurança, retroalimentação e divulgação de resultados e respostas, mediante ações de prevenção e controle.

Fase 2: Identificação das publicações

A estratégia da pesquisa bibliográfica para a identificação das potenciais publicações observou recomendações do STARLITE (*Standards for Reporting Literature searches*)¹⁸ (Quadro 1). As buscas foram realizadas durante o mês de abril de 2016.

----- Quadro 1 -----

Quadro 1 – Descrição sumária STARLITE da pesquisa bibliográfica

S	Estratégia amostral (<i>sampling strategy</i>) seletiva: buscou identificar estudos científicos, dissertações, teses, livros, documentos técnico-jurídicos, etc (doravante denominados de publicações) sobre aspectos que pudessem caracterizar o SINAF enquanto parte de um sistema de vigilância sanitária e dentro dos limites especificados a seguir.
T	Tipos de publicações: quaisquer estudos quali-quantitativos, descritivos, avaliativos, legislações, diretrizes, material de palestras, conteúdos de <i>website</i> , etc.
A	Abordagens: pesquisas em bases de dados eletrônicas, citação em referências, pesquisas na internet, publicações conhecidas pelos autores e conhecimento empírico de informantes-chaves.
R	Intervalo (<i>range</i>) de anos: identificadas publicações a partir do ano de criação da Anvisa (1999) até 31 de março de 2016, totalizando um pouco mais de 17 anos.
L	Limites: publicações nos idiomas português, inglês e espanhol e não envolvendo estudos em animais.
I	Inclusão: publicações que contribuam para a caracterização do SINAF quanto à evolução e elementos-chaves. Exclusão: publicações não alinhadas ao critério de inclusão, como: 1) estudos sobre farmacoterapia; 2) estudo de caracterização de EAMs; 3) estudos de qualquer natureza sobre vacinas; e 4) estudos sobre política de medicamentos e assistência farmacêutica.
T	Termos (palavras-chaves, <i>Medical Subject Headings – MeSH</i> e <i>Descritores em Ciências da Saúde – DeCS</i>): <i>Brazil (MeSH)</i> , <i>Pharmacovigilance (DeCS)</i> , <i>Anvisa</i> , <i>Health Surveillance National Agency</i> , <i>Notivisa</i> , <i>Notification System in Health Surveillance</i> , <i>Adverse drug reaction reporting systems (MeSH)</i> , <i>Postmarketing drug surveillance (MeSH)</i> , <i>Adverse drug event (MeSH)</i> , <i>Vigilância sentinela (MeSH e DeCS)</i> , <i>reação adversa (DeCS)</i> , <i>Sistema de vigilância sanitária (DeCS)</i> , <i>Sistema Nacional de Farmacovigilância</i> , <i>Medicamento (DeCS)</i> e <i>Câmara técnica de medicamentos</i> .
E	Fontes eletrônicas de dados (<i>eletronic sources</i>): Medline/Pubmed, Scielo, Lilacs via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud (SIETES), Imprensa Nacional (Diário Oficial da União), Banco de Tese da Capes/Ministério da Educação, Google (www.google.com.br) e <i>website</i> da Anvisa (www.anvisa.gov.br).

Quinze termos de pesquisa foram utilizados. Foi necessária a adequação da pesquisa bibliográfica a cada fonte de dados, sendo que as diferentes combinações definidas ocorreram por meio de “tentativa-e-erro” até atingir um arranjo final desejado.

Na base de dados Medline/Pubmed foram utilizados 11 termos de pesquisas em inglês, compreendendo 21 combinações acrescidas da expressão “*Not animal*”. Na Imprensa Nacional da Presidência da República do Brasil foram utilizados dois termos isoladamente e escritos entre aspas (farmacovigilância e câmara técnica de medicamentos). Nesta fonte de dados, cada resultado da busca feita anualmente, caracterizou-se como um documento enquanto que na etapa de seleção, um documento que poderia ter apresentado mais de um resultado foi incluído como uma publicação. No Google, fez-se uso de uma única combinação de termos escritos entre aspas (“farmacovigilância” AND “Brasil”) e apenas os primeiros 100 resultados

(classificados por relevância pelo Google) foram verificados, dos quais os documentos selecionados compuseram o conjunto de publicações desta pesquisa.

No *website* da Anvisa, a recuperação das publicações ocorreu sem o uso dos termos de pesquisa, dadas as limitações do seu sistema de busca, enfocando documentos contidos em duas páginas eletrônicas: i) área técnica de farmacovigilância; e ii) Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa).

Fase 3: Seleção das publicações

A partir das publicações encontradas, um dos autores (DMM) procedeu-se na identificação daquelas potencialmente elegíveis (Figura 1), conforme os critérios de inclusão e exclusão, prevendo a análise do texto completo, quando necessário, para confirmar a relevância em relação à questão da pesquisa. Foram priorizadas: i) a publicação original e ii) os artigos científicos frente aos resumos de congresso, boletim, entre outras, caso não houvesse dados mais atualizados. Não foi possível cegar o revisor em relação a qualquer parte das publicações.

Fase 4: Extração dos dados

A extração dos dados das publicações baseou-se em processo seletivo e iterativo¹⁹, visando a obtenção de informações sobre as características do SINAF, com ênfase nas ações desenvolvidas pela Anvisa. Uma planilha-sumário padronizada foi utilizada para a extração dos dados, compreendendo primeiro autor, ano, título e/ou outra parte do conteúdo, tipo de documento (artigo científico, legislação, documento técnico, etc) e fonte de dados.

Fases 5 e 6: Análise e síntese das publicações e participação de informante-chave

As publicações não foram submetidas a qualquer filtro de qualidade e nem formalmente avaliada quanto à qualidade²⁰. A pesquisa ainda contou com o conhecimento empírico do primeiro autor do estudo, que atuou como técnico da área de farmacovigilância da Anvisa no período de 2005 a 2010 e, atualmente, integra a equipe de profissionais responsáveis pelo monitoramento de medicamentos sujeitos a controle especial no país. As informações

provenientes do técnico, denominado de informante-chave, foram identificadas pela abreviatura IC no texto final.

Este estudo é parte do projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob parecer nº 950.737/2015.

Resultados

Dados da revisão de escopo

Foram analisadas 1.068 publicações com predomínio daquelas caracterizadas como “cinzentas” nas etapas de identificação (n= 783; 73,3%), seleção 1 (n= 102; 77,8%) e inclusão final (n= 37; 78,7%) (Figura 1). Do total de publicações prevaleceram, nesta ordem, as normas jurídicas (n= 14; 29,8%), documentos técnicos (n= 13; 27,6%) e artigos científicos (n= 10; 21,3%). As duas principais razões que levaram à rejeição de 1.021 publicações foram: não atendimento ao critério de inclusão (n= 880; 86,2%); e duplicidade das publicações (n= 139; 13,6%). Em relação à rejeição de 128 artigos científicos provenientes do 1º percurso, os motivos prevalecentes foram: a) estudos de EAMs (n= 31; 24,2%); b) estudos sobre vacinas (n= 21; 16,4%); e c) estudos sobre farmacoterapia (n= 15; 11,7%).

----- Figura 1 -----

Evolução da conformação do SINAF

As atividades regulatórias de farmacovigilância foram efetivamente organizadas no Brasil a partir da criação da Anvisa (Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999), que atribui, entre outras funções, “estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica”²¹. No mesmo ano foi criada a 1ª unidade técnica de farmacovigilância do país, em âmbito federal, denominada de Gerência de Farmacovigilância (GFARM), compondo a

Gerência Geral de Medicamentos da Diretoria de Medicamentos e Produtos²², cujas atribuições encontram-se no Quadro 2.

----- Quadro 2 -----

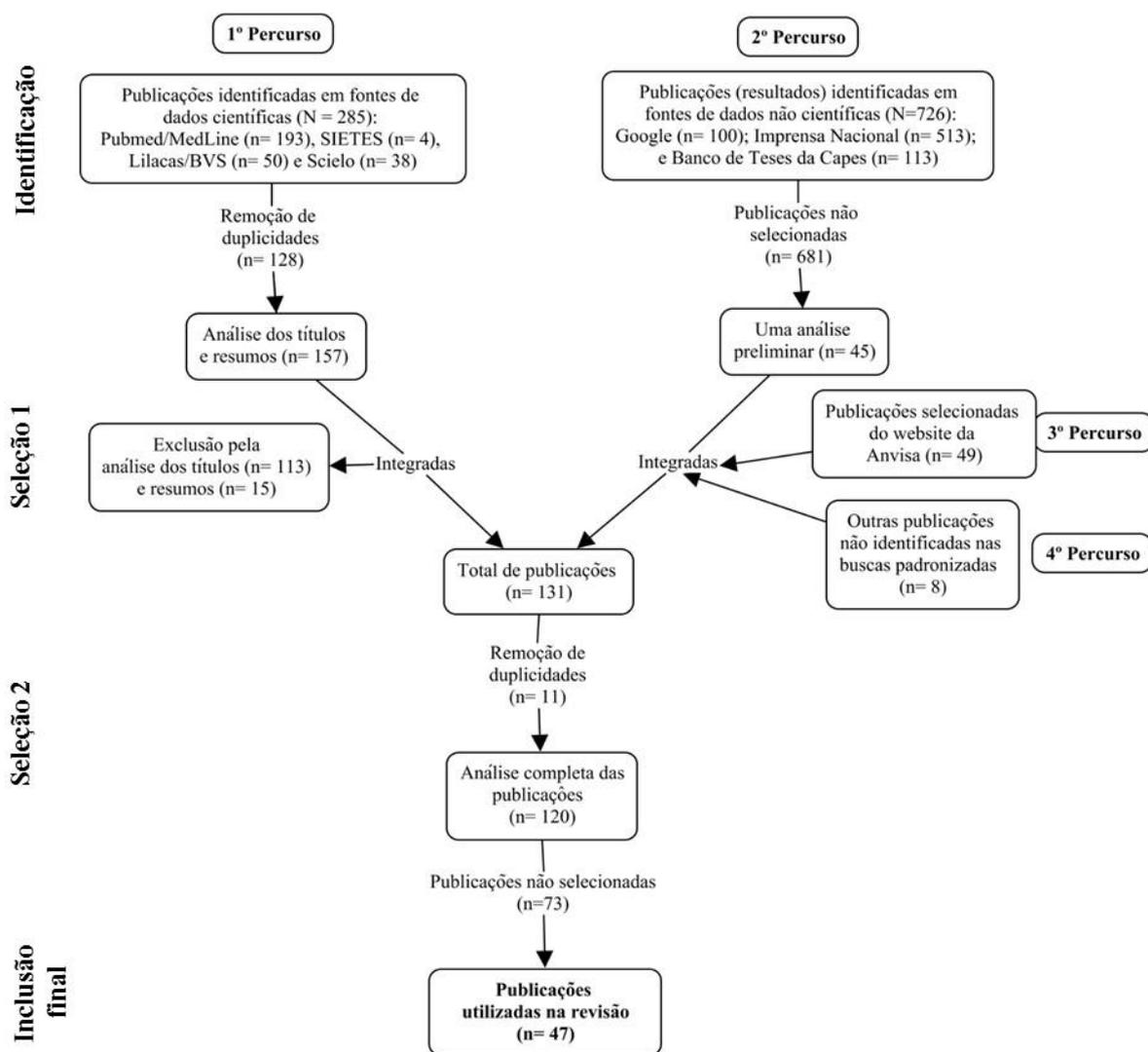


Figura 1 – Fluxograma do processo de escolha das publicações para a revisão de escopo: identificação, seleção e inclusão final

De acordo com os documentos analisados, em outubro de 1999, foram iniciadas as tratativas para a criação do SINAF e reunida a bibliografia necessária para o funcionamento do Centro Nacional de Farmacovigilância, visando à adesão do Brasil ao Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS²⁶.

Quadro 2 – Evolução nas atribuições da área técnica de farmacovigilância da Anvisa²²⁻²⁴

Ano (*)	Competências
1999 (n= 7)	I - planejar, orientar, coordenar e supervisionar o processo de formulação e implementação das diretrizes e normas técnicas e operacionais sobre farmacovigilância; II - definir e implantar sistemática operacional referentes ao controle de riscos, qualidade e custos no que diz respeito às questões de farmacovigilância; III - desenvolver mecanismos, de articulação, integração e intercâmbio com estabelecimentos produtivos, com instituições públicas governamentais e não governamentais, nacionais e internacionais visando o conhecimento e o controle farmacológico; IV - analisar e emitir parecer circunstanciado e conclusivo nos processos referentes a registro de produtos farmacológicos, tendo em vista a identidade, qualidade, finalidade, atividade, segurança, preservação e estabilidade dos produtos sob o regime de vigilância sanitária; V - subsidiar a análise técnica efetuada pelos Ministério da Agricultura, Ministério da Saúde e Ministério do Meio Ambiente, Recursos Hídricos e Amazônia Legal; VI - coordenar e orientar o acompanhamento, o controle e a avaliação dos programas de controle de reações adversas a farmacovigilância; e VII- estabelecer, coordenar e monitorar o sistema de vigilância farmacológica.
2001 (n= 11)	I - sediar e dar suporte administrativo ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos; II - estabelecer parcerias com instituições que desenvolvam atividade de monitoramento de medicamentos; III - gerenciar o banco de dados nacional de monitorização de medicamentos; IV - incentivar a notificação de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde; V - dar suporte às atividades que visam aumentar a segurança no uso de medicamentos em hospitais; VI - dar suporte para a melhoria da estrutura física e funcional das farmácias hospitalares; VII - estimular o uso racional de medicamentos junto à população; VIII - propor a exclusão do mercado dos medicamentos de valor terapêutico nulo e de valor inaceitável; IX - participar da formação e atualização de recursos humanos em farmacovigilância; X - monitorar atividades internacionais de farmacovigilância e produzir alertas; e XI - manter e aprimorar o relacionamento com a indústria farmacêutica na área de farmacovigilância.
2005 [§] (n= 17)	I - propor, planejar e coordenar a formulação e implementação das diretrizes e normas técnicas e operacionais de farmacovigilância no âmbito nacional; II - promover integração entre os órgãos do Sistema Único de Saúde, contribuindo na descentralização das ações de farmacovigilância; III - supervisionar a execução das atividades para coleta e validação dos dados sobre equilíbrio entre benefício e risco de medicamentos; IV - definir e implementar sistemática operacional para controle de risco, qualidade e custo concernentes a questões de farmacovigilância; V - executar o controle da qualidade e a garantia da qualidade em processos de farmacovigilância; VI - monitorar o perfil de segurança e efetividade dos medicamentos disponíveis no território nacional; VII - coordenar, no âmbito da farmacovigilância, o acompanhamento, o controle, a avaliação e a validação de controle de reação adversa a medicamentos, perda de eficácia, interação medicamentosa, overdose, abuso, desvio do uso - todos associados ao uso terapêutico - desfecho do uso durante gravidez, desvio da qualidade em situações que envolvam pacientes e erro de medicação; VIII - adotar mecanismos de articulação, integração e intercâmbio com estabelecimentos produtivos, instituições públicas governamentais e não-governamentais, nacionais e internacionais, com vistas a manter e acompanhar os conhecimentos em farmacovigilância; IX - utilizar o sistema de informação do Sistema Único de Saúde para apoiar o diagnóstico epidemiológico de farmacovigilância no País; X - propor medidas de regulação em farmacovigilância; XI - adotar ações urgentes em situações de crise que envolvam segurança de medicamentos comercializados, com a finalidade de proteger a saúde da população; XII - interagir com outras áreas da Anvisa, dar suporte e contribuir em questões de farmacovigilância; XIII - promover e estimular a formação profissional e atualização de conhecimentos de farmacovigilância no país; XIV - gerenciar o banco de dados nacional de farmacovigilância; XV- estabelecer comunicação periódica, sempre que necessário, com parceiros, empresas farmacêuticas e população; XVI - sediar o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), executando suas funções; e XVI I- colaborar com o Mercosul e os países latino-americanos no campo da farmacovigilância.

(*) Total de competências para cada ano; [§] Estas atribuições foram mantidas no último regimento interno da Anvisa aprovado em 3 de fevereiro de 2016²⁵.

Em 2000, o método de notificação espontânea para monitoramento de EAMs com abrangência nacional é implantado pela primeira vez no Brasil, por intermédio da

disponibilização do formulário de notificação no *website* da Anvisa²⁶. As notificações de EAMs provenientes deste formulário, basicamente reações adversas e desvio de qualidade do medicamento que ocasionou danos ao paciente, eram avaliadas e armazenadas manualmente em banco de dados (“Bdfarm”)²⁷. Neste mesmo ano, a GFARM passou a ser denominada de Unidade de Farmacovigilância (UFARM) (Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000)²⁸.

Alguns autores defenderam a participação dos centros (ou serviços) de informações sobre medicamentos (CIM/SIM) distribuídos por diferentes estados brasileiros na implementação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância. A participação de representantes da UFARM nos Encontro dos CIM/SIM, em outubro de 1999 e novembro de 2000, produziu propostas de cooperação, visando entre outras atividades, a divulgação do método de notificação espontânea em unidades de saúde²⁹, como forma de dar publicidade as ações de farmacovigilância, que ora se iniciava, sob coordenação da Anvisa.

Em 2001 foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na UFARM (Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001), cujas atribuições são: i) descentralizar a coleta e análise das notificações recebidas, capacitando e dando suporte às Vigilâncias Estaduais para tal fim; ii) desenvolver base de dados e análises periódicas para avaliar o uso racional e seguro de medicamentos e gerar sinais e hipóteses; iii) - encaminhar as notificações ao Centro de Uppsala em formulário da OMS; e iv) - disseminar as informações para profissionais de saúde a partir de alertas, boletins e informes, para melhorar o processo decisório clínico e para ampliar as notificações³⁰.

A Câmara Técnica de Medicamentos (Cateme), criada em 2001, constituiu um banco de consultores *Ad hoc* de medicamentos^{31,32}. A estes competem, entre outras atribuições, “manifestar-se sobre questões relacionadas à farmacovigilância de medicamentos específicos da área”³². Ainda em 2001, o Brasil torna-se o 62º membro oficial do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, coordenado pelo *The Uppsala Monitoring*

Centre - Suécia^{26,33}, referendando as primeiras ações de farmacovigilância da Anvisa. Neste processo de consolidação da farmacovigilância no país, foi imbuída à UFARM a responsabilidade pela implantação e coordenação do SINAF, cuja proposta incluía a participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, “Hospitais Sentinelas” e “Médicos Sentinelas”^{14,34}.

Em relação à participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, algumas vigilâncias sanitárias estaduais contam com uma estrutura formal de Centros Estaduais de Farmacovigilância, com destaque para os estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina e Bahia^{2,35} que funcionam como interlocutores do SINAF. Outros estados, como o Ceará, possui um Centro de Farmacovigilância sediado na Universidade Federal do Ceará, que desde 1996, é um dos mais ativos na realização de ações de farmacovigilância no Brasil³⁶.

A criação do Projeto Hospitais Sentinela (atualmente, denominado de Rede Sentinela) pela Anvisa, em 2002, também fortaleceu organizacionalmente o SINAF. Trata-se da primeira iniciativa, coordenada pela Anvisa, para obter informação qualificada sobre a segurança de medicamentos e outros produtos junto a hospitais no país, que chegou a contar com 180 instituições³⁷.

Algumas normas sanitárias da Anvisa reservavam a profissionais médicos, denominados de médicos sentinelas, um papel de protagonista no monitoramento e notificação de evento clínico ou laboratorial, falha terapêutica ou reações adversas a medicamentos (RAMs). Uma dessas normas, publicada em 2002, cita que médico sentinela é “o profissional médico de determinada especialidade de interesse da Anvisa que, voluntariamente, aceita os termos do projeto “Médicos Sentinelas”, contribuindo periodicamente com informações sobre reações adversas (segurança), resultados do tratamento medicamentoso (efetividade) e os dados de utilização de produtos de saúde selecionados para vigilância”³⁸.

Como resultado das ações de farmacovigilância em curso, houve aumento expressivo das notificações espontâneas de casos suspeitos de RAMs analisadas pelo CNMM/UFARM de 4.517%, no período de 2000 a 2004, passando de 76 para 3.585 notificações, sendo que a maior parte proveniente dos hospitais sentinelas²⁶.

Em 2005, o método de notificação espontânea incorporou outras duas formas de coleta de dados, além dos formulários para notificação de EAMs destinados aos profissionais de saúde, a saber: i) comunicação de evento adverso feita por usuários de medicamentos (Sisfarmaco)²⁷; e ii) Sistema de Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas Relacionados a Produtos de Saúde (SINEPS), para os hospitais sentinelas²⁶.

Ainda em 2005, a Anvisa instituiu o projeto piloto “Farmácias Notificadoras” no estado de São Paulo, contando com adesão inicial de 43 farmácias de um total de 14 mil e visando aumentar o número de notificações espontâneas qualificadas sobre reações adversas e desvios da qualidade dos medicamentos^{2,26}. Posteriormente foi ampliado para outras unidades da federação, promovendo também ao menos três modificações: i) o projeto passou a ser denominado de “Programa Farmácias Notificadoras”; ii) criação de um comitê assessor para apoiar a Anvisa no desenvolvimento do Programa; e iii) promover o uso seguro e racional de medicamentos no contexto da Farmácia Comunitária³⁹.

Em 2008 foi criado o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) pela Anvisa, prevendo a utilização de formulário eletrônico padronizado de coleta de dados sobre medicamentos que ocasionaram danos à saúde de um paciente (doravante chamado de Notivisa-medicamento)^{2,27,40}. Este, além de ter substituído o SINEPS, passou a ser a alternativa mais propagada entre as opções de notificações de EAMs no país. As intoxicações por medicamentos contam com um formulário próprio no Notivisa e seu acesso atém-se aos centros de informação e assistência toxicológica (CIATs)⁴¹. Apesar do Notivisa-medicamento, atualmente, ser o maior repositório de dados sobre EAMs do país, permanece, ainda, muitas

notificações do estado de São Paulo não integradas ao referido sistema, sendo que a Anvisa tem acesso as mesmas por meio de planilhas eletrônicas (IC).

A Anvisa, em março de 2008, disponibilizou o documento “Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância” em que cita o SINAF como parte do Sistema Nacional de Notificação e Investigação (VIGIPOS), compreendendo um subsistema do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)¹⁵. O documento harmonizou conceitos e processos de trabalho sobre gerenciamento de risco em farmacovigilância junto ao SNVS que envolve a Anvisa, vigilâncias sanitárias estaduais, municipais e distrital¹⁵.

Duas normas preencheram uma lacuna importante no marco legal de consolidação do SINAF. A Resolução nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, 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 ao SNVS e a realização de inspeções sanitárias das atividades de farmacovigilância desenvolvidas pelos DRM⁴². A Resolução nº 36, de 25 de julho de 2013, que instituiu ações para a segurança do paciente em serviços de saúde, exigindo que tais serviços notificassem os eventos adversos que evoluírem para óbito em até 72 horas a partir do ocorrido⁴³. Os aperfeiçoamentos do SINAF contribuíram para uma taxa média das notificações de EAMs no Notivisa-medicamento, no período de 2008 a 2013, de 25 para cada 1 milhão de habitantes, variando de 15 (2008) a 36 (2013)⁴⁴.

Descrição de elementos-chaves do SINAF

1. Finalidade e Objetivos

A caracterização explícita da finalidade e objetivos do SINAF não foram identificados nas publicações que compuseram a revisão de escopo. No entanto, alguns de seus componentes importantes, como o Notivisa-medicamento e CNMM, mencionam finalidades e objetivo que

podem ser atribuídos ao SINAF, com vistas a orientar as ações de farmacovigilância desenvolvidas pelas autoridades de vigilância sanitária do país. As finalidades do Notivisa- medicamento são: i) subsidiar o SNVS na identificação de reações adversas ou efeitos não-desejados; ii) aperfeiçoar o conhecimento sobre os efeitos dos produtos e, quando indicado, alterar recomendações sobre seu uso e cuidados; e iii) promover ações de proteção à Saúde Pública por meio da regulação dos produtos comercializados no País⁴⁵. O principal objetivo do CNMM é “identificar, precocemente, uma nova reação adversa ou aumentar o conhecimento de uma reação adversa pouco descrita que tenha uma possível relação de causalidade com os medicamentos comercializados”³⁰.

2. Lista de eventos adversos a serem notificados

A lista de eventos adversos sob vigilância foi identificada em norma de farmacovigilância destinada aos DRM, podendo ser estendida as demais fontes notificadoras. A lista completa inclui: i) suspeita de reações adversas a medicamentos; ii) eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos; iii) eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; iv) interações medicamentosas; v) inefetividade terapêutica, total ou parcial; vi) intoxicações relacionadas a medicamentos; vii) uso abusivo de medicamentos; e viii) erros de medicação, potenciais e reais^{46,47}. Salienta-se que no início das atividades de farmacovigilância no Brasil, apenas as RAMs e os desvios de qualidade de medicamentos com danos ao paciente eram notificados à Anvisa.

3. Definição de caso

Nenhuma definição de caso padronizada para qualquer evento adverso sob vigilância foi encontrada na literatura pesquisada nos moldes propostos pela vigilância em saúde que pode incluir manifestações clínicas, resultados laboratoriais, informações epidemiológicas e/ou de comportamentos específicos, como, também, níveis de certeza do caso, como confirmado/definido, provável, possível ou suspeito⁴⁸. Em relação a este último aspecto, é

propagado em diferentes documentos da Anvisa a notificação de casos “suspeitos” de RAMs. Os demais níveis de certeza são utilizados apenas na avaliação de causalidade de cada par reação adversa-medicamento¹⁵. Nela as categorias de causalidade definidas pela OMS e utilizadas no SINAF são: a) definida; b) provável; c) possível; d) improvável; e) condicional/não classificada; e f) não acessível/não classificável^{15,49}.

O documento publicado pela Anvisa, denominado de “Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância”, menciona que no processo de investigação em farmacovigilância de um problema com medicamentos faz-se necessário “reavaliar causalidade/ revisar definição de caso, diante de novos dados”¹⁵.

4. Fontes notificadoras

Foi encontrada na literatura pesquisada a possibilidade de várias fontes notificadoras registrarem EAMs, por meio de diferentes maneiras e, em especial, no Notivisa-medicamento. Estas incluem: profissionais liberais, como médicos, farmacêuticos e enfermeiros, profissionais de vigilância sanitária e/ou profissionais ligados aos hospitais da Rede Sentinela/Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) e outros hospitais/NSP, médicos sentinelas, farmácias notificadoras, empresas detentoras de registros de medicamentos, CIATs, universidades e cidadão/paciente/familiar^{38,40,50,51}. Estes últimos podem notificar em um formulário avulso, não integrado eletronicamente ao Notivisa-medicamento e disponível no *website* da Anvisa⁴⁰.

Apesar desta diversificação das fontes notificadoras, quatro merecem destaque, em ordem decrescente, em função do volume de notificações registradas no Notivisa-medicamento no período de 2008 a 2014: i) profissionais ligados à Rede Sentinela/NSP; ii) profissional liberal; iii) profissionais de outros hospitais/NSP; e iv) profissionais de vigilância sanitária⁵⁰. Neste período, nenhuma notificação foi atribuída às farmácias que pertencem ao Programa “Farmácias Notificadoras” ou aos médicos, ditos “Médicos Sentinelas”⁵⁰.

5. Fluxo de dados e informações

Uma tentativa de mapeamento do fluxo dos dados e informações sobre casos de EAMs encaminhados ao SINAF pode ser conferida na Figura 2. Em função das diferentes fontes notificadoras, o fluxo apresenta ao menos três rotas principais que são encerradas na Anvisa, podendo algumas notificações de RAMs, caso julgadas relevantes, serem transmitidas ao Centro de Monitoramento de Uppsala da OMS ³⁰.

----- Figura 2 -----

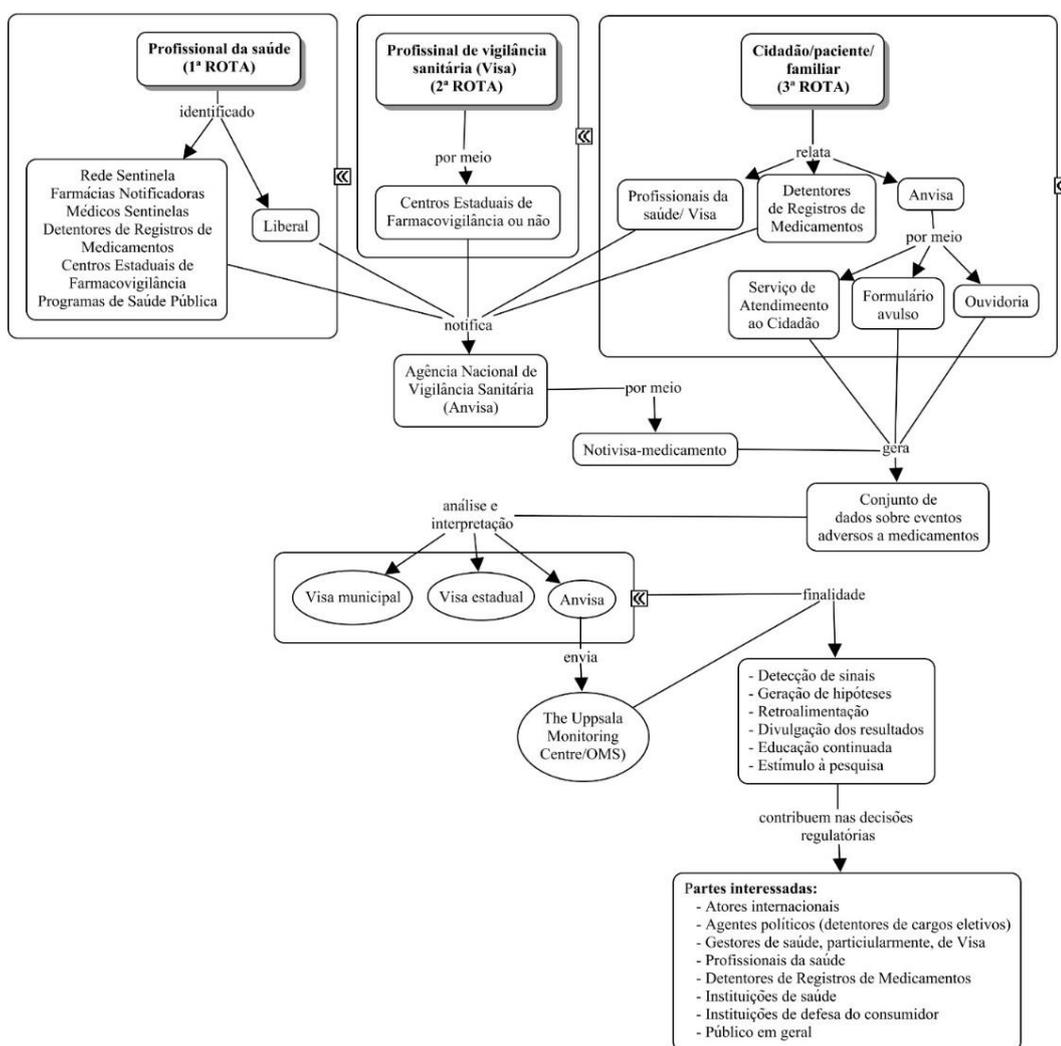


Figura 2 – Fluxo de dados e informações sobre casos de EAMs encaminhados ao SINAF

Especificamente em relação à rota que envolve a notificação no Notivisa-medicamento, cada fonte notificadora cadastrada tem a possibilidade de acompanhar o conjunto das suas notificações registradas no sistema, cujos dados são transmitidos à Anvisa em tempo real. A capacidade de gerenciar e analisar os dados com repercussão municipal, estadual e nacional, assim como, as divulgações de informações são de competência das respectivas autoridades sanitárias em seu nível de gestão (IC). Informações de EAMs relatadas por cidadão/paciente/familiar chegam ao conhecimento da GFARM, também, pelo sistema de atendimento ao cidadão e ouvidoria da Anvisa (Figura 2)⁵².

6. Redes de vigilância

As redes para a vigilância dos EAMs são formadas por todos os parceiros que participam do processo de notificações dos eventos adversos sob vigilância (IC), como vigilâncias sanitárias estaduais, regionais, municipais e Distrito Federal, Rede Sentinela, etc. Para atender às finalidades e objetivo do SINAF, a área técnica de farmacovigilância na Anvisa induziu o estabelecimento de redes dentro e fora do país^{24,25}, cujo alcance tem possibilitado o aumento na detecção de eventos adversos, a comunicação de alertas e a capacitação de profissionais¹⁴. As iniciativas de integração do SINAF com programas de saúde pública oriundos de outros sistemas, como o Programa Nacional de Controle da Tuberculose⁵³ e o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais⁵⁴ são exemplos de redes que têm estimulado as notificações de EAMs no país.

7. População sob vigilância e cobertura geográfica

Compreende, basicamente, os residentes no Brasil que tenham sofrido danos à saúde supostamente ocasionados por medicamento licenciado no país (IC). Não foram identificadas prioridades na vigilância quanto às populações vulneráveis, como crianças menores de 5 anos, idosos e pacientes com múltiplas comorbidades nas referências pesquisadas, à exceção de gestantes^{24,25,42}. Os medicamentos sob vigilância, incluem fitoterápicos, manipulados em

farmácias, homeopáticos, específicos, isentos de prescrição e aqueles sob prescrição de profissional habilitado⁵⁵. Os DRM são obrigados a priorizar o envio de relatórios periódicos de segurança de medicamentos novos comercializados no país à Anvisa⁴².

Há menção de eventos adversos ditos de “especial interesse”, como agranulocitose, anafilaxia, anemia aplástica, cegueira, hipertermia maligna, necrólise epidérmica tóxica, rabdomiólise e Síndrome de Stevens Johnson¹⁵. No entanto, não está claro se estes são priorizados pelos fluxos de notificação.

A cobertura geográfica do SINAF envolve o território nacional, muito embora, algumas estratégias de redes, até então, não abrangem as 27 unidades da federação, como os Centros Estaduais de Farmacovigilância³⁵ e Farmácias Notificadoras⁵⁶. Outras sequer foram efetivamente implantadas, como a proposta de “Médicos Sentinelas” (IC).

8. Tipos de vigilância

O SINAF é caracterizado como um sistema de vigilância passiva no qual a notificação espontânea é o principal método de monitoramento de EAMs (IC). A vigilância ativa tem ocorrido, na maioria das vezes, para atender a demandas específicas, como no caso do uso abusivo de benzidamina, em que consultas feitas a farmácias notificadoras e CIATs, como alternativa utilizada por autores para conhecer, embora de forma exploratória, este tipo de EAMs⁵⁷.

Outros tipos de vigilância utilizados são: i) mandatória - os DRM e serviços de saúde estão obrigados a notificar os EAMs que tenham conhecimento; e ii) abrangente – em vários documentos publicados pela Anvisa é divulgado que todos os óbitos e outros eventos graves ocasionados por medicamentos devam ser notificados, assim como, todas as reações adversas não descritas na bula do produto^{43,46,58}.

9. Formato da notificação e especificação dos dados

Atualmente, o SINAF mantém e estimula o uso apenas dos formatos eletrônicos dos formulários para a notificação dos EAMs (cidadão/paciente/familiar e Notivisa-medicamento)⁴⁰. Tais formulários registram informações individuais relacionadas ao EAMs, como nome, idade, sexo, diagnóstico médico, descrição do evento adverso, data de início e término do evento, medicamentos em uso, tempo de utilização do produto, dados complementares relevantes e sobre a fonte notificadora, etc^{55,59}. O formulário do Notivisa-medicamento para profissionais da saúde apresenta ao menos 92 variáveis compreendendo quatro domínios (IC): Evento, Medicamentos/Empresa, Paciente ou Usuário e Outras informações⁵⁵. O conteúdo das informações sobre a identificação das pessoas é confidencial.

10. Frequência de comunicação

A frequência de comunicação das notificações foi definida para os DRM e serviços de saúde por meio de normas sanitárias. No primeiro caso, todo evento adverso grave que envolva óbito ou risco de morte deve ser notificado à Anvisa em prazo máximo de até sete dias corridos a partir do recebimento da informação. Aos demais eventos adversos graves, o prazo estende-se até 15 dias⁴². Em relação aos serviços de saúde, as notificações devem ser informadas mensalmente à Anvisa, sendo que, conforme referido anteriormente, os eventos adversos que evoluíram para óbito, devem ser notificados em até 72 horas a partir do ocorrido⁴³.

11. Entrada dos dados

Para a entrada de dados no Notivisa-medicamento é necessário utilizar sistema de cadastramento de usuários que permite níveis de acesso diferenciados e adequados ao perfil do mesmo⁵⁵. Os profissionais de vigilância sanitária cadastrados têm acesso às funcionalidades do Notivisa-medicamento não disponíveis para usuário cadastrado como profissional liberal. O sistema valida os dados do usuário cadastrado, antes de iniciar uma nova notificação. As informações sobre os casos de EAMs são inseridas manualmente em uma máscara de entrada

de dados na página da web, podendo, o registro das informações não ocorrer de forma única e regular (IC).

12. Produção e divulgação de informações

Não foram encontradas menções sobre a quantidade e periodicidade da divulgação de informações do Notivisa-medicamento ou de outro repositório de dados integrado ao SINAF, como forma de retroalimentação das fontes notificadoras e sociedade^{45,55,60}.

No *website* da Anvisa foram identificadas quatro edições (duas em 2012, uma em 2013 e outra em 2014) de um “Boletim de Farmacovigilância” destinado aos atores do Sistema Nacional de Farmacovigilância visando “difundir conhecimento e orientações sobre o tema aos profissionais de saúde, à Rede Sentinela e às vigilâncias sanitárias dos Estados, Municípios e do Distrito Federal”⁵⁸. Nenhum espaço no *website* da Anvisa foi dedicado à publicação de planos de minimização de riscos de medicamentos – uma nova estratégia de farmacovigilância de avaliação do benefício-risco de medicamentos novos e biológicos – com vista a nortear as ações de segmentos da sociedade⁶¹.

A área de farmacovigilância da Anvisa tem publicado informes e alertas de segurança para a divulgação de informações destinados, principalmente, aos profissionais da saúde. No período de 2001 a 2015, foram publicados 84 informes (média de 5,6/ano) que abordaram aspectos sobre segurança de medicamentos⁶². Quanto aos alertas, entre 2000 e 2009, foram publicados 67, dos quais 48 (72%) se referiram à RAMs⁶³.

Não foi encontrada publicação direcionada ao cidadão que estimulasse a notificação de EAMs, ou contendo informações sobre a possibilidade de que qualquer medicamento pode produzir um aumento de riscos à sua saúde, se não for bem orientado e utilizado⁶². Assim como, não foi identificado qualquer tipo de atividades de detecção, avaliação e monitoramento de sinais de segurança que sinalizasse o acompanhamento de medicamentos suspeitos de ocasionar eventos adversos.

Requisitos mínimos para um sistema de farmacovigilância funcional

O Quadro 3 sumariza parte dos achados da evolução do SINAF e de seus elementos-chaves, assim como menciona outras informações advindas da revisão de escopo, por exemplo o Relatório de Atividades da Anvisa⁶⁴, visando utilizar o conjunto das informações para averiguar o atendimento aos requisitos mínimos propostos pela OMS.

----- Quadro 3 -----

Discussão

Este estudo caracterizou a evolução e elementos constituintes do SINAF, a partir de iniciativas desenvolvidas, sobretudo pela Anvisa, além da averiguação em análise comparativa dos requisitos mínimos para sistema funcional de farmacovigilância propostos pela OMS¹³. Ainda que de cunho descritivo, a presente análise representa potencial benefício nas ações de avaliação do SINAF, pois questões relacionadas ao seu desempenho podem ser identificadas nesta fase^{8,9}. A comparação dos achados sobre o SINAF proporciona uma oportunidade para identificar suas limitações¹, o que de alguma forma interfere, também, no seu desempenho.

Existe um arcabouço legal razoavelmente abrangente que fundamenta as ações de farmacovigilância no Brasil. No entanto, há escassez de estudos que avaliam as diferentes ações de farmacovigilância, sobretudo na perspectiva dos sistemas de notificação, bem como o processamento e análise das informações e retorno das mesmas aos notificadores mediante ações efetivas que ampliem o uso racional e seguro de medicamentos.

Observou-se, também, uma dificuldade em definir claramente a estrutura organizacional, funcional e orçamentária do CNMM e GFARM e os atores-chaves na constituição da farmacogovernança do país, compreendida como as estruturas de governo, instrumentos de políticas, regimentos, normas e autoridade institucional são gerenciados de maneira a promover os interesses da sociedade em relação à segurança dos pacientes e proteção aos EAMs².

Quadro 3 – Comparação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) do Brasil com os requisitos mínimos da OMS (Adaptado de Maigetter et al., 2015¹)

Requisitos mínimos	Atendido (ou não)
<i>1. Centro Nacional de Farmacovigilância:</i>	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Anvisa.
Arcabouço legal, estrutura e funções	<ul style="list-style-type: none"> • Norma federal: instituiu o CNMM e define suas atribuições. Notificação espontânea é o método tradicional; Notificação obrigatória por exigência legal: Detentores de Registros de Medicamentos (DRM) e serviços de saúde. • Guias para os DRM. Diretrizes para o gerenciamento de risco em farmacovigilância para as vigilâncias sanitárias estaduais, municipais e Distrito Federal. • Relatório Periódico de Segurança: obrigatório por exigência legal. • Dificuldades na articulação da regulação de farmacovigilância entre o nível federal e estadual. Por exemplo, muito dados do estado de São Paulo não estão registrados no Notivisa-medicamento (IC). • Rede de vigilância, com destaque para a Rede Sentinela. • Um sistema nacional de farmacovigilância para coordenar a rede de vigilância necessita ser definido em termos legais.
Financiamento	<ul style="list-style-type: none"> • Não foi identificado qualquer fonte orçamentária destinada ao CNMM ou a unidade técnica de farmacovigilância. • Em 2014, o orçamento total da Anvisa foi de R\$ 792.499.510,00* (R\$ 3,96 <i>per capita</i>) para atender a 130 unidades organizacionais, entre superintendências, gerências-gerais, gerências, assessorias e coordenações[§].
Quadro de funcionários	<ul style="list-style-type: none"> • Anvisa possui 2.125 servidores concursados. Destes, a unidade técnica de farmacovigilância conta com uma equipe de 11 (0,52%) servidores dedicados em tempo integral (IC). São sete farmacêuticos (1 gerente), três médicos e um técnico em regulação. As responsabilidades da equipe incluem: avaliação de causalidade reação adversa-medicamento, análise de dados para a detecção do sinal, atividades de comunicação, inspeção em farmacovigilância e trabalho técnico-administrativo (IC). Nenhuma menção ao número de profissionais dedicado exclusivamente ao CNMM foi identificada. • Acesso à formação profissional no país e internacionalmente.
Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS	<ul style="list-style-type: none"> • O Brasil é membro do referido Programa, desde 2001, colaborando com informações sobre notificações de reações adversas a medicamentos.
<i>2. Sistema nacional de notificações espontâneas com formulário de RAM</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Notivisa-medicamento: principal repositório dos dados advindos das notificações espontâneas. • Abrange todo o território brasileiro. • Utiliza-se de formulário eletrônico padronizado para notificação de suspeita de eventos adversos a medicamentos (EAMs), em especial, reação adversa, inefetividade terapêutica e erro de medicação. O formulário é muito longo. A intoxicação medicamentosa conta com formulário próprio integrado ao Notivisa. O cidadão/paciente/familiar relata os EAMs em formulário avulso não integrado eletronicamente ao Notivisa. Muitas notificações do estado de São Paulo são do conhecimento da Anvisa por meio de planilhas eletrônicas.
<i>3. Base de dados nacional</i>	<ul style="list-style-type: none"> • O arranjo da base de dados, prioriza, a detecção de sinais de segurança ao focar o par medicamento-evento adverso. Isto significa dizer que a presença de múltiplos pares na base de dados pode refletir a experiência de apenas um paciente. • Taxa anual média de notificação (2008 a 2013): 25 para cada 1 milhão de habitantes[†].
<i>4. Comitê consultivo em farmacovigilância</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Não há um comitê consultivo exclusivo para dar suporte as ações de farmacovigilância. A Cateme é direcionada principalmente para as questões de eficácia e segurança na fase de registro dos medicamentos. A detecção de sinais de segurança é renegada a segundo plano.
<i>5. Estratégia de comunicação</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Há estratégias de comunicação do risco, principalmente, voltadas para profissionais da saúde e de vigilância sanitária, como boletins, informes e alertas de segurança e cartas a profissionais da saúde. A comunicação efetiva com o cidadão é ainda um desafio. • Há iniciativas inovadoras que têm estimulado a notificação de EAMs em programas de saúde pública, como tuberculose e hepatites virais.

[§]200 milhões foi a população do Brasil considerada no ano de 2014; *US\$ 299,056,418.90 (dólar \$ 2,65); [†] População média do período foi de 193.206.365 habitantes.

A caracterização da farmacogovernança permite ainda compreender os sistemas de farmacovigilância, a exemplo do SINAF, como uma estrutura-chave não apenas como formas de processamento e análise de EAMs, mas também quanto às relações entre os diferentes atores sociais envolvidos (usuários, profissionais de saúde, agentes reguladores) na configuração de práticas que dão materialidade às políticas públicas do uso seguro de medicamentos. Neste sentido, considerando-se o caso do CNMM, embora atenda a requisito formal da OMS para constituição de sistema de farmacovigilância funcional, não foram identificados documentos e estudos que demonstrem suas intencionalidades e contribuições na consolidação de um sistema nacional, seja pelas características de marcada descentralização das ações em um sistema de saúde interfederativo como o brasileiro, seja pela ausência de mecanismos de integração entre as ações do CNMM e demais atividades da estrutura de farmacogovernança no país.

A criação de uma área técnica de farmacovigilância na Anvisa e definição de suas atribuições, compreenderam avanço indubitável no desenvolvimento das atividades regulatórias e na própria conformação do SINAF. Porém, não foi encontrada legislação que tenha instituído oficialmente o SINAF no país, ainda que tratativas feitas desde 1995 apontem para o estabelecimento de um sistema nacional de farmacovigilância⁶⁵. Documentos produzidos pela área técnica da Anvisa^{15,66}, estudos científicos^{2,26,34,67} e legislação de política nacional⁶⁸ têm feito referência a este sistema, inclusive questionado esta lacuna³⁴ e justificando sua necessidade²⁹.

Não foram identificados estudos avaliando estratégias de estímulo à notificação de EAMs ainda que este seja claramente fator limitador das potencialidades das ações de farmacovigilância. Da mesma forma, não foram encontrados documentos apontando a necessidade de priorização de métodos ativos de notificação e registro de EAMs¹. Estudos mostram que sistema de vigilância passivo apenas captura entre 1% e 10% das reações adversas⁶⁹, sendo necessário que sistemas de farmacovigilância priorizem a vigilância ativa de

identificação de EAMs¹. A exigência legal da notificação obrigatória para os DRM e serviços de saúde deve contribuir para a redução da subnotificação no Brasil. Além disso, os programas “Farmácias Notificadoras” e “Médicos Sentinelas” têm um potencial para expandirem o registro das notificações de EAMs, porém a participação deles, até então, é quase ou talvez nula^{2,50}.

Documentos ou estudos especificando dotações orçamentárias direcionadas às ações programáticas de farmacovigilância no Brasil não foram encontrados. A insuficiência orçamentária para ações de farmacovigilância foi descrita em alguns países, como Índia, Uganda e África do Sul¹. Como em outros países de renda baixa a média, o financiamento das atividades da GFARM/Anvisa, faz parte do orçamento geral para as atividades reguladoras do país, não especificamente destinado à farmacovigilância¹² ou ao CNMM. A literatura ainda sugere que não há uma distribuição equitativa dos recursos destinados ao monitoramento e avaliação da segurança de medicamento no Brasil².

Embora o dimensionamento de pessoal envolvido nas atividades de farmacovigilância no âmbito federal atenda aos requisitos mínimos da OMS (pelo menos um em tempo integral de dedicação), cabe considerar que as necessidades são mais amplas num sistema de saúde descentralizado de monitoramento de eventos adversos e em país com dimensões continentais como o Brasil. A carência de profissionais foi identificada como um dos maiores desafios nos sistemas de farmacovigilância de países com renda baixa a média¹² como Índia, Uganda, África do Sul¹, entre outros.

Não foi identificado nenhum instrumento legal que instituiu comitê consultivo de farmacovigilância em caráter de assessoramento técnico ao SINAF, em particular, quanto às ações desenvolvidas pelo CNMM. Esta lacuna comprometeu o atendimento a todos os requisitos mínimos para um sistema funcional de farmacovigilância propostos pela OMS¹³.

A taxa de notificação de casos de EAMs no Brasil, em 2011, (29/ 1 milhão de habitantes) foi substancialmente inferior àquela encontrada na África do Sul (77/ 1 milhão de habitantes), superior a indiana (15/ 1 milhão de habitantes)¹ e muito afastada da meta proposta pela literatura internacional que sugere 300 notificações para cada 1 milhão de habitantes⁷⁰. Alguns motivos da baixa taxa de notificação são atribuídos à percepção do profissional da saúde de que a tarefa de notificar é vista como um trabalho adicional frente às demais tarefas, incluindo a notificação de outros agravos à saúde, a falta de formação de médicos e farmacêuticos e raras iniciativas governamentais de estímulo a notificação de casos de RAMs¹. Talvez a efetivação de estratégias, como “Médicos Sentinelas” e “Farmácias Notificadoras” possam contribuir no aumento da taxa de notificação de EAMs no Brasil. As baixas taxas de notificações, somada as notificações de paciente/familiares/cidadão e do estado de São Paulo fora do Notivisa-medimento, dificultam a detecção e monitoramento de sinais de segurança, avaliação de riscos e adoção de medidas regulatórias necessárias para proteger os pacientes¹.

A revisão de escopo prevê que existam desigualdades em relação às atuais formas de comunicação do risco ao identificar problemas de segurança relacionados a medicamentos². A GFARM publica diferentes documentos direcionados, principalmente, aos profissionais da saúde. No entanto, a comunicação eficaz voltada para o cidadão ainda é um desafio. As atividades de qualquer sistema de farmacovigilância para ser efetivo necessitam definir estratégias de comunicação com o cidadão/paciente, profissionais da saúde e, por sua vez, entre estes dois grupos da sociedade⁷¹. A falta de divulgação de planos de minimização de risco de medicamentos foi outra deficiência identificada. Os profissionais da saúde devem conhecer as principais informações contidas nestes documentos, com vistas a orientar melhor sua prática clínica e, assim, minimizar os riscos à saúde dos pacientes⁶¹.

O estudo tem limitações que podem ser atribuídas, principalmente, ao processo de identificação e seleção das publicações e a análise pessoal efetuada pelos autores. Em relação

ao primeiro caso, não foram incluídas outras fontes de dados internacionais, como Embase, *Internacional Pharmaceuticals Abstracts (IPA)*, *Web of Science* e Scopus, podendo significar eventual não identificação de estudos relevantes. Um estudo sobre a produção científica de vigilância sanitária de medicamentos no Brasil, que pesquisou nas fontes de dados supracitadas, encontrou 16 estudos relacionados à “farmacovigilância” entre 1999 e 2011⁷². Destes, apenas cinco estudos estavam alinhados à nossa questão de pesquisa, sendo que todos haviam sido identificados na fase 1 da revisão de escopo, a qual têm a finalidade de explorar padrões e, por isso, não têm a intenção de produzir uma busca bibliográfica exaustiva⁷³.

A percepção pessoal dos autores pode ter influenciado na identificação e seleção de publicações no Google, Imprensa Nacional e, em especial, no *website* da Anvisa, haja vista as limitações inerentes ao seu sistema de busca. A análise, interpretação, síntese das evidências e construção da narrativa do texto final, também podem ter sido objeto de algum tipo de viés dos autores, dada a visão e a experiência dos mesmos em relação a temas como farmacovigilância. Pode ter ocorrido perda de alguma publicação na pesquisa feita no Google, em função da delimitação estabelecida para os 100 primeiros resultados. Além disso, não foi contatado qualquer especialista para sugerir alguma publicação adicional relevante que porventura deixou de ser incluída na revisão de escopo. Também as dificuldades em recuperar a chamada literatura cinza podem ter influenciado de certa maneira os resultados. Outra limitação diz respeito ao objetivo da revisão que foi dirigido a descrever o SINAF, sob a perspectiva das ações desenvolvidas pela Anvisa, não tendo como alvo as iniciativas conduzidas pelas vigilâncias sanitárias estaduais, municipais e distrital e demais atores relevantes na farmacogovernança do Brasil. Assim, os achados da pesquisa refletem apenas uma parte do SINAF.

Apesar de não ter sido planejada a avaliação da qualidade metodológica das publicações, em particular dos estudos científicos, dois estudos foram excluídos na etapa de análise do texto completo visto apresentar limitações importantes relacionadas à qualidade à luz da vivência dos

pesquisadores. A necessidade de avaliação da qualidade dos estudos deve considerar os desafios relativos a avaliação dos tipos e quantidade de publicações e modelos de estudo que podem ser incluídas na revisão, inviabilizando ou não a pesquisa em si⁷⁴. No nosso estudo, a maioria das publicações foram de natureza técnico-jurídicas que se mostraram tão ou mais importantes que os artigos científicos e, de certo modo, suficientes para ajudar na caracterização do SINAF.

A segurança e efetividade dos medicamentos dependem de sistemas de regulação e de farmacogovernança² e, em particular, de um sistema de farmacovigilância, ao menos, funcional, pois o perfil de segurança de muitos medicamentos estudados em países desenvolvidos não pode, necessariamente, ser generalizado para os países em desenvolvimento, onde a incidência, padrão de uso, incluindo comportamento de riscos das pessoas e gravidade das reações adversas podem diferir acentuadamente por causa do meio ambiente e influências genéticas⁷⁵. No entanto, há preocupações reais que reverberam na capacidade do SINAF de monitorar e controlar eficazmente o mercado de medicamentos no Brasil, um dos maiores do mundo, e com crescente demanda⁷⁶. Por exemplo, dada a dimensão deste mercado, a taxa média de notificação identificada neste estudo, talvez não tenha magnitude suficiente para detecção significativa de sinais de segurança. Dado o caráter chave do papel de sistemas de farmacovigilância na constituição das práticas e da estrutura de farmacogovernança no país, a análise das características e limitações do SINAF representa potencial contribuição não apenas para o aperfeiçoamento do sistema propriamente dito como também no fortalecimento de políticas públicas voltadas para o uso seguro de medicamentos no Brasil.

Referências

1. Maigetter K, Pollock AM, Kadam A, Ward K, Weiss MG. Pharmacovigilance in India, Uganda and South Africa with reference to WHO's minimum requirements. *Int J Heal Policy Manag.* 2015;4(5):295–305.
2. Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *J Pharm Policy Pract. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice;* 2016;9(1):3.

3. World Health Organization. Glossary of terms used in Pharmacovigilance [Internet]. [cited 2014 Nov 15]. Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>
4. Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC De, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Cien Saude Colet*. 2012;17(1):61–70.
5. Souza TT de. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos: revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. Universidade Federal do Paraná; 2013.
6. Kongkaew C, Noyce P, Ashcroft D. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017–25.
7. Lalvani P, Milstein J. Access to New Health Products in Low Income Countries and the Challenge of Pharmacovigilance. 2011.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. Vol. 50, *MMWR*. 2001. p. 1–35.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Data quality monitoring and surveillance system evaluation. Stockolm: ECDPC; 2014. p. 100.
10. Calba C, Goutard FL, Hoinville L, Hendrikx P, Lindberg A, Saegerman C, et al. Surveillance systems evaluation : a systematic review of the existing approaches. *BMC Public Health*. 2015;15:448.
11. Nwokike J, Ludeman E, Thumm M. Pharmacovigilance Systems in Five Asian Countries: Comparative Analysis of Pharmacovigilance Systems in Five Asian Countries. 2013;1–143.
12. Olsson S, Pal SN, Stergachis A, Couper M. Pharmacovigilance Activities in 55 Low- and Middle-Income Countries. *Drug Saf*. 2010;33(8):689–703.
13. World Health Organization. Minimum Requirements for a functional Pharmacovigilance System. October. 2010 [Internet]. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/PV_Minimum_Requirements_2010_2.pdf.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância no Brasil. Unidade de Farmacovigilância. Brasília; 1-9. [cited 2016 Apr 25]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia>.
15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. 2008;1–14. [cited 2016 Apr 25]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES.
16. Arskey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res*. 2005;8(1):19–32.

17. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci* [Internet]. 2010;5:69. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2954944&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
18. Booth A. "Brimful of STARLITE": toward standards for reporting literature searches. *J Med Libr Assoc JMLA*. 2006;94(4):421–9, e205.
19. Noyes J, Lewin S. Extracting qualitative evidence. In: Noyes J, Booth A, Hannes K, Harden A, Harris J, Lewin S, et al., editors. *Supplementary Guidance for Inclusion of Qualitative Research in Cochrane Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Collaboration Qualitative Methods Group,; 2010.
20. Armstrong R, Hall BJ, Doyle J, Waters E. "Scoping the scope" of a cochrane review. *J Public Health (Bangkok)*. 2011;33(1):147–50.
21. Presidência da República do Brasil. Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências [Internet]. 1999 [cited 2014 Nov 30]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1, de 24 de abril de 1999. Aprovar o Regimento Interno e Quadro de Distribuição de Cargos em Comissão e Funções Comissionadas de Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária na forma, respectivamente, dos Anexos I e II. Seção 1, 78, de 27 de abril de 1999 Brasil: Diário Oficial da União; 1999 p. 25–38.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 239, de 17 de maio de 2001. Altera o Anexo II e III da Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, sobre regimento interno da Anvisa. Seção 1, Nº 97-E Brasil: Diário Oficial da União; 2001 p. 40–1.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 406, de 14 de outubro de 2005. Altera o regimento interno da Anvisa. Seção 1, Nº 199 Brasil: Diário Oficial da União; p. 43–7.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 61, de 3 de fevereiro de 2016. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e dá outras providências. Seção 1, Nº 25 Brasil: Diário Oficial da União; 2016 p. 67–92.
26. Dias MF. A Agência Nacional de Vigilância e o Sistema Nacional de Farmacovigilância. *Bol Epidemiológico Paul* [Internet]. 2005;16. Available from: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa16_msfarmaco.htm
27. Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: Um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Brazilian J Pharmacogn*. 2010;20(6):992–1000.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 593, de 25, de agosto de 2000. Aprovam Regimento Interno e o Quadro Demonstrativo de Cargos em Comissão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária na forma, respectivamente, dos Anexos II e III. Seção 1, Nº 166-E Brasil: Diário Oficial da União; 2000 p. 18–17.

29. Arrais PSD, Vidotti CCF, Heleodoro NM, Martins R, Castilha SR de. Sistema nacional de farmacovigilância: propostas de contribuição do Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Sismed). *Saúde em debate*. 2002;26(61):210–8.
30. Ministério da Saúde do Brasil. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Instituir o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. Seção 1, Nº 88-E Brasil: Diário Oficial da União; 2001 p. 14.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 89, de 8 de maio de 2001. Institui a Câmara Técnica de Medicamentos vinculada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Seção 1, Nº 92-E Brasil: Diário Oficial da União; 2001 p. 207.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 90, de 8 de maio de 2001. Institui o Banco de Consultores Ad hoc de Medicamentos. Seção 1, Nº 107-E Brasil: Diário Oficial da União; 2001 p. 156.
33. World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 16]. Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>
34. Arrais PSD. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(5):1478–9.
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Centros de Farmacovigilância. [Internet]. [cited 2016 Apr 24]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia>
36. Coêlho HL, Arrais PSD, Gomes AP. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. *Cad.saúde pública*. 1999;15(3):631–40.
37. Petramale CA. Projeto Hospitais Sentinela: uma estratégia de vigilância para a pós-comercialização de produtos de saúde [Internet]. Escola Nacional de Administração Pública. Brasília; [cited 2016 Mar 28]. p. 1–7. Available from: [http://repositorio.enap.gov.br/bitstream/handle/1/483/Projeto Hospitais Sentinelas.pdf?sequence=1](http://repositorio.enap.gov.br/bitstream/handle/1/483/Projeto%20Hospitais%20Sentinelas.pdf?sequence=1)
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 278, de 24 de outubro de 2002. Normatiza a importação das matérias primas, a fabricação, a distribuição, a comercialização, a prescrição médica e a aplicação dos medicamentos à base de gangliosídeos, serão controlados pela ANVISA. Seção 1, Nº 208 Brasil: Diário Oficial da União; p. 44–5.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC Nº 40, de 8 de março de 2006. Institui o Comitê Assessor do Programa Farmácias Notificadoras. Seção 1, Nº 47 Brasil: Diário Oficial da União; 2006 p. 70.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Apresentação do Notivisa [Internet]. [cited 2016 Apr 25]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de notificações de eventos adversos, intoxicações e queixas técnicas por Produto Motivo [Internet]. [cited 2016

- Apr 25]. Available from:
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/relatorio_notificacoes.html
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução N° 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Seção 1, N° 29 Brasil: Diário Oficial da União; 2009 p. 42–3.
 43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução N° 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Seção 1, N° 143 Brasil: Diário Oficial da União; 2013 p. 32–3.
 44. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatórios de notificações de 2006 a 2013 [Internet]. 2014 [cited 2016 Apr 25]. Available from:
<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/index.htm>
 45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notivisa - Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília: Anvisa; [cited 2015 Dec 2]. Available from:
<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>
 46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010. p. 1–156. Available from:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e687bc0047457e328a38de3fbc4c6735/Guias+de+Farmacovigilância+Detentores+Registro+Medicamento.pdf?MOD=AJPERES>
 47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica conjunta n° 02/2015 Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMON/ANVISA e Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde - GGTES/ANVISA. Brasília; 2015 p. 1–4.
 48. Mota DM. Investigação em farmacoepidemiologia de campo : uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. Rev Bras Epidemiol. 2011;14(4):565–79.
 49. Penido CS, Silva LAM da, França L de FS, Calado GS. Brazilian National Pharmacovigilance Center: an overview of case safety reports assessment. In: 34th Annual Meeting of Representatives of the National Centres Participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring. Dubrovnik, Croatia; 2011. p. 1.
 50. Carmo EH. Monitoramento e Gestão de Risco Sanitário: os desafios do SNVS para o usuário que é sujeito, cidadão e cliente. In: 15° Encontro da Rede Sentinela - Fórum Internacional de Gestão do Risco Sanitário. Ipojuca; 2015.
 51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácia. Seção 1, N° 157 Brasil: Diário Oficial da União; 2009 p. 78–81.
 52. Penido CS, Bittencourt MO, Cruz FCS, Silva LAM da. Experiences from consumer reports in Brazil. In: 12th Annual Meeting of International Society of Pharmacovigilance. Cancun, Mexico; 2012. p. 1.

53. Rocha JL da, Silva CHDLE, Cyriaco CSS, Cury MEC, Oliveira MG De, Gasparotto FS, et al. Farmacovigilância em tuberculose: relato de uma experiência no Brasil. *Vigilância Sanitária em Debate*. 2015;0(0):131–5.
54. Ministério da Saúde do Brasil. Guia de notificação de reações adversas no tratamento da hepatite C. Brasília; p. 1–32.
55. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do Usuário Versão 7 NOTIVISA - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Módulo de Notificação. Brasília; 2008.
56. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmácias Participantes [Internet]. [cited 2016 Apr 25]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Farmacias+Notificadoras>
57. Mota DM, Costa AA Da, Teixeira CDS, Bastos AA, Dias MF. Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância. *Cien Saude Colet*. 2010;15(3):717–24.
58. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância. Brasília; 2012.
59. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário para notificação do cidadão [Internet]. [cited 2016 Apr 24]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/formularios.htm>
60. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do Usuário Notivisa – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária Anexo 3 (Indústria). Brasília;
61. Botelho SF, Reis AMM. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos. *Cien Saude Colet*. 2015;20(12):3897–905.
62. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informes [Internet]. [cited 2016 Apr 25]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia>
63. Mariz LCV, Menezes FG. Estudo descritivo e comparativo de procedimentos em farmacovigilância no Brasil. *Rev Eletrônica Farmácia*. 2012;IX(3):43–58.
64. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Atividades 2014. Brasília; 2015.
65. Arrais PSD. Farmacovigilância no Brasil. O papel da comissão instituída pela portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) n.40 de 09 de maio de 1995. *Cad Saude Publica*. 1999;15(1):205–6.
66. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância no Brasil. Brasília;
67. Yadav S. Status of adverse drug reaction monitoring and pharmacovigilance in selected countries. *Indian J Pharmacol*. 2008;40(Suppl1):S4–9.

68. Saúde M da. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Seção 1, Nº 84 Brasil: Diário Oficial da União; 2006 p. 20–5.
69. Wiktorowicz M, Lexchin J, Moscou K, A S, Eggertson L. Keeping an Eye on Prescription Drugs, Keeping Canadians Safe. 2010.
70. Meyboom RH, Egberts a C, Gribnau FW, Hekster Y a. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf* [Internet]. 1999;21(6):429–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10612268>
71. Bahri P. Public pharmacovigilance communication: A process calling for evidence-based, objective-driven strategies. *Drug Saf*. 2010;33(12):1065–79.
72. Izidoro A. Aspectos da Produção Científica da Vigilância Sanitária de Medicamentos. Universidade de São Paulo; 2013.
73. Gough D, Thomas J, Oliver S. Clarifying differences between review designs and methods. *Syst Rev* [Internet]. 2012;1(1):28. Available from: Systematic Reviews
74. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, McEwen S a. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Synth Methods*. 2014;5:371–85.
75. Pirmohamed M, Atuah KN, Dodoo ANO, Winstanley P. Pharmacovigilance in developing countries. *BMJ*. 2007 Sep 8;335(7618):462–462.
76. Vashisth S, Singh G, Nanda a. A comparative study of regulatory trends of pharmaceuticals in Brazil, Russia, India and China (BRIC) countries. *J Generic Med Bus J Generic Med Sect*. 2012;9(3):128–43.

ARTIGO 2

Análise da preferência digital de idade no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008-2013

Analysis of the digital preference for age in pharmacovigilance system in Brazil, 2008-2013

Daniel Marques Mota^{1,2}, Álvaro Vigo¹ e Ricardo de Souza Kuchenbecker¹

¹Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília (DF), Brasil.

Artigo aprovado para publicação na revista brasileira Ciência & Saúde Coletiva.

Resumo Analisar a preferência digital na variável “idade” da base de dados de casos de eventos adversos a medicamentos notificados entre 2008 e 2013 no sistema de farmacovigilância do Brasil. A base de dados foi analisada em três etapas: 1) exploração inicial; 2) padronização de variáveis; e 3) manejo dos registros repetidos. A preferência digital da variável “idade”, segundo sexo e regiões agrupadas do país, foi determinada usando os métodos de Whipple e Myers e medida, também, pelo teste de aderência baseado na estatística χ^2 ao nível de 5% de significância. Predominou a população feminina (60,3%), perfazendo uma razão feminino/masculino de 1,5:1 e com maioria feminina em oito das 12 faixas etárias estudadas. Ao longo do período analisado não foi observado qualquer preferência de dígito terminal na variável “idade”. As idades registradas nas notificações parecem não demonstrar imprecisão e, por conseguinte, esta informação pode ser interpretada como de qualidade não duvidosa. Tais resultados apontam para um bom desempenho na coleta de dados e informações relacionado à variável “idade” do sistema de farmacovigilância do Brasil.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. Viés. Vigilância Sanitária.

Abstract To analyze the digital preference for the variable "age" in the database of cases of adverse drug events reported between 2008 and 2013 in the pharmacovigilance system in Brazil. The database was analyzed in three stages: 1) Initial exploration; 2) standardization of variables; and 3) duplicate records management. The digital preference for the variable "age", according to sex and grouped regions of the country, was determined using methods from Whipple and Myers and measured by the adherence test based on the statistical χ^2 at 5% significance level. The female population was predominant (60.3%), making a female / male ratio of 1.5: 1 and a female majority in 8 of the 12 age groups. Over the analysis period, no preference for a terminal digit was observed in the variable "age". The ages that were registered in the database appear not to demonstrate imprecision and, therefore, this information cannot be interpreted as unreliable. These results point to a good performance in collecting data and information related to the variable "age" of the Brazil's pharmacovigilance system.

Key words: Pharmacovigilance. Adverse Drug Reaction Reporting Systems. Bias. Health Surveillance.

Introdução

As informações da idade são utilizadas para caracterização demográfica de populações, realocação de indivíduos a grupos de interesse para estudo e como fator de risco para agravos à saúde e fator de confusão em estudos epidemiológicos^{1,2}. Em farmacovigilância, a idade é apreciada como fator predisponente para à ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAMs), de modo especial, às reações adversas a medicamentos (RAMs)³. Formulários para notificação de EAMs têm a idade como uma variável de preenchimento na caracterização dos pacientes⁴ e na avaliação de causalidade das RAMs^{4,5}.

Em várias ocasiões, a idade é coletada de modo errôneo^{6,7}. Um erro comum ao relatar a variável idade é a ocorrência de preferência por algum dígito, seja por desconhecimento da informação, por problemas de comunicação entre entrevistador e entrevistado, hábitos sociais e culturais e erros durante o registro e processamento dos dados^{8,9}. Em tais situações, pode ocorrer a tendência de arredondamento para um valor mais próximo que termina em “0” ou “5”. Tendência, conhecida como "preferência digital", que produz uma concentração da idade em determinados valores, podendo ocasionar vieses e imprecisões, afetando negativamente a qualidade dos dados¹⁰. Este estudo analisou a ocorrência de preferência digital da variável “idade no momento do evento” (denominada de “idade”) nas notificações de suspeitas de EAMs feitas ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, formulário medicamento que ocasionou danos à saúde do paciente (Notivisa-medicamento), registradas entre 2008 e 2013.

Métodos

Desenho do estudo e caracterização do Notivisa-medicamento

Realizou-se estudo de avaliação em saúde com base de dados nominais extraída do Notivisa-medicamento. O Notivisa-medicamento é um sistema de informação informatizado *online* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que recebe notificações espontâneas de casos suspeitos de EAMs. Disponibilizado em 2008, abrange o território brasileiro e é considerado o maior e mais importante repositório de dados de EAMs do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF)¹¹ do país. Cada notificação registrada no formulário padronizado do Notivisa-medicamento contém informações sobre eventos adversos (sinais e sintomas), medicamentos suspeitos, paciente, entre outros dados. O formulário apresenta três variáveis que caracterizam o paciente quanto ao seu tempo de vida: data de nascimento, idade e grupo de idade (criança, adolescente, adulto, etc).

Estrutura organizacional da base de dados

A base de dados do Notivisa-medicamento apresenta uma peculiaridade em sua estrutura de registros dos casos de EAMs em comparação com àquelas oriundas de sistemas de vigilância epidemiológica, pois não obedece ao seguinte arranjo: uma notificação = um registro = um paciente. Uma notificação advinda de um único paciente pode resultar em mais de um registro na base de dados, pois a sua organização no Notivisa-medicamento baseia-se em pares de fenômenos, como medicamento-evento adverso ou evento adverso-classificação da sua gravidade, como, também, na multiplicação de registros, conforme o número de sinais e sintomas, entre outros arranjos. Cada arranjo consta como um registro na base de dados. Exemplificando, a Figura 1 apresenta uma notificação com quatro pares representados por duas reações adversas e dois diferentes medicamentos suspeitos. Neste caso, a base de dados do Notivisa-medicamento contém quatro registros oriundos de um único paciente que se diferencia

apenas nas informações peculiares para cada par de fenômeno. As informações, como idade e sexo, entre outras, se repetem em cada um dos registros.

----- Figura 1 -----

Preparação e manejo da base de dados

Para fins do estudo, organizou-se a base de dados nominais prevendo três etapas: 1) exploração inicial; 2) padronização da base de dados; e 3) manejo dos registros repetidos. A intenção do estudo foi analisar a base de dados tendo como referência a variável idade na estrutura de organização das notificações, impedindo que esta fosse alterada em função da necessidade de repetição dos registros.

Exploração inicial

Identificou um grande número de registros com o campo “nome do paciente” não preenchido. Trata-se da variável mais importante no processo de identificação e exclusão de registros repetidos. No Notivisa-medicamento, a fonte notificadora tem quatro possibilidades de preenchimento de variáveis relacionadas à identificação do paciente: a) inserir o nome do paciente; b) registrar apenas as iniciais do nome; c) preencher os itens “a” e “b”; e d) deixar os campos vazios. Considerando-se essas possibilidades, o estudo dividiu a base de dados em três bases menores a serem utilizadas na etapa de detecção e exclusão de registros repetidos. Este procedimento objetivou minimizar a perda de registros a serem analisados. As bases de dados criadas foram: 1) BD1 – com o nome dos pacientes preenchidos; 2) BD2 – somente com as iniciais do nome informadas; e 3) BD3 – com os campos nome dos pacientes e suas iniciais vazios. Após a exclusão dos registros repetidos, as três bases de dados foram unidas, formando a base de dados de interesse deste estudo, denominada de “BD final”.

Padronização da base de dados

Antes de proceder a divisão da base de dados, a mesma foi submetida, à padronização, geral e específica, que envolveu um conjunto de variáveis, denominada de variáveis

identificadoras (VI), escolhidas para detectar os registros repetidos e únicos de um mesmo paciente, não considerando as diferenças nos tipos de arranjos supracitados.

De maneira a permitir o relacionamento entre o maior número possível de pares verdadeiros com o menor número de pares errados, a escolha das VI foi baseada na literatura científica¹², avaliando seu potencial de apresentar as seguintes características: i) menor propensão a alterações ao longo do tempo em comparação com outras variáveis, como endereço residencial¹³; e ii) maior poder discriminatório para representar um paciente, ou seja, variáveis que têm mais opções de respostas possíveis¹⁴. A padronização geral das VI incluiu: a) eliminação de acentos ortográficos, cedilha e pontos; b) mudança das letras para maiúsculas; e c) exclusão de excessos de espaços entre duas letras ou palavras.

O Quadro 1 sintetiza as VI utilizadas em cada base de dados, as regras adotadas e a padronização específica. Persistindo os registros com campos vazios ou preenchidos como ignorados das VI “sexo”, “cidade de ocorrência do evento” e “nome do notificador”, após essa última padronização, procedeu-se a exclusão dos mesmos da base de dados. Apesar da variável “idade” não ter sido relacionada como VI, a mesma sofreu a seguinte padronização: i) definiu-se a unidade "anos" para todas as idades, variando de < 1 ano até 109 anos; ii) valor zero foi atribuído aos registros com idades < 1 ano de idade; e iii) os registros com idades não válidas foram considerados sem preenchimento, ou seja, o campo “idade” permaneceu vazio.

----- Quadro 1-----

Manejo dos registros repetidos

Utilizou-se a técnica de relacionamento determinístico para a detecção dos registros repetidos que obedeceu à combinação exata das VI para cada base de dados. A detecção e exclusão automática dos registros repetidos se deu em um único passo mediante o uso do *software* SPSS, versão 18®, optando pela permanência do primeiro registro na base de dados. Os registros foram identificados como iguais, formando pares, trios, etc, ou como diferentes,

ou seja, havia apenas um único registro. Os principais motivos da escolha da técnica determinística foram: i) simplificação do processo de relacionamento dos registros; ii) praticidade e rapidez na execução; e iii) arranjo organizacional da base de dados no Notivisa-medicamento.

Preferência digital

A preferência digital da variável “idade”, segundo sexo e regiões agrupadas do país, foi determinada usando os métodos de Whipple e Myers^{7,9,15-17}. A preferência digital, também, foi medida pelo teste de aderência baseado na estatística qui-quadrado de Pearson, utilizando a distribuição χ^2 com nove graus de liberdade, como referência¹⁰. A hipótese nula diz respeito a que, no conjunto dos dados do Notivisa-medicamento, a distribuição de todos os dígitos terminais das idades entre 10 e 99 anos (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9) é uniforme.

O método de Whipple é aplicado para detectar preferências por dígitos terminais “0” e “5” no grupo populacional de 23 a 62 anos de idade. Há duas razões da escolha deste intervalo de idades. Primeiramente, o método assume uma distribuição uniforme da população estudada em intervalos de cinco anos, ou seja, não há preferência por nenhuma idade em particular. A segunda razão, as populações mais jovens e mais idosas, com frequência, são mais afetadas por outros tipos de erros e problemas do que por preferência digital. Os resultados são medidos pelo índice de Whipple (IW) que podem variar entre 0 (zero), representando nenhum registro dos dígitos “0” e “5” e 500, indicando que apenas as idades terminadas em tais dígitos foram registradas no formulário do Notivisa-medicamento⁹. A fórmula abaixo foi utilizada para o cálculo do IW, sendo que P é o tamanho da população para cada idade^{9,17}.

$$IW = \frac{\sum(P_{25}+P_{30}+P_{35}+\dots+P_{60})}{\frac{1}{5} \times \sum(P_{23}+P_{24}+P_{25}+\dots+P_{62})} \times 100$$

Utilizou-se a escala qualitativa proposta pelas Nações Unidas, como parâmetro para medir a qualidade dos dados da variável “idade”, distribuída da seguinte forma: i) < 105 – dados

muito precisos; ii) 105 a 109,9 – dados relativamente precisos; iii) 110 a 124,9 – dados aproximados; iv) 125 a 174,9 – dados caracterizados como “ruins”; v) ≥ 175 – dados definidos como “muito ruins”^{9,17-18}.

O método de Myers permite determinar a preferência para cada dígito terminal (0 a 9) nas idades que variam de 10 a 99 anos. Baseia-se no princípio de que a população de cada dígito terminal da variável “idade” apresenta uma distribuição uniforme que representa 10% da população total. A violação deste princípio é medida pelo índice de Myers (IM), que sintetiza a preferência digital para todos os dígitos da variável “idade”¹⁸.

O IM é calculado pela soma do número de pessoas das idades terminadas em um dígito particular na população entre 10 e 99 anos, e, outro, na população com idade entre 20 e 99 anos. Aplica-se pesos para cada dígito, de acordo com a divisão populacional (pesos 1 e 9 para 0 dígito, pesos 2 e 8 para 1, pesos 3 e 7 para 2, etc). Os resultados são somados para obter uma população fictícia em cada dígito e convertidos os valores em percentual em relação ao total da população. Tais percentuais são subtraídos do valor teórico (10%), obtendo os desvios como resultados para cada dígito^{9,16}. A soma dos desvios encontrados, desconsiderando o sinal negativo dos valores, produz o IM. Teoricamente, o IM abrange um intervalo entre 0 (zero) que representa nenhuma preferência das idades e 180, indicando uma preferência de todas as idades em um único dígito, por exemplo cinco^{17,19}. A seguinte escala qualitativa de valores foi utilizada para a classificação da preferência geral pelo IM: 0,0 a 5,0 – Baixo; 5,1 a 15,0 – Mediano; 15,1 a 30,0 – Alto; 30,0 a 180 – Muito alto^{17,19}.

Análise dos dados e considerações éticas

Os *softwares* Office Excel® 2013 e RecLink III, versão 3.1.6® foram utilizados na etapa de padronização das VI. O excesso ou déficit da população masculina como percentual do total da população foi calculado como sendo a diferença entre os sexos dividido pelo total da população e, em seguida, multiplicado por 100. O IW e IM foram calculados em planilha

eletrônica do Office Excel®. Para ambos os índices foram calculadas as taxas de variação anual média (TVAM). A TVAM proporciona informação sobre as variações anuais acumuladas, em termos médio, entre as distintas variações de cada ano do período estudado. Matematicamente, a TVAM é definida como $TVAM (\%) = (\sqrt[n]{VF/VI} - 1) \times 100$ em que "n" representa o número de anos estudados e VI e VF representam o valor inicial e o valor final do período, respectivamente. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as distribuições da idade, segundo o sexo. O teste baseado na estatística qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparação de proporções por sexo. O nível de 5% de significância estatística foi utilizado nas análises. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob parecer nº 950.737/2015.

Resultados

Entre 2008 e 2013 foram identificados 63.512 registros de EAMs na base de dados. Após a padronização das VI, em que a variável “sexo” foi a única que permaneceu com campos ignorados, foram excluídos 537 registros. Um registro realizado como simulação-teste foi identificado e igualmente excluído, resultando em 62.974 registros. Excluídos os registros repetidos, a população do estudo foi formada por 28.875 pacientes, representando 45,8% do total de registros presentes na base de dados pós-padronização.

Na BD1 foi encontrado um intervalo de registros repetidos para um único paciente, que variou de 2 a 44. Os intervalos nas BD2 e BD3 foram de 2 a 64 e 2 a 125 registros repetidos, respectivamente. Em todas as bases de dados, a quantidade mais frequente de registros foi igual a 2 (moda). Segundo a combinação de VI utilizada, 16.956 (56,4%) dos registros foram considerados como repetidos na BD1. Na BD2 e BD3 os percentuais corresponderam a 52,5% (n= 14.960) e 49,3% (n= 2.183), respectivamente.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas da população de pacientes do estudo. Houve diferença entre a mediana de idade e o total de pacientes entre os sexos ($p < 0,001$). Predominou a população do sexo feminino (60,3%), perfazendo razão feminino/masculino de 1,5:1 e com maioria feminina em oito das 12 faixas etárias estudadas. As faixas etárias de < 1 ano, 5 a 9 anos e 15 a 19 anos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os sexos ($p > 0,05$). Uma maior proporção do sexo feminino, também prevaleceu em todas as regiões geográficas e ano de notificação, sendo estatisticamente significativas em ambas as situações ($p < 0,001$), à exceção da região Centro-Oeste. O déficit de homens como percentual da população total estudada foi de -20,6%.

----- Tabela 1 -----

A informação sobre a idade não foi registrada no formulário em 4.482 das notificações (15,5%). Deste total, a parcela das mulheres correspondeu a 65,3% ($p < 0,001$). As notificações

provenientes das regiões Sudeste, Sul e Nordeste corresponderam a, respectivamente, 60,1%, 16,9% e 15,8%. Os dois últimos anos estudados, 2012 e 2013, contribuíram com um maior percentual de notificações registradas, nesta ordem, 20,0% e 24,6% (Tabela 1). Os índices de preferência digital foram obtidos, segundo sexo e regiões agrupadas do país, para cada ano e estão apresentados na Tabela 2.

-----Tabela 2-----

A avaliação quantitativa da variável “idade”, mediante os IW e IM, demonstrou que os valores das diferentes idades foram, em geral, bem coletados. Analisando a TVAM ao longo do período estudado em relação ao IW, verificou-se uma melhoria na qualidade dos dados advindos das regiões Nordeste/Norte (-0,6%). Quanto ao IM, verificou-se melhorias na TVAM para todas as variáveis analisadas, à exceção do conjunto regiões Nordeste/Norte que registrou um valor de 1,2% (Tabela 2). Não foi observado, em nenhum dos anos, qualquer padrão de preferência ou repulsão para um ou outro dígito terminal na variável “idade” dentro de cada grupo de comparação (sexo e regiões), segundo o IM. Como forma de ilustrar essa heterogeneidade digital, a Figura 2 retrata o IM para cada dígito terminal nos anos de 2008 e 2013, segundo sexo e regiões do país.

-----Figura 2 -----

Em relação à variável sexo, houve um destaque nos dígitos 8 (masculino, 2008) e 1 (feminino, 2008). Destaques negativos (repulsões) foram para os dígitos 4 (masculino, 2008) e 3 (masculino, 2008). Os dígitos 4 (Nordeste/Norte, 2008) e 7 (Nordeste/Norte, 2013) foram identificados como os mais evitados enquanto que os dígitos 8 (Nordeste/Norte, 2008) e 1 (Sudeste/Sul/Centro-Oeste, 2008) e 4 (Nordeste/Norte, 2013), ambos empatados, como os menos evitados, segundo as regiões agrupadas do país.

Os resultados do teste de aderência, para cada ano, evidenciaram que não houve preferência por qualquer dígito terminal na variável “idade”: valor p – variou de $p = 0,08$ (2010) a $p = 0,81$ (2012), corroborando com os achados obtidos pelo método de Myers.

Discussão

O estudo fez uso de dois diferentes métodos utilizados para avaliar a qualidade dos dados da variável “idade” registrados no formulário de notificação do Notivisa-medicamento – principal repositório de dados sobre EAMs do SINAF. Combinada a esta avaliação, foi realizada uma caracterização demográfica dos pacientes notificados no Notivisa-medicamento entre 2008 e 2013.

A composição do sexo e idade dos pacientes são variáveis comumente utilizadas para caracterizar os EAMs registrados nas notificações de sistemas de farmacovigilância. Em geral, no conjunto destas notificações há um predomínio de pacientes do sexo feminino²⁰⁻²³, condição também observada no Notivisa-medicamento, em proporções que nas duas diferentes circunstâncias foram estatisticamente significativas quando comparadas àquelas obtidas para os homens. Um estudo francês mostrou que a diferença entre homens e mulheres não se mostrou estatisticamente significativa sob diversas condições, como diferentes faixas etárias e número total de RAMs graves²¹. As variações observadas entre homens e mulheres podem ser explicadas por fatores biológicos e comportamentais, como peso e composição corporal, metabolismo hepático e renal, consumo de medicamentos, procura por serviços de saúde e taxas de adesão ao tratamento medicamentoso^{21,22,24}.

Em relação à idade, um estudo envolvendo notificações do sistema de farmacovigilância de Portugal entre 2009 e 2011 obteve uma média de $48,5 \pm 22,6$ anos. A mediana foi de 51 anos (intervalo: 1 dia a 99 anos)²³. Os dados do Notivisa-medicamento não se encontraram distintos dos valores registrados para o estudo português. A incidência de RAM notificadas em um centro regional de farmacovigilância da França não foi diferente em homens e mulheres dentro de faixas etárias²¹. Contrariando o resultado francês, os dados do Notivisa-medicamento mostraram que a partir da faixa etária entre 15 e 19 anos, os casos de EAMs passaram a ocorrer

com maior frequência relativa no sexo feminino, sendo que as diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres foram observadas a partir do grupo de 20 a 29 anos.

Os pacientes idosos e pediátricos são mais vulneráveis à ocorrência de RAMs, pois a absorção e metabolismo dos fármacos são mais variáveis e menos previsíveis em ambos os grupos^{22,24}. No nosso estudo, as idades extremas responderam por uma parcela importante das notificações de suspeitas de EAMs, particularmente, a população de idosos (60 a 69 anos) ocupou a 3ª posição entre as demais faixas etárias analisadas.

Em relação à qualidade dos dados da variável “idade” em uma população, é possível identificar pelo menos três tipos de erros²⁵. São eles: i) omissão diferencial por idade – um erro de cobertura de certas idades que é difícil a detecção (sub-registros); ii) idade ignorada – corresponde os registros de pessoas que não se tem informação sobre os anos de vida, ou seja, um problema de não resposta (incompletude); e iii) má declaração – refere-se à informação de uma idade equivocada, voluntária ou involuntariamente, por parte do entrevistado²⁵. Dois destes fenômenos, idade ignorada e má declaração, foram avaliados neste estudo, em particular, o segundo deles.

No formulário do Notivisa-medicamento há três possibilidades de preenchimento de variáveis relacionadas ao tempo de vida do paciente que, possivelmente, tenha contribuído com um aumento importante dos campos vazios na variável “idade”. Segundo os parâmetros de avaliação da incompletude de uma variável adotados por Romero e Cunha (2007, p.703)²⁶, o campo “idade” na base de dados do Notivisa-medicamento seria classificado como regular (10 a 20%). Este fenômeno, denotado de incompletude, também, foi observado no estudo português que registrou um percentual ainda maior de 22,6%²³. Várias razões explicam a origem do problema que pode envolver a fonte notificadora, o entrevistado e o formulário de notificação. A título exemplificativo, o entrevistado pode se recusar a responder o item. Às vezes, o entrevistado pode não ter as informações para responder à pergunta, e isso é mais comum

quando o entrevistado é uma *proxy* do paciente²⁷. Outra possibilidade envolve a má concepção do formulário que pode confundir a fonte notificadora devido as instruções de preenchimento não serem claras ou suficientes, levando a um preenchimento inadequado²⁸.

Inadequações no registro da idade são frequentes, sendo mais comum nos países em desenvolvimento, impossibilitando o uso instantâneo do dado^{15,25}. Um dos motivos que explica a má declaração é a preferência digital decorrente do arredondamento sistemático no dígito terminal, por exemplo para “0” ou “5”, que muitas pessoas fazem ao declararem sua idade, bem como preferência ou repulsão por alguns dígitos entre 0 e 9²⁵. A preferência digital é uma indicação bastante aceita para mensuração da baixa qualidade dos dados de diferentes bases de dados^{7,9,10,29,30}. Os valores obtidos para os índices IW e IM apontam não haver preferência por dígitos na base de dados do Notivisa-medicamento, segundo sexo e regiões agrupadas do país. Também não foi identificada preferência digital para o conjunto dos registros estudados, avaliado mediante o teste de aderência χ^2 ⁹.

Uma das possíveis explicações para a boa qualidade da informação referente à idade no Notivisa-medicamento é que a coleta do dado não ocorre por meio de declaração verbal do paciente ou familiares/cuidadores. A obtenção da informação, possivelmente, é feita diretamente do prontuário do paciente ou calculada a partir da data de nascimento contida neste documento ou em outro que identifica o paciente, como a carteira de identidade.

Estudos que utilizaram os IW e IM demonstraram que a preferência digital ocorreu mais frequentemente em pessoas do sexo feminino^{6,9,31} e em dígitos terminados em “0” e “5”^{31,32}. Estudos brasileiros mencionam que, em geral, as informações das regiões Norte e Nordeste têm apresentado problemas de qualidade³³⁻³⁵. Neste estudo, os dados da variável “idade” oriundos destas regiões não apresentaram problemas importantes de preferência digital que macule sua qualidade.

O uso de registros sem preenchimento da variável “data de nascimento” no processo de detecção de duplicidades pode ser considerado uma limitação deste estudo, haja vista o aumento na possibilidade de não formação de pares repetidos. Com vistas a minimizar este problema, nas bases de dados com um percentual maior de não preenchimento (BD2 e BD3) fez-se uso de mais uma variável identificadora, a data de início do evento adverso.

Sugere-se que as idades registradas nas notificações do Notivisa-medicamento entre 2008 e 2013 parecem não demonstrar imprecisão no registro e, por conseguinte, esta informação, segundo sexo e regiões agrupadas, pode ser interpretada como de qualidade não duvidosa. Tais resultados demonstram o bom desempenho do SINAF em uma de suas principais ações de vigilância – a coleta de dados, particularmente, relacionada à variável “idade”.

Referências

1. Consonni D, Bertazzi P a, Zocchetti C. Why and how to control for age in occupational epidemiology. *Occup Environ Med.* 1997;54(11):772–6.
2. Mcnamee R. Confounding and Confounders. *Occup Environ Med.* 2003;60:227–34.
3. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J. King Saud University;* 2014;22(2):83–94.
4. Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov;19(11):1181–5.
5. Singh A, Bhatt P. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(3):228.
6. Bailey M, Makannah TJ. Patterns of digit preference and avoidance in the age statistics of some recent African censuses: 1970-1986. *J Off Stat.* 1993;9(3):705–15.
7. Paes N a, Albuquerque ME. Evaluation of population data quality and coverage of registration of deaths for the Brazilian regions. *Rev Saude Publica.* 1999;33(1):33–43.
8. Borkotoky K, Unisa S. Indicators to examine quality of large scale survey data: An example through District Level Household and Facility Survey. *PLoS One.* 2014;9(3):1–11.
9. Yazdanparast A, Pourhoseingholi MA, Abadi A. Digit preference in Iranian age data. *Ital J Public Health.* 2012;9(1):64–70.

10. Brestoff JR, Van Den Broeck J. Reporting data quality. In: Van den Broek J, Brestoff JR, editors. *Epidemiology: Principles and Practical Guidelines*. Dordrecht: Springer; 2013. p. 557–70.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância*. Brasília; 2008.
12. Tregunno PM, Fink DB, Fernandez-Fernandez C, Lázaro-Bengoa E, Norén GN. Performance of Probabilistic Method to Detect Duplicate Individual Case Safety Reports. *Drug Saf*. 2014;37:249–58.
13. European Medicines Agency. *CHMP Guideline on detection and management of duplicate individual cases and Individual Case Safety Reports (ICSRs)*. 2012.
14. Quantin C, Binquet C, Bourquard K, Pattisina R, Gouyon-Cornet B, Ferdynus C, et al. Which are the best identifiers for record linkage? *Med Inform Internet Med*. 2004;29:221–7.
15. Denic S, Khatib F, Saadi H. Quality of age data in patients from developing countries. *J Public Health (Oxf)*. 2004;26(2):168–71.
16. Zohry A. Population Size and Change [Internet]. 2012 [cited 2016 Mar 10]. Available from: <http://www.zohry.com/cdc103/>
17. Bay G. Análisis de la estructura por sexo y edad de los censos de población. In: *II Reunión regional sobre evaluación y estimaciones demográficas con base en información censal*. Santiago; 2012.
18. World Bank. Acerca de la calidad de los datos [Internet]. [cited 2016 Feb 23]. p. 1–3. Available from: <http://siteresources.worldbank.org/INTLSMS/Resources/3358986-1181743055198/3877319-1181919778981/calidadatos.pdf>
19. Alves LC, Andrade PG, De Maria PF, Pereira ACR, Marins RL, Brusse GP de L, et al. Uma proposta de utilização do software R para a construção de algoritmos de avaliação da qualidade da declaração da idade. Campinas; 2016.
20. Tran C, Knowles SR, Liu B a, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(11):1003–9.
21. Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: Analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002;16(5):343–6.
22. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. King Saud University; 2014;22(2):83–94.
23. Silva JC Da, Soares M, Martins S. Reações Adversas a Medicamentos-Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG). *Relatório Final*. Lisboa; 2012.
24. Resende SO, Theodoro E. Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):77–89.
25. Lastra RP, Bolaños MV. La declaración de la edad. Un análisis comparativo de su calidad en los censos generales de población y vivienda. *Documentos de investigación*. 1999.

26. Romero DE, Cunha CB Da. Avaliação da qualidade das variáveis epidemiológicas e demográficas do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, 2002. *Cad Saude Publica*. 2007;23(3):701–14.
27. Statistical Policy Office O of M and B. *Measuring and Reporting Sources of Error in Surveys*. 2001.
28. United Nations Department of Economic and Social Affairs. *Household Sample Surveys in Developing and Transition Countries*. Vol. F, *Studies in Methods*. 2005.
29. Hayes SJ. Terminal digit preference occurs in pathology reporting irrespective of patient management implication. *J Clin Pathol*. 2008 Sep 1;61(9):1071–2.
30. Hessel P. Terminal digit preference in blood pressure measurements: effects on epidemiological associations. *Int J Epidemiol*. 1986;15(1):122–5.
31. Barua RK. *Detection of Digit Preference and Age Misreporting by using Demographic Techniques*. East West University, Dhaka; 2015.
32. Dahiru T, Dikko HG. Digit preference in Nigerian censuses data of 1991 and 2006. *Epidemiol Biostat Public Heal*. 2013;10(2):6–10.
33. Ministério da Saúde do Brasil. *Manual para Investigação do Óbito com Causa Mal Definida*. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 48 p.
34. Kanso S, Romero DE, Leite IDC, Moraes EN De. Diferenciais geográficos, socioeconômicos e demográficos da qualidade da informação da causa básica de morte dos idosos no Brasil. *Cad Saúde Pública*, Rio Janeiro. 2011;27(7):1323–39.
35. Santo AH. Causas mal definidas de morte e óbitos sem assistência. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):23–8.

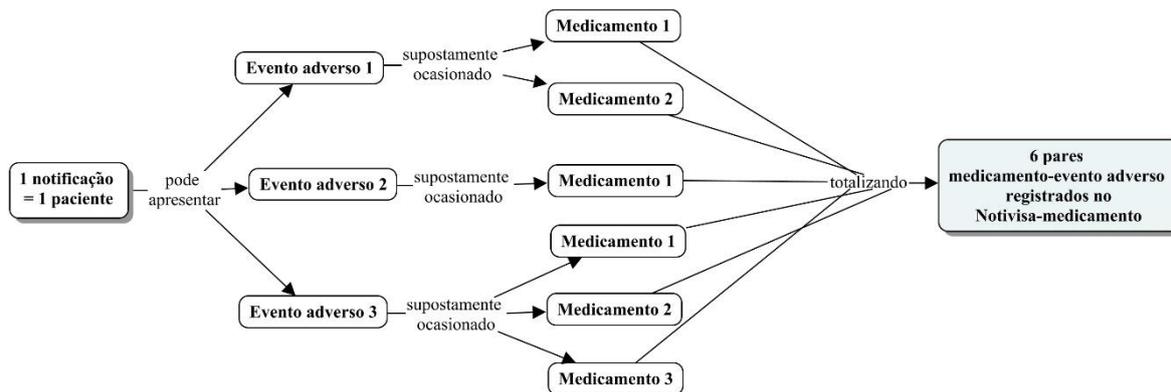


Figura 1. Modelo exemplificativo do arranjo par medicamento-evento adverso no Notivisa-medicamento (1 par = 1 registro)

Quadro 1. Variáveis identificadoras utilizadas na detecção de registros repetidos e único, segundo a divisão da base de dados do Notivisa-medicação

Variável identificadora	Regra e padronização específica	Base de dados (BD)		
		BD1	BD2	BD3
Nome do paciente	Foram considerados os registros com pelo menos dois nomes próprios. Correções de erros tipográficos e de inconsistências. Termos como Irmã e Senhor(a) foram excluídos. Os registros iniciados com o “RN de...” ou “Lactante de...” ou “Filha(o) de...” permaneceram na base de dados sem alterações. Remoção das preposições dos nomes (de, da, do, das e dos).	x		
Iniciais do nome do paciente	Foram considerados os registros com pelos menos duas letras do alfabeto. Inseriu-se as iniciais que constavam no campo “nome do paciente” que não se apresentavam adequadamente registradas no campo “iniciais do nome”. Registros da BD1 que não atenderam as regras foram inseridos na BD2.		x	
Nome da fonte notificadora	Exclusão de termos específicos, como Dr e Dra. Os registros das bases BD1 e BD2 que não atenderam as regras definidas foram inseridos na BD3.			x
Sexo	Definição do sexo a partir do nome do paciente julgado ser masculino ou feminino para os registros com preenchimento ignorado. Correção de alguns registros quanto ao sexo. Os registros com nomes duvidosos permaneceram sem alteração, sendo excluídos com aqueles que permaneceram ignorados.	x	x	x
Data de nascimento	Não foi padronizada. Utilizou-se os registros sem preenchimento da data de nascimento (N= 7.698) que corresponderam a 5,7%, 15,5% e 35,0% das BD1, BD2 e BD3, respectivamente.	x	x	x
Cidade de ocorrência do evento	Utilizou-se cidade da instituição notificadora para preenchimento dos campos vazios. Os campos com nomes de regiões administrativas do Distrito Federal foram modificados para Brasília.	x	x	x
Data de início do evento	A data de recebimento pelo notificador ou a de notificação no Notivisa-medicação complementaram os registros com campos vazios e com datas inconsistentes.		x	x

Tabela 1. Características demográficas da população de pacientes da base de dados do Notivisa-medicação, 2008 a 2013 (N = 28.875)

Características dos pacientes	Geral	Sexo (%)		p-valor
		Masculino	Feminino	
<i>Idade (anos) (N= 24.393)</i>				
Média (IC95%)	44,4 (44,1;44,6)	42,8 (42,4;43,3)	45,4 (45,1;45,8)	-
Mediana [mínimo-máximo]	46 [0 – 109]	45 [0 – 109]	47 [0 – 104]	<0,001†
<i>Faixa etária (anos)</i>	<i>Total (%)</i>			<i>p-valor</i> [§]
< 1 ano	526 (1,8)	272 (51,7)	254 (48,3)	0,43
1 a 4	931 (3,2)	513 (55,1)	418 (44,9)	0,002
5 a 9	724 (2,5)	378 (52,2)	346 (47,8)	0,23
10 a 14	833 (2,9)	474 (56,9)	359 (43,1)	<0,001
15 a 19	965 (3,3)	458 (47,5)	507 (52,5)	0,11
20 a 29	2.643 (9,2)	1.010 (38,2)	1.633 (61,8)	<0,001
30 a 39	3.256 (11,3)	1.183 (36,3)	2.073 (63,7)	<0,001
40 a 49	3.567 (12,4)	1.218 (34,1)	2.349 (65,9)	<0,001
50 a 59	4.118 (14,3)	1.586 (38,5)	2.532 (61,5)	<0,001
60 a 69	3.384 (11,7)	1.416 (41,8)	1.968 (58,2)	<0,001
70 a 79	2.200 (7,6)	920 (41,8)	1.280 (58,2)	<0,001
80 e mais	1.246 (4,3)	485 (38,9)	761 (61,1)	<0,001
Ignorados/vazios	4.482 (15,5)	1.554 (34,7)	2.928 (65,3)	<0,001
<i>Região</i>				
Sudeste	17.342 (60,1)	6.401 (36,9)	10.941 (63,1)	<0,001
Sul	4.866 (16,9)	2.093 (43,0)	2.773 (57,0)	<0,001
Nordeste	4.571 (15,8)	2.031 (44,4)	2.540 (55,6)	<0,001
Norte	1.701 (5,9)	752 (44,2)	949 (55,8)	<0,001
Centro-Oeste	395 (1,4)	190 (48,1)	205 (51,9)	0,45
<i>Ano de notificação</i>				
2008	2.524 (8,7)	1.106 (43,8)	1.418 (56,2)	<0,001
2009	3.449 (11,9)	1.412 (40,9)	2.037 (59,1)	<0,001
2010	4.496 (15,5)	1.788 (39,8)	2.702 (60,2)	<0,001
2011	5.517 (19,1)	2.233 (40,5)	3.284 (59,5)	<0,001
2012	5.789 (20,0)	2.200 (38,0)	3.589 (62,0)	<0,001
2013	7.106 (24,6)	2.728 (38,4)	4.378 (61,6)	<0,001
Total	28.875 (100)	11.467 (39,7)	17.408 (60,3)	<0,001

†Teste U de Mann-Whitney e §Teste para proporções baseado na estatística χ^2 .

Tabela 2. Índices de preferência digital, segundo sexo e regiões agrupadas do Brasil, 2008 a 2013

Ano	Total	Sexo		Regiões agrupadas	
		Masculino	Feminino	Sudeste/Sul/ Centro-Oeste	Nordeste/ Norte
<i>1. Índice de Wipple (Qualidade dos dados)</i>					
2008	98 (Muito precisos)	104	94	95	104
2009	92 (Muito precisos)	89	94	87	105
2010	109 (Relativamente precisos)	104	112	108	113
2011	96 (Muito precisos)	99	94	98	90
2012	97 (Muito precisos)	89	102	100	87
2013	99 (Muito precisos)	105	96	99	101
TVAM (%)	0,2	0,2	0,4	0,8	-0,6
<i>2. Índice de Myers (Nível de preferência)</i>					
2008	7,8 (Mediano)	11,7	7,9	8,4	8,0
2009	5,9 (Mediano)	10,6	9,0	7,9	7,3
2010	5,3 (Mediano)	9,2	4,7	6,0	11,4
2011	4,0 (Baixo)	5,9	5,2	4,2	8,6
2012	3,3 (Baixo)	7,6	4,3	2,4	8,5
2013	3,4 (Baixo)	6,1	3,0	4,5	8,5
TVAM (%)	-15,3	-12,2	-17,6	-11,7	1,2

TVAM – Taxa de variação anual média.

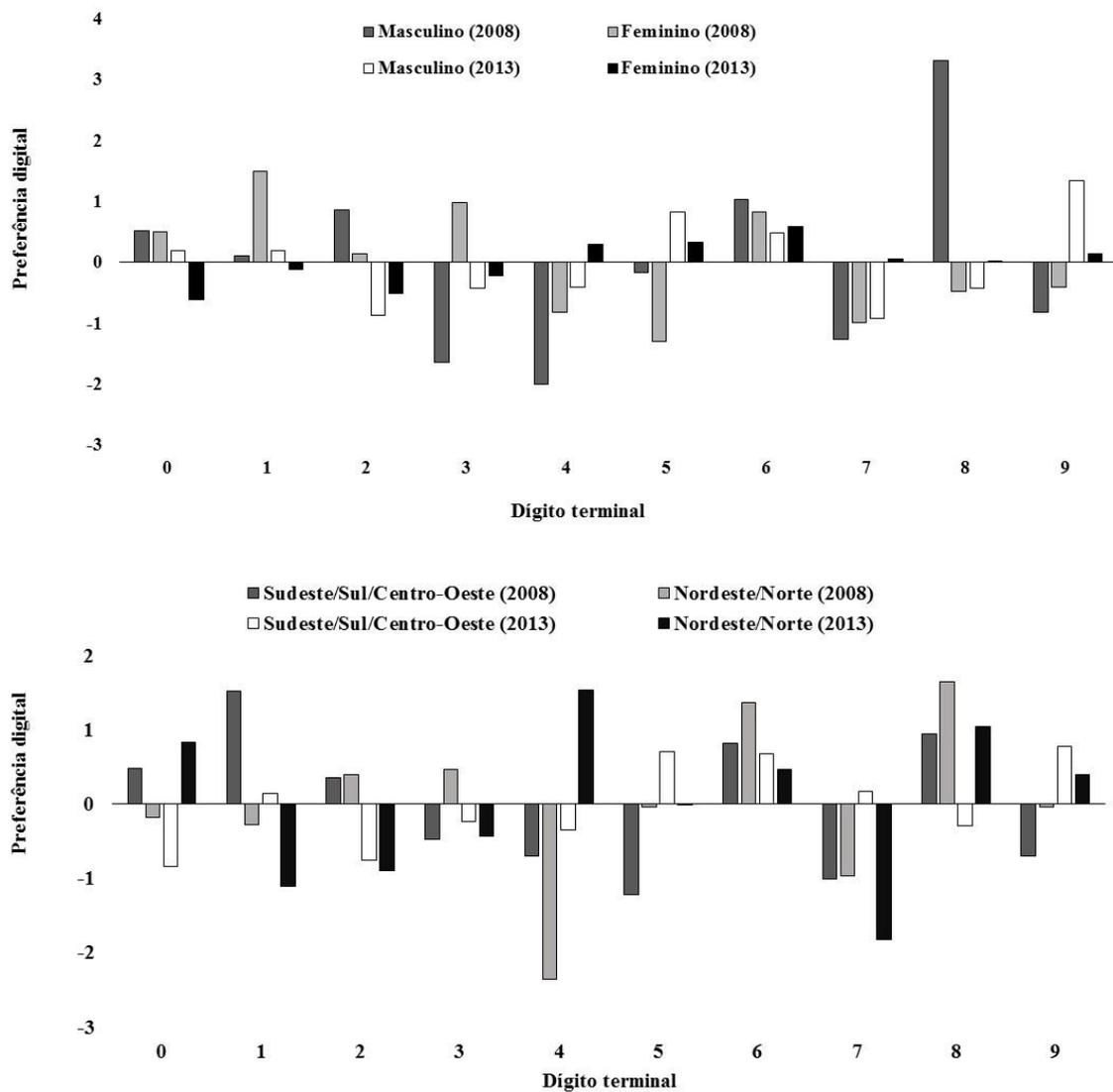


Figura 2. Índice de Myers para cada dígito terminal da variável “idade” dos anos de 2008 e 2013, segundo sexo e regiões do país

ARTIGO 3

Formulários de notificação de reações adversas a medicamento nos sistemas de farmacovigilância brasileiro e outros doze países latinoamericanos: análise comparativa

Adverse Drug Reactions Notification Forms of the Pharmacovigilance Systems in Brazil and Twelve Other Latin-American Countries: A Comparative Analysis

Daniel Marques Mota^{1,2}, Álvaro Vigo¹ e Ricardo de Souza Kuchenbecker¹

¹Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Artigo a ser submetido à revista *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*.

Resumo: O objetivo foi avaliar os formulários para a notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs) do sistema de farmacovigilância do Brasil e de outros doze países latinoamericanos. O estudo de avaliação em saúde foi composto por três etapas. Na primeira, os formulários foram comparados e pontuados em relação à presença de itens considerados essenciais para compor uma notificação de RAMs. Na segunda, as variáveis dos formulários foram quantificadas e classificadas, quanto à razoabilidade em contribuir para uma adequada avaliação de causalidade. Na última etapa, recorreu-se a análise de agrupamento hierárquico aglomerativo para identificar os formulários similares, segundo a combinação de variáveis. O formulário da Venezuela obteve a maior pontuação (18 pontos), enquanto que o congênere da Guatemala alcançou a menor, registrando 8,5 pontos. O formulário do Brasil alcançou 15 pontos. A mediana no número de variáveis no formulário de cada país foi de 41, variando de 26 (Guatemala) a 95 (Brasil). A maioria das variáveis dos formulários foram classificadas como vitais e a maior parte contribui como fator de explicação alternativo para a avaliação de causalidade. Foram identificados quatro agrupamentos, sendo que dois deles foram formados apenas por um formulário de único país, Brasil e Bolívia. Há necessidade de modificação dos formulários dos diferentes países estudados ou até mesmo exclusão de variáveis, particularmente, do formulário do Brasil, tornando-os mais adequados ao processo de investigação de causalidade das RAMs.

Palavras-chaves: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Farmacovigilância. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. Vigilância Sanitária.

Abstract: The objective was to assess the forms used to report suspected adverse drug reactions (ADRs) to the pharmacovigilance system in Brazil and twelve other Latin-American countries. The health evaluation study was composed of three stages. During the first one, the forms were compared and scored against the presence of items considered critical to create ADRs notification. In the second stage, the variables of the forms were quantified and classified regarding feasibility to contribute to an appropriate causality assessment. In the last stage, agglomerative hierarchical clustering was used to identify the similar forms, according to different variable combinations. The Venezuelan form scored the highest score (18 points), while the Guatemalan counterpart scored the lowest, registering 8.5 points. The Brazil form reached 15 points. The median number of variables in the form of each country was 41, ranging from 26 (Guatemala) to 95 (Brazil). Most of the form variables were classified as life-critical and most part contributes as an alternative explanation to causality evaluation. Only four clusters were identified; two of them were formed by single-country forms, Brazil and Bolivia. The results of this study indicate a need to change the forms of the different countries studied or even delete some variables – particularly regarding the Brazil form, making it more appropriate to the investigation of ADRs causality.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Pharmacovigilance. Adverse Drug Reaction Reporting Systems. Health Surveillance.

Introdução

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são uma causa frequente, nem sempre previsível, de morbidade e mortalidade¹⁻⁵. Diferentes métodos de monitoramento de RAMs na etapa de pós-comercialização têm sido utilizados em diversos estudos⁶⁻¹⁰. A notificação espontânea é, possivelmente, o método mais amplamente utilizado por vários sistemas governamentais de farmacovigilância^{11,12}, a exemplo do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) do Brasil¹³.

No âmbito do SINAF, o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, formulário-medicação que ocasionou danos à saúde (Notivisa-medicação) é um sistema informatizado *online* que recebe e armazena as notificações espontâneas de casos suspeitos e confirmados de RAMs. O Notivisa-medicação é gerenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – órgão nacional de regulação de medicamentos no Brasil – e constitui-se no principal repositório de dados sobre as RAMs do SINAF.

As RAMs notificadas no Notivisa-medicação passam por um processo de análise realizado por especialistas da Anvisa, objetivando obter informações adicionais para a investigação do caso e avaliação de causalidade nos termos propostos pelo método da Organização Mundial da Saúde (OMS)^{13,14}. Este consiste em atribuir a um medicamento específico, em uma escala de probabilidade qualitativa, a responsabilidade por reações adversas em um paciente¹³. O formulário do Notivisa-medicação, assim como de outros países, funciona como um filtro na coleta de informações para a qualificação do julgamento causal^{11,12}. Consiste, ainda, num componente da farmacogovernança, compreendida como as estruturas, instrumentos de políticas e autoridade institucional são gerenciados de modo a fortalecer a segurança dos pacientes e a proteção aos eventos adversos associados ao uso de medicamentos na sociedade¹⁵.

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente os formulários do Notivisa-medicação e de outros doze países latinoamericanos (Argentina, Bolívia, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Guatemala, México, Panamá, Peru, Uruguai e Venezuela) que, também, são membros efetivos do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS¹⁶.

Métodos

Realizou-se um estudo de avaliação em saúde em que as unidades de análise corresponderam aos formulários para a notificação de casos de suspeitas de RAMs do Notivisa-medicação, utilizado por profissionais da saúde, e, também, de outros doze países latinoamericanos. A coleta, processamento e análise dos dados e informações compreenderam o período entre novembro de 2015 e março de 2016.

Os dados do formulário eletrônico do Notivisa-medicação foram obtidos de uma simulação-teste realizada em 27 de novembro de 2015 por um dos autores (DMM), cujo número de notificação gerado automaticamente foi 201511004579. O propósito da simulação foi identificar as informações necessárias à notificação de um caso de uma reação adversa, cuja gravidade resultaria em hospitalização e óbito do paciente, envolvendo um medicamento suspeito e o uso de um medicamento concomitante. Visto tratar-se de caso hipotético utilizado à guisa deste estudo, após o término da notificação, esta foi informada à área responsável da Anvisa para a devida exclusão.

Os formulários dos demais países foram identificados nos *websites* dos órgãos governamentais encarregados das atividades de farmacovigilância da Argentina¹⁷, Bolívia¹⁸, Chile¹⁹, Colômbia²⁰, Costa Rica²¹, Cuba²², Guatemala²³, México²⁴, Panamá²⁵, Peru²⁶, Uruguai²⁷ e Venezuela²⁸. Foram escolhidos os países onde se fala espanhol e membros efetivos do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS¹⁶.

Inicialmente, fez-se uma caracterização descritiva dos procedimentos de notificação no Notivisa-medicamento e de seu formulário e da avaliação de causalidade em farmacovigilância conduzida na Anvisa. Nesta direção, foram utilizados documentos referentes aos procedimentos relacionados à notificação e investigação de RAMs^{6,13,29-31}, que foram recuperados por intermédio de buscas iterativas no *website* da Anvisa, e, também, valeu-se do conhecimento empírico de um dos autores (DMM), que atuou como técnico na área de farmacovigilância da Anvisa no período de 2005 a 2010.

A avaliação comparativa foi estabelecida em três etapas e realizadas por um médico (RSK) e um farmacêutico (DMM), com experiências em farmacoepidemiologia e farmacovigilância. Foi utilizado um elenco mínimo de 19 itens considerados essenciais na composição de um formulário de notificação de suspeita de RAMs, o qual foi baseado em estudo que procedeu uma análise comparativa de formulários de outros países¹¹ (Quadro 1).

----- Quadro 1-----

Cada item do formulário recebeu um ponto, perfazendo uma pontuação máxima de 19. Em itens que contivessem dois ou mais aspectos analisados, mas o formulário atendia apenas parcialmente, a pontuação foi dividida em valores iguais até o valor máximo de 1 ponto (Quadro 1).

Para caracterizar a presença de cada item avaliado, tentou-se ao máximo recuperar informações que atendessem aos quesitos definidos. Por exemplo, para o item “Diagnóstico clínico” foram consideradas variantes, como “Indicação terapêutica” e “Motivo da prescrição/indicação”. Em relação ao item “História relevante do paciente” foram pontuados os formulários que mencionavam itens, como “Patologia de base” e “Antecedentes clínicos importantes”.

Quadro 1. Itens considerados como essenciais em um formulário de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (Adaptado de Bandekar et al., 2010¹¹)

Itens essenciais	Informações mínimas requeridas/Definição	Pontos
Informações do paciente	Atributos individuais da pessoa que sofreu a reação adversa: sexo e idade.	1
Condição de gravidez	Algum item solicitando informação sobre gravidez.	1
Conhecimento prévio sobre alergia	Algum item solicitando informação sobre alergia.	1
Diagnóstico clínico	Alguma menção sobre diagnóstico do paciente.	1
História relevante do paciente	Fatos que possam estar relacionados com o problema de saúde ou o doente, como história médica pregressa, familiar, pessoal e social.	1
Informações da reação adversa	Caracterização da reação adversa, como sinais e sintomas apresentados pelo paciente e data de início da reação.	1
Consequência da reação adversa	Informações sobre o desfecho da reação adversa como óbito, motivou ou prolongou a hospitalização, anomalia congênita, efeito clinicamente significativo, etc.	1
Tratamento da reação adversa	Alguma menção sobre tratamento médico da reação adversa.	1
Evolução do paciente sobre a reação adversa	Desfecho final do paciente, como recuperado, cura com sequelas ou óbito.	1
Lista de medicamentos suspeitos	Possibilidade de registrar dados sobre um ou mais medicamentos suspeitos, excluindo os medicamentos concomitantes.	1
Dose e frequência do medicamento(s) suspeito(s)	Forma de uso do(s) medicamento(s) suspeito(s), ou seja, a quantidade e o número de vezes utilizado a cada dia.	1 ou 0,5
Data de início e término do medicamento(s) suspeito(s)	Tempo de uso do(s) medicamento(s) suspeito(s).	1 ou 0,5
Número do lote e data de validade do medicamento(s) suspeito(s)	Informações sobre o controle de qualidade do(s) medicamento(s) suspeito(s).	1 ou 0,5
Lista de medicamentos concomitantes	Possibilidade de registrar dados sobre um ou mais medicamentos concomitantes.	1
Ações adotadas	Conduta adotada em relação ao medicamento suspeito, como manutenção do uso, ajuste da dose ou substituição do medicamento.	1
Suspensão do uso do medicamento	Houve melhora clínica da reação adversa após a interrupção do uso do medicamento.	1
Reintrodução do medicamento suspeito	A reação adversa reapareceu após o medicamento suspeito ter sido novamente administrado ao paciente.	1
Causalidade	Estabelecimento de casualidade do par medicamento-reação adversa, independentemente do tipo de método utilizado.	1
Dados do notificador	Informações básicas, como nome, telefone e/ou e-mail.	1

Na segunda etapa, todas as variáveis de cada formulário, excluindo aquelas relacionadas à identificação do notificador, foram classificadas, quanto à razoabilidade em permitirem adequada avaliação de causalidade em farmacovigilância, compreendendo três categorias *ad hoc*: i) vital – as variáveis foram consideradas condição *sine qua non* para a avaliação de causalidade individual; ii) complementar – as variáveis têm alguma importância para a avaliação de causalidade ou são essenciais na composição de um formulário de notificação; e iii) adicional – as variáveis foram consideradas não essenciais na avaliação de causalidade, mas supostamente incluídas por alguma outra utilidade prevista e disponibilidade de tempo e recursos para sua obtenção. Nesta etapa, também, foi quantificado o total de campos necessários para preenchimento em cada um dos formulários.

As variáveis consideradas vitais e complementares dos formulários ainda foram classificadas em cinco critérios, segundo sua contribuição para a avaliação de causalidade: i) relação temporal; ii) plausibilidade biológica ou farmacológica da reação adversa; iii) plausibilidade biológica ou farmacológica do medicamento; iv) binômio suspensão-reintrodução do medicamento; e v) fator de explicação alternativo – possibilidade, em combinação ou isoladamente, de outra explicação para a reação adversa. A expressão “não se aplica” foi inserida nas variáveis que não se enquadraram em nenhum dos critérios.

Na última etapa, recorreu-se a análise de agrupamento hierárquico aglomerativo para identificar e separar os formulários similares em grupos diferentes, segundo a combinação de onze variáveis: a) total de pontos na composição dos itens considerados essenciais; b) total de campos a serem preenchidos nos formulários de cada país; c) total de variáveis consideradas vitais, complementares e adicionais; c) total de variáveis relacionadas com os critérios de avaliação de causalidade i, ii, iii, iv e v; e d) total de variáveis classificadas como “não se aplica”.

Um banco de dados foi organizado em planilha eletrônica (Microsoft Office Excel®). Três variáveis de preenchimento automático pelo Notivisa-medicação e relacionadas com a “identificação da notificação” foram excluídas de todas as análises. As análises foram realizadas no software R, versão 3.2.4 com o uso do pacote R commander³². O método de normalização linear foi utilizado para a padronização das variáveis em uma mesma escala, com intervalo de 0 a 1. A distância Euclidiana foi utilizada como medida de similaridade dos formulários e a agregação dos grupos diferentes foi realizada pelo método de Ward. A quantidade de agrupamentos foi definida automaticamente pelo pacote estatístico FactoMineR (*Factor analysis and data mining with R*)³³ a partir de um intervalo de agrupamento estabelecido como ótimo entre 3 e 8. O dendrograma foi a representação gráfica utilizada para interpretar os resultados da análise de agrupamento hierárquico aglomerativo.

Este estudo é parte do projeto de pesquisa aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob parecer nº 950.737/2015.

Resultados

Caracterização dos procedimentos necessários à notificação no Notivisa-medicação

Antes do acesso ao formulário eletrônico para notificação de suspeitas de RAMs, há uma etapa anterior, cuja lógica de organização no Notivisa se inicia pela suposta “causa” do problema a ser notificado, neste caso, o medicamento. Primeiramente, o Notivisa determina que o notificador identifique o produto-motivo da notificação a partir de uma lista de possibilidades oferecida à fonte notificadora, incluindo o medicamento. Logo em seguida, após a seleção da suposta causa (medicamento), há a necessidade de caracterização do “efeito” através da pergunta: “Houve danos à saúde?”. Escolhendo a opção “sim” o sistema

direciona para o preenchimento do formulário para notificação de suspeita de RAM, denotado, neste estudo de Notivisa-medicamento.

O formulário do sistema Notivisa-medicamento destinado ao profissional da saúde é composto por cinco domínios, totalizando 92 variáveis (excluindo as três referentes ao notificador). O último domínio, denominado de “Pendências”, destina-se à informação de variáveis que não foram finalizadas e que devem ser corrigidas ou preenchidas para proceder o envio da notificação ao Notivisa-medicamento. Os demais domínios em ordem que aparecem no formulário são: i) evento adverso; ii) medicamentos/empresa; iii) paciente ou usuário; e iv) outras informações (Tabela 1).

-----Tabela 1-----

O domínio “Medicamentos/Empresa” apresentou o maior número de variáveis (N= 39; 42,4%) no formulário. As variáveis em formato “Aberta” (campo de texto livre) predominaram em relação aos demais tipos (N=43; 46,7%) (Tabela 1).

Algumas variáveis em que o preenchimento é obrigatório, conta com uma opção “ignorada”. Já as variáveis de preenchimento denominado parcialmente obrigatório são aquelas em que, para um conjunto de variáveis o preenchimento é obrigatório, porém se enquadram em uma regra que não garante totalmente essa condição para algumas delas. Por exemplo, o preenchimento das variáveis “Data de nascimento”, “Idade no momento do evento” e “Grupo de idade” é obrigatório apenas para uma dessas variáveis, ou seja, a fonte notificadora decide qual das variáveis poderá ser preenchida.

Tabela 1. Caracterização do formulário eletrônico para notificação espontânea de suspeitas de reações adversas a medicamentos* (RAMs) do Notivisa-medicamento.

Domínio	Total de variáveis	Tipo de preenchimento da variável e nº de variáveis (n)	Tipo de variável e nº de variáveis (n)
Evento adverso	19	Obrigatório; n = 7 Parcialmente obrigatório; n = 2 Não obrigatório; n = 10	Aberta; n = 8 Categórica; n = 1 Formato de data; n = 4 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 5 Lista com opções de respostas: pode escolher mais de uma; n = 1 Aberta; n = 22
Medicamentos/ Empresa	39	Obrigatório; n = 4 Parcialmente obrigatório; n = 5 Não obrigatório; n = 30	Categórica; n = 6 Formato de data; n = 5 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 6 Aberta; n = 10
Paciente ou Usuário	21	Obrigatório; n = 11 Parcialmente obrigatório; n = 3 Não obrigatório; n = 7	Categórica; n = 7 Formato de data; n = 1 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 3 Aberta; n = 3
Outras informações	13	Obrigatório; n = 6 Não obrigatório; n = 7	Categórica; n = 6 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 1 Lista com opções de respostas: pode escolher mais de uma; n = 3
Total	92	Obrigatório; n = 28 Parcialmente obrigatório; n = 10 Não obrigatório; n = 54	Aberta; n = 43 Categórica; n = 20 Formato de data; n = 10 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 15 Lista com opções de respostas: pode escolher mais de uma; n = 4

*Originalmente o formulário descreve o termo evento adverso a medicamento, o qual inclui as RAMs

Descrição do processo de avaliação de causalidade

A partir da notificação, equipe de técnicos especialistas da Anvisa, geralmente composta por médicos e farmacêuticos, encarrega-se da avaliação de causalidade para cada par medicamento–reação adversa, visando determinar se há plausibilidade causal na relação entre o medicamento suspeito e a reação adversa notificada ou apenas houve uma coincidência temporal, sendo a reação adversa ocasionada por outra causa ou um conjunto

de causas que não necessariamente envolve o medicamento. Para tal, recebem treinamentos referentes ao processo de farmacovigilância e avaliação da causalidade. Ao final do julgamento causal, o especialista classifica cada par medicamento-reação adversa contido em uma notificação em uma das categorias qualitativas de avaliação da causalidade proposta pela OMS, as quais são: definida, provável, possível, improvável, condicional e não classificada.

Análise comparativa dos formulários dos países latinoamericanos

Na análise comparativa dos países estudados, o formulário da Venezuela obteve a maior pontuação (18 pontos), enquanto que o congênere da Guatemala alcançou a menor pontuação, registrando 8,5 pontos. Considerando os formulários dos 13 países, a mediana foi igual a 16 pontos e o formulário do Brasil alcançou 15 pontos (Tabela 2).

-----Tabela 2-----

Todos os formulários estudados solicitaram informações sobre o paciente (idade e sexo), sobre reação adversa, evolução do paciente, lista de medicamentos suspeitos, dose e frequência, data de início e término de uso do medicamento(s) suspeito(s) e dados do notificador, totalizando sete dos 19 itens que foram considerados essenciais.

Apenas os formulários dos sistemas de farmacovigilância da Bolívia e Uruguai solicitaram, em um item à parte, informações sobre gravidez e lactação. A informação sobre “Conhecimento prévio de alguma alergia”, na maioria dos formulários que contemplou este item, foi pedida juntamente com outros dados. A exceção ocorreu para o instrumento da Bolívia que deu destaque a este item com duas indagações feitas de forma isolada: a) antecedentes de alergia em geral; e b) antecedentes de alergia a medicamentos.

Tabela 2. Itens considerados essenciais na notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos em formulários de países latinoamericanos.

Itens essenciais	Brasil	Argentina	Bolívia	Chile	Colômbia	Costa Rica	Cuba	Guatemala	México	Panamá	Peru	Uruguai	Venezuela
Informações do paciente	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Conhecimento prévio sobre alergia	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Condição de gravidez	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Diagnóstico clínico	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
História relevante do paciente	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1
Informações da reação adversa	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Consequência da reação adversa	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1
Tratamento da reação adversa	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
Evolução do paciente sobre a reação adversa	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lista de medicamentos suspeitos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Dose e frequência do medicamento(s) suspeito(s)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Data de início e término do medicamento(s) suspeito(s)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Número do lote e data de validade do medicamento(s) suspeito(s)	1	1	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	1	0	0,5	1	1
Lista de medicamentos concomitantes	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1
Ações adotadas	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1
Suspensão do uso do medicamento	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1
Reintrodução do medicamento suspeito	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1
Causalidade	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Dados do notificador	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total	15	16	15,5	16,5	16	10,5	14,5	8,5	16	16	10,5	16	18

O requisito de preenchimento de informação referente ao diagnóstico clínico foi verificado em dez países como “Motivo da prescrição/indicação”. O formulário da Argentina solicita “Diagnóstico presuntivo”. O brasileiro requer a “Indicação terapêutica”. Não foi identificada nenhuma menção esclarecedora a este item no instrumento da Bolívia. Outro item que apresentou heterogeneidade nos formulários dos países foi “História relevante do paciente”, sendo comuns as expressões, como “Patologia de base”, “Antecedentes importantes/relevantes” e “História clínica”.

Os formulários da Costa Rica e Guatemala não explicitaram de forma clara o pedido de informações sobre uso de medicamentos concomitantes. Bolívia, Chile, Costa Rica, Cuba, Guatemala e Peru solicitaram informações apenas do número de lote do medicamento em investigação, levando a receber, cada um deles, 0,5 pontos (Tabela 2). O item “Ações adotadas decorrentes da reação adversa” consta em seis formulários no formato de perguntas e junto dos itens relacionados ao binômio suspensão-reintrodução do medicamento. Os instrumentos da Bolívia e da Colômbia foram os únicos que pediram uma classificação de causalidade para a notificação com o uso das categorias da OMS (Tabela 2).

A mediana no número de campos para preenchimento no formulário de cada país foi de 41, variando de 26 (Guatemala) a 95 (Brasil). O número de campos destinados à identificação da fonte notificadora variou de 2 (Cuba e México) até 8 (Argentina e Chile), com mediana igual a 4.

A Tabela 3 apresenta uma caracterização dos formulários de notificação dos países. Em todos, a categoria “Vital” obteve o maior número de campos a serem preenchidos, sendo que o formulário panamenho registrou o maior percentual (86,7%) e o brasileiro, o menor (47,8%). Em relação as variáveis definidas como vitais e complementares, a maior parte contribuiu na avaliação de causalidade em farmacovigilância, como fator de explicação alternativo em todos os formulários analisados, variando de 38,1% (Costa Rica) a 64,6% (Bolívia) (Tabela 3).

-----Tabela 3-----

Tabela 3. Caracterização dos formulários de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos dos países latinoamericanos.

País	Categorias de avaliação de causalidade				Critérios que contribuem para avaliação de causalidade					
	Vital (%)	Complementar (%)	Adicional (%)	Total	i (%)	ii (%)	iii (%)	iv (%)	v (%)	vi (%)
Brasil	44 (47,8)	19 (20,7)	29 (31,5)	92	12 (19,1)	4 (6,3)	3 (4,8)	5 (7,9)	29 (46,0)	10 (15,9)
Argentina	17 (65,4)	5 (19,2)	4 (15,4)	26	4 (18,2)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (9,1)	10 (45,5)	3 (13,6)
Bolívia	39 (66,1)	9 (15,3)	11 (18,6)	59	8 (16,6)	2 (4,2)	1 (2,1)	1 (2,1)	31 (64,6)	5 (10,4)
Chile	31 (79,5)	5 (12,8)	3 (7,7)	39	6 (16,6)	1 (2,8)	2 (5,5)	4 (11,1)	16 (44,4)	9 (25,0)
Colômbia	27 (61,4)	5 (11,4)	12 (27,2)	44	4 (12,5)	2 (6,3)	2 (6,3)	6 (18,7)	13 (40,6)	5 (15,6)
Costa Rica	16 (66,7)	5 (20,8)	3 (12,5)	24	4 (19,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	3 (14,3)	8 (38,1)	4 (19,0)
Cuba	18 (60,0)	8 (26,7)	4 (13,3)	30	4 (15,4)	1 (3,8)	1 (3,8)	4 (15,4)	10 (38,5)	6 (23,1)
Guatemala	12 (60,0)	6 (30,0)	2 (10,0)	30	4 (22,2)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	8 (44,4)	4 (22,2)
México	28 (71,8)	5 (12,8)	6 (15,4)	39	5 (15,1)	1 (3,0)	2 (6,2)	8 (24,0)	15 (45,5)	2 (6,2)
Panamá	26 (86,7)	3 (10,0)	1 (3,3)	30	6 (20,7)	1 (3,4)	1 (3,4)	6 (20,7)	13 (44,8)	2 (7,0)
Peru	19 (73,1)	5 (19,2)	2 (7,7)	26	6 (25,0)	1 (4,2)	1 (4,2)	0 (0,0)	13 (54,1)	3 (12,5)
Uruguai	25 (62,5)	6 (15,0)	9 (22,5)	40	6 (19,3)	1 (3,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	18 (58,1)	5 (16,1)
Venezuela	24 (61,5)	9 (23,1)	6 (15,4)	39	6 (18,2)	1 (3,0)	3 (9,1)	2 (6,1)	16 (48,5)	6 (18,2)

i) relação temporal; ii) plausibilidade biológica ou farmacológica da reação adversa; iii) plausibilidade biológica ou farmacológica do medicamento; iv) binômio suspensão-reintrodução do medicamento; v) fator de explicação alternativo; e vi) não se aplica.

A partir do agrupamento hierárquico representado pelo dendrograma (Figura 1) é possível observar que os formulários mais similares entre si são o da Costa Rica e Guatemala, seguido do Peru (agrupamento 4), pois apresentaram uma altura mais próxima de zero. Todos os formulários ficaram a uma altura inferior a 2, à exceção do instrumento do Brasil (agrupamento 1) que se apresentou como o mais dissimilar, registrando uma altura de aproximadamente 3,5 (Figura 1).

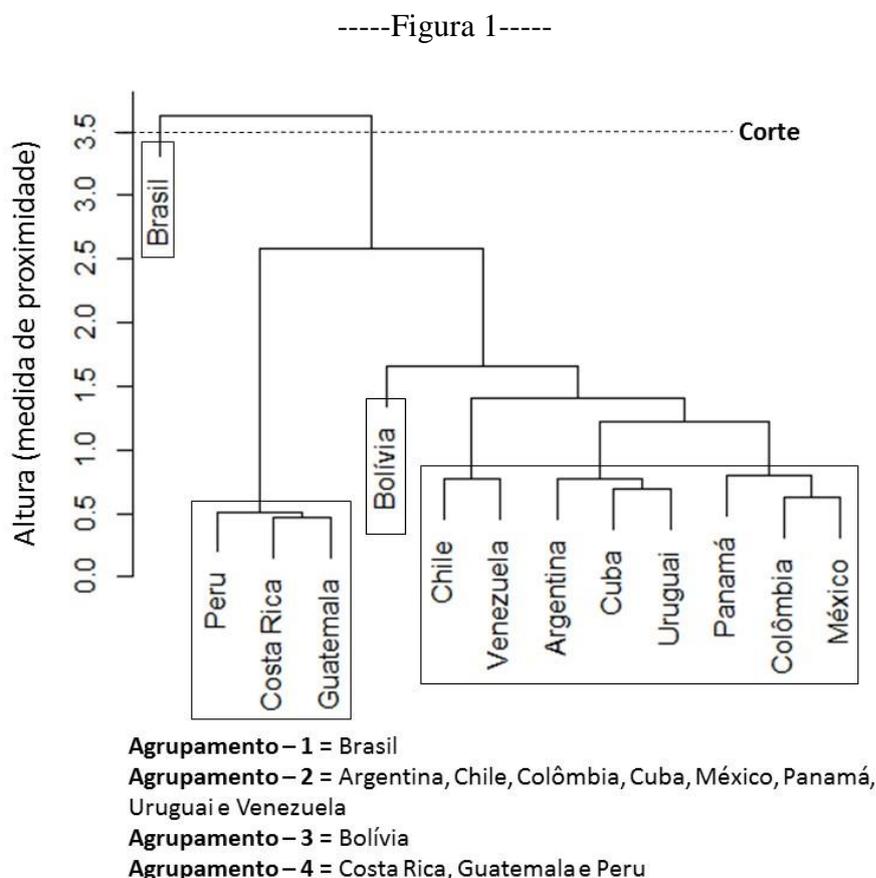


Figura 1. Dendrograma dos formulários de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos dos países latinoamericanos.

Discussão

Este estudo avaliou comparativamente o formulário do Notivisa-medicamento e de outros doze países latinoamericanos como um instrumento de coleta de informações para monitoramento e avaliação em farmacovigilância. Os formulários dos países estudados

variaram em relação aos itens considerados essenciais para uma adequada notificação de suspeitas de RAMs, quantidade de campos a serem preenchidos e categorias e critérios importantes para uma apropriada avaliação de causalidade. Especificamente em relação aos itens considerados essenciais, essa heterogeneidade, também, foi verificada em estudo publicado por Bandekar, Anwikar e Kshirsagar (2010) que analisou 10 países diferentes dos que foram avaliados neste estudo¹¹.

A diversidade das características dos formulários foi constatada no dendrograma que apresentou dois agrupamentos formados cada um por um único país. Apesar disso, observou-se uma similaridade de dois agrupamentos, envolvendo, oito países (agrupamento 2) e três países (agrupamento 4). O agrupamento 2 que obteve o maior número de formulários similares está relacionado principalmente com as variáveis, total de pontos na composição dos itens considerados essenciais e total de variáveis relacionadas com os critérios de avaliação de causalidade iii e iv. As demais variáveis estão relacionadas basicamente com o agrupamento 1. O agrupamento 4 registrou os piores valores produzidos para todas as variáveis estudadas (dados não mostrados).

Singh e Bhatt (2012) propuseram um formulário genérico para notificação de RAMs com 58 variáveis, incluído cinco sobre dados da fonte notificadora¹². O formulário do Brasil, entre todos os países estudados, foi o que apresentou o maior número de campos para preenchimento, ultrapassando em 63,8% o montante das variáveis proposto pelo formulário de Singh e Bhatt. Algumas das variáveis de importância para a avaliação de causalidade que constavam explicitamente no formulário genérico e não no formulário do Brasil foram: alergia, gravidez, hábitos, como consumo de álcool e tabaco, disfunção hepática/renal e data de recuperação do paciente¹².

Constatou-se explicitamente a solicitação das informações referentes à alergia e gravidez apenas nos formulários de sete e seis países latinoamericanos, respectivamente, quesitos relevantes para a segurança de uso e avaliação de causalidade¹¹.

Apenas o formulário da Bolívia não solicitou informações sobre o diagnóstico clínico do paciente. Algumas RAMs apresentam um padrão clínico clássico de sinais e sintomas que podem diferenciar de certas enfermidades. Por exemplo, as reações adversas designadas como necrose epidérmica tóxica e aplasia de medula óssea são entidades distintas que normalmente são reconhecidas como RAMs pelo médico³⁴. Esta determinação causal definida pelo médico facilita o processo de avaliação de causalidade em farmacovigilância. A ausência de itens essenciais no formulário de notificação pode comprometer a avaliação de causalidade individual, gerando sinais de segurança equivocados.

A dificuldade na separação entre RAM e doença de base (ou outra condição fisiológica e psicossocial) para a qual o medicamento foi prescrito favorece a presença de fatores de confundimento (ou outras explicações alternativas) na avaliação de causalidade³⁵. A título exemplificativo, um episódio hipotensivo grave e abrupto antes do desenvolvimento de insuficiência hepática aguda pode ser o fator causador ao invés do medicamento utilizado pelo paciente³⁶. Essa questão reforça a importância da necessidade de informação sobre o diagnóstico médico, bem como sobre histórias clínicas e psicossociais pregressas do paciente nos formulários.

Se um medicamento foi administrado antes do início de uma reação adversa essa sequência temporal é suficiente para que uma fonte notificadora suspeite de uma relação causal, procedendo, assim, o registro da notificação nos sistemas de farmacovigilância de cada país. Os formulários estudados apresentam diversas variáveis que contemplam esse aspecto importante para a avaliação de causalidade, como datas de início e término da reação adversa e de uso do medicamento suspeito. O momento do surgimento da RAM após o início do uso do

medicamento pode fornecer pistas sobre o possível mecanismo clínico-patológico (por exemplo, curta latência: anafilaxia; longa latência: cirrose)³⁶. No entanto, muitas das notificações registradas nos sistemas de farmacovigilância representam apenas uma associação puramente temporal³⁷, não envolvendo necessariamente o medicamento administrado como a causa do problema notificado.

Todos os países contemplaram informações referentes à dose administrada e frequência de uso, itens essenciais para avaliação de causalidade quanto à dose e/ou frequência inapropriadas do medicamento, diferenciando-a de errônea interpretação como RAM e sim como erro de medicação¹¹. Todos os países estudados contemplaram esse item em seus formulários.

A informação sobre a data de validade do medicamento foi constatada no formulário de seis países, aspecto essencial para adequada identificação do medicamento suspeito³⁸, pode ser considerada também um fator de explicação alternativo para a ocorrência de inefetividade terapêutica e não de reação adversa.

O peso e altura do paciente são duas variáveis importantes na avaliação de causalidade de uma RAM, pois ambas são utilizadas para calcular o índice de massa corporal e área da superfície do corpo. Tais medidas ajudam na determinação da dosagem apropriada de um medicamento, especialmente naqueles com baixo índice terapêutico¹², e, conseqüentemente na distinção entre reação adversa e intoxicação medicamentosa. Ambas variáveis se fizeram presentes nos formulários do Brasil, Bolívia, Chile, Colômbia, México, Panamá e Venezuela e foram classificadas como vitais na avaliação de causalidade em farmacovigilância.

Outra variável especial é a raça/cor/etnia, que em algumas situações é considerada como fator de risco para o aparecimento de RAMs¹². Esta variável foi verificada apenas nos formulários da Brasil, Chile e Colômbia. Igualmente importante foi a constatação da ausência de itens essenciais nos formulários de alguns países, envolvendo potenciais fatores alternativos

de explicação, como consumo de álcool e tabaco, condição que impede a exclusão desses fatores do processo de análise e interpretação do julgamento causal.

Um importante fator de explicação alternativo presente na investigação de causalidade é o uso concomitante de medicamentos. No caso do efeito dos antipsicóticos de segunda geração no ganho de peso, por exemplo, a utilização de um outro fármaco para perda de peso poderá obscurecer ou confundir o julgamento causal³⁹. Ademais, o aparecimento da reação adversa pode ter sido uma consequência de interação medicamentosa entre medicamento suspeito e congêneres em uso concomitante. Informações sobre o uso de medicamentos concomitantes foram identificadas em formulário de 11 países latinoamericanos. O formulário do Brasil solicita a fonte notificadora a indicar ainda se houve alguma suspeita de interação medicamentosa, assim como, o da Venezuela.

Alguns dos itens essenciais na avaliação de causalidade em farmacovigilância incluem informações sobre suspensão e reintrodução do medicamento suspeito¹¹. Se a reação adversa é resolvida com a retirada do fármaco e ocorre novamente com a reintrodução, então, o binômio suspensão-reintrodução é considerado como positivo e caracterizado como forte evidência de envolvimento do medicamento com a reação adversa³⁶. Exemplo disso, foi o sinal de segurança gerado a partir das notificações de uma série de casos de pacientes com arritmias graves após uso de cisaprida que incluiu evidências de reicidiva com a reintrodução do fármaco⁴⁰. Essas informações não foram solicitadas nos formulários da Bolívia, Guatemala e Peru. No entanto, devido a questões éticas e legais, dados sobre a reintrodução do medicamento podem não estar disponíveis para registro no formulário. Ademais, mesmo em determinados contextos de avaliação do benefício-risco para as RAMs mais conhecidas e graves, a reintrodução do fármaco não deve ser, intencionalmente, realizada³⁶.

As fontes notificadoras dos formulários de nove países são solicitadas a indicar a consequência da reação adversa para o paciente, em termos de gravidade do problema (por

exemplo, motivou hospitalização, anomalia congênita e óbito). Algum grau de viés de classificação é inerente à distinção de reação caracterizada como grave e não grave. Por exemplo, as notificações de reação no local da injeção, geralmente, não são de grande importância clínica, mas podem ser classificadas como grave se resultarem em uma hospitalização ainda que breve. Inversamente, alguns relatos de eventos que são clinicamente importantes, tais como a paralisia de Bell, podem não ser classificados como graves, porque não resultaram em uma internação hospitalar³⁷.

Os instrumentos de notificação da Bolívia e Colômbia solicitam às fontes notificadoras uma classificação de causalidade global para a notificação. Para os autores deste estudo a avaliação de causalidade deve ser feita para cada par medicamento suspeito-reação adversa, cuja imputação de causalidade deve considerar ao menos todas as informações disponíveis no formulário. Ambos os países adotaram o método de avaliação de causalidade proposto pela OMS¹⁴ e, especificamente, o formulário do sistema colombiano de farmacovigilância apresenta um campo a mais, do tipo texto livre, para a “justificação da análise de acordo a causalidade”.

A OMS sustenta que um modelo único de formulário corre o risco de ficar aquém ou “demasiado ambicioso”, dependendo das circunstâncias e necessidades de cada país⁴¹. Uma possível solução para permitir uma maior flexibilidade em vários contextos seria desenvolver um sistema hierárquico, prevendo modelo mínimo de informação seguido de outros níveis de modelos intermediários e mais completos⁴¹.

O julgamento causal em farmacovigilância é um processo complexo, difícil e bastante desafiador. Envolve a inclusão ou exclusão, de forma combinada ou isoladamente, de explicações alternativas/fatores de confundimento e a caracterização da presença de potenciais vieses que influenciam a validade de estudos sobre causalidade em farmacoepidemiologia⁴². A maioria das variáveis vitais e complementares nos formulários estudados contribuíram como fatores de explicação alternativos, o que demonstra uma preocupação com esse tipo de erro na

avaliação de causalidade feitas por técnicos dos órgãos encarregados das atividades de farmacovigilância em cada país.

A principal limitação deste estudo está relacionada à possibilidade de viés de seleção dos formulários dos diferentes países, pois a obtenção deles, à exceção do brasileiro, ocorreu por meio de *websites* oficiais dos governos que poderiam estar desatualizados. Além disso, pode haver discrepância entre os processos de notificação, registro, análise, interpretação e avaliação de causalidade e a correspondência dos mesmos nos formulários utilizados. A pontuação obtida para cada formulário pode estar subestimada, uma vez que os autores se debruçaram em analisar apenas os itens que estavam explicitamente referidos no instrumento de notificação. Os autores não checaram as instruções de preenchimento dos formulários.

Outra limitação foi assumir que todos os formulários analisados são utilizados por profissionais da saúde. Esta questão não pode ser totalmente esclarecida nos formulários da Bolívia, Colômbia, Costa Rica, Guatemala e Uruguai, muito embora, não há nenhuma informação que menciona o impedimento de uso por parte dos profissionais da saúde.

Observou-se, também, que alguns formulários não são dedicados exclusivamente à notificação de suspeitas de RAMs, como é o caso do Brasil, Costa Rica, Guatemala e Venezuela que aceitam a notificação de outro tipo de evento adverso, por exemplo, inefetividade terapêutica. Esta estratégia poderá comprometer a coleta, análise e interpretação dos dados de um ou do outro evento a ser notificado. Isto, talvez, explique o excesso de dados encontrados, particularmente, no formulário do Brasil. O excesso de dados e informações solicitados pelo formulário do Brasil podem dificultar a avaliação de causalidade individual e, também, limitar o desempenho do SINAF, no que tange aos seus atributos oportunidade, simplicidade e aceitabilidade^{43,44}.

Os achados do presente estudo permitem sugerir diferenças entre os formulários em relação a aspectos considerados como essenciais e vitais em farmacovigilância, sobretudo

quanto a informações necessárias para o processo de caracterização da causalidade medicamento-reação adversa. Podem ser úteis no processo contínuo e sistemático de aperfeiçoamento dos sistemas de informação em farmacovigilância, permitindo – dessa maneira – que futuros estudos procedam não apenas em avaliações comparativas mais aprofundadas como também estudos avaliando a qualidade dos dados e dos sistemas nacionais de farmacovigilância. Tais sistemas de informação pertencem aos mecanismos de comunicação entre os diferentes atores envolvidos no uso seguro de medicamentos compondo, dessa maneira, a estrutura de farmacogovernança dos países¹⁵. Nesta direção, é possível presumir que os formulários avaliados representem de alguma maneira, ainda que sinteticamente, a intencionalidade dos processos de trabalho praticados pelos órgãos de farmacovigilância implicados na investigação das reações e, conseqüentemente, o estabelecimento de inferências de causalidade.

Referências

1. Souza TT de. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos: revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. Universidade Federal do Paraná; 2013.
2. Kongkaew C, Noyce P, Ashcroft D. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017–25.
3. Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC De, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Cien Saude Colet*. 2012;17(1):61–70.
4. 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;7:9.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *J Am Med Assoc*. 1998;279(15):1200.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010. p. 1–156. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e687bc0047457e328a38de3fbc4c6735/Guias+de+Farmacovigilância+Detentores+Registro+Medicamento.pdf?MOD=AJPERES>

7. Carnovale C, Brusadelli T, Zuccotti G, Beretta S, Sullo MG, Capuano A, et al. The importance of monitoring adverse drug reactions in pediatric patients: the results of a national surveillance program in Italy. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Sep;13(S1):1–8.
8. Venulet J, ten Ham M. Methods for monitoring and documenting adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(3):112–29.
9. Sahu RK, Yadav R, Prasad P, Roy A, Chandrakar S. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance. *Springerplus.* 2014;3(1):695.
10. Martins ACM. Eventos adversos a medicamentos: bancos de dados administrativos de pacientes hospitalizados e registro de óbitos como fonte de informação. Escola Nacional de Saúde Pública; 2015.
11. Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov;19(11):1181–5.
12. Singh A, Bhatt P. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(3):228.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. Brasília; 2008.
14. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre. 2005. p. 2–7.
15. Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *J Pharm Policy Pract. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice;* 2016;9(1):3.
16. World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 16]. Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>
17. Administración Nacional de Medicamentos A y TM. Sistema Nacional de Farmacovigilancia - Comunicación de Eventos Adversos de Medicamentos [Internet]. [cited 2015 Dec 28]. Available from: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html
18. Ministerio de la Salud y Deportes de Bolivia. Sistema Nacional de Farmacovigilancia [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://unimed.minsalud.gob.bo/fvigilancia/snfv.htm#>
19. Ministerio de la Salud de Chile. Formulario de Notificación de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/notificacion_ram
20. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos - FOREAM [Internet]. [cited 2015 Dec

- 30]. Available from:
https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=753:reporte-de-reacciones-adversas&catid=191:farmacovigilancia&Itemid=335
21. Ministerio de la Salud de Costa Rica. Formulario: Notificación de sospecha de reacción adversa a un medicamento (Tarjeta Amarilla) [Internet]. 2013 [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/formularios-de-notificacion-rams>
 22. Centro Estatal para el Control de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos. Modelo Reporte de RAM Profesionales Sanitarios [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://www.cecmeced.cu/farmacovigilancia/profesionales>
 23. Governo de la Republica de Guatemala. Boleta de notificación espontanea de sospecha de reacción adversa y problemas relacionados con medicamentos y Biológicos [Internet]. [cited 2016 Mar 17]. Available from: <http://www.mspas.gob.gt/index.php/en/servicios-de-farmacovigilancia.html>
 24. Secretaría de Salud de Mexico. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Formato-para-el-informe-de-sospechas-de-reacciones-adversas-de-los-medicamentos.aspx>
 25. Governo de la Republica de Panamá. Formulario de Notificación por Sospecha de Reacciones Adversas [Internet]. [cited 2016 Mar 17]. Available from: <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/centro-nacional-de-farmacovigilancia>
 26. Ministerio de la Salud de Peru. Reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 30]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/upload/uploaded/pdf/FORMATO_REPORTE_PROF.PDF
 27. Ministerio de la Salud Publica de Uruguay. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: http://www2.msp.gub.uy/uc_3831_1.html
 28. Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela. Sistema de Reporte de Reacciones Adversas o Eventos Adversos a Medicamentos [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>
 29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notivisa - Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília: Anvisa; [cited 2015 Dec 2]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>
 30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do Usuário Versão 7 NOTIVISA - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Módulo de Notificação. Brasília; 2008.
 31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância no Brasil. Brasília;
 32. Fox AJ, Boye T, Calza S, Chang A, Grosjean P, Heiberger R, et al. Package “ Rcmdr .” 2009. p. 1–44.

33. Husson AF, Josse J, Le S, Mazet J, Husson MF. Package “ FactoMineR .” 2016. p. 1–96.
34. Ferner RE. Causality Assessment in an Evolving Pharmacovigilance Landscape. In: Organization WH, editor. Determining causality case by case. Uppsala: World Health Organization; 2012. p. 7.
35. Ehrenstein V, Sørensen HT, Bakketeig LS, Pedersen L. Medical databases in studies of drug teratogenicity: Methodological issues. *Clin Epidemiol.* 2010;2:37–43.
36. Graham DJ, Ahmad SR, Piazza-Hepp T. Spontaneous Reporting – United States. In: Mann RD, Andrews E, editors. *Pharmacovigilance.* 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2007. p. 237–47.
37. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM, et al. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:287–94.
38. Getz KA, Stergiopoulos S, Kaitin KI. Evaluating the Completeness and Accuracy of MedWatch Data. *Am J Ther.* 2014;21(6):442–6.
39. Said Q. Outras questões metodológicas. In: Yang Y, West-Strum D, editors. *Compreendendo a farmacoepidemiologia.* Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 105–20.
40. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. *Int J Risk Saf Med.* 2012;24:41–54.
41. World Health Organization. Preliminary Version of Minimal Information Model for Patient Safety. Geneva; 2014.
42. Torre C, Martins A. Overview of Pharmacoepidemiological Databases in the Assessment of Medicines Under Real-Life Conditions, *Epidemiology.* In: Lunet N, editor. *Current Perspectives on Research and Practice* [Internet]. Rijeka: InTech; 2012. p. 131–54. Available from: <http://www.intechopen.com/books/epidemiology-current-perspectives-on-research-and-practice/overview-ofpharmacoepidemiological-databases-in-the-assessment-of-medicines-under-real-life-conditi>.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. Vol. 50, *MMWR.* 2001. p. 1–35.
44. European Centre for Disease Prevention and Control. Data quality monitoring and surveillance system evaluation. Stockholm: ECDPC; 2014. p. 100.

ARTIGO 4

Avaliação do desempenho do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: uma ferramenta do sistema de farmacovigilância do Brasil

Performance Issues of the Brazilian Notification System for Health Surveillance: A Tool in the Brazil's Pharmacovigilance System

Daniel Marques Mota^{1,2}, Álvaro Vigo¹ e Ricardo de Souza Kuchenbecker¹

¹Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Autor correspondente: Daniel Marques Mota. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos, 2.400 – 2º andar. Cep. 90.035-003 – Porto Alegre/Rio Grande do Sul. Email: dmarques2003@yahoo.com.br

Artigo a ser submetido à revista brasileira Ciência & Saúde Coletiva.

Resumo: Avaliar o desempenho do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, formulário medicamento que ocasionou danos à saúde (Notivisa-medicamento) a partir de atributos previamente selecionados. Realizou-se um estudo de avaliação em saúde de corte transversal e retrospectivo, entre 2008 e 2013, que empregou 10 atributos previstos em diretrizes para avaliação de sistemas de vigilância da saúde pública. No período estudado, 63.512 registros foram identificados no Notivisa-medicamento, sendo a maioria classificados como graves (60,5%). O desempenho do Notivisa-medicamento foi considerado satisfatório para três atributos (flexibilidade, validade e erro preditivo positivo) e deficitário para a maioria deles (simplicidade, aceitabilidade, representatividade, completude, consistência, oportunidade e clareza metodológica). É necessário e urgente discutir e implementar maneiras de como reverter essa situação, com vistas a fornecer informações completas, oportunas e confiáveis para diferentes segmentos da sociedade brasileira, sobretudo os gestores de vigilância sanitária.

Palavras-chaves: Avaliação em saúde. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Farmacovigilância. Sistemas de informação em Saúde. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos.

Abstract: To assess the performance of Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Brazilian Notification System for Health Surveillance), a form that details the medication that caused health problems (Notivisa/medication) from previously selected attributes. A cross-sectional, retrospective health evaluation study was carried out between 2008 and 2013 using 10 attributes established in guidelines to assess the public health surveillance systems. In the investigated period, 63,512 records were identified in Notivisa/medication, most of them considered severe (60.5%). The performance of Notivisa/medication was considered satisfactory regarding three attributes (flexibility, validity and positive predictive error) and deficient for most of them (simplicity, acceptability, representability, integrality, consistency, opportunity and methodological clarity). Discussion on ways to change that situation are necessary and urgent, in order to provide complete, timely and reliable information for different segments of the Brazilian communities – particularly health surveillance managers.

Keywords: Health evaluation. Drug-related side effects and adverse reactions. Pharmacovigilance. Health Information Systems. Adverse Drug Reaction Reporting Systems.

Introdução

A produção de informações sobre a ocorrência e consequências de eventos adversos a medicamentos (EAMs) tem um importante papel na redução desses agravos e na formulação de políticas e gestão do risco em vigilância sanitária, pressupondo mecanismos de avaliação criteriosa e sistemática dos sistemas de farmacovigilância^{1,2}.

Diretrizes internacionais recomendam a avaliação do desempenho de sistemas de vigilância da saúde pública a partir de atributos como simplicidade, aceitabilidade, representatividade, oportunidade e qualidade dos dados³⁻⁵. Alguns estudos têm utilizado um ou mais critérios para avaliação de um determinado atributo, como a qualidade dos dados dos sistemas de informação em saúde⁶⁻⁹ ou analisado dois ou mais atributos para avaliação de sistemas de vigilância¹⁰⁻¹².

Diversas abordagens metodológicas têm caracterizado os estudos que avaliam os sistemas de vigilância de saúde pública^{8,13,14}, em particular, os sistemas de farmacovigilância de países¹⁵⁻¹⁷ que dependem, entre outros aspectos, do objetivo do estudo, agravo sob vigilância e disponibilidade e acesso às fontes de dados^{8,13,14}. A falta de padronização com respeito ao melhor enfoque metodológico tem sido apontada em revisões sistemáticas, muito embora, prevaleçam os atributos propostos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos^{13,14}.

Muitos estudos têm priorizado os sistemas de vigilância epidemiológica de doenças infectocontagiosas em comparação aos sistemas de vigilância de produtos para a saúde¹³. Nesta direção, no Brasil, a avaliação dos sistemas de vigilância de eventos adversos de produtos sob vigilância sanitária não tem sido conduzida regularmente por órgãos governamentais, é ainda mais escassa comparada aos sistemas de vigilância epidemiológica, provém de iniciativas isoladas^{11,18,19} e carece de diretrizes específicas que estimulem e orientem tal tipo de prática nas diferentes esferas governamentais.

O Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) é um sistema informatizado em plataforma *web*, gerenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e utilizado por segmentos da sociedade brasileira para a notificação de eventos adversos supostamente associados ao uso de produtos sob vigilância sanitária. Cada grupo de produtos conta com um formulário padronizado integrado ao Notivisa. O formulário de medicamentos que ocasionou danos à saúde, doravante denominado de Notivisa-medicamento, é o principal repositório de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) do Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho do Notivisa-medicamento.

Método

Foi conduzido um estudo de avaliação em saúde de corte transversal e retrospectivo, entre 2008 e 2013. Empregaram-se os atributos referidos em diretrizes internacionais^{3,4} e estudo de revisão da literatura⁸ (Quadro 1). A escolha dos atributos, critérios de avaliação e valores de referência foram baseados na disponibilidade, acesso e facilidade no manuseio de fontes de informações. Alguns valores de referência foram definidos pelos autores, no caso de não identificação de fontes de dados.

-----Quadro 1-----

Os atributos simplicidade e aceitabilidade foram avaliados quantitativamente e o valor de referência foi baseado em estudo científico que sugeriu um total de 58 variáveis para compor um formulário para notificação de reações adversas a medicamentos²⁰. O Notivisa-medicamento seria considerado complexo e com baixa aceitabilidade se a quantidade de variáveis no formulário for igual ou superior a 60 variáveis.

Para o atributo representatividade, considerou-se razoavelmente aceitável a diferença de até três valores para mais ou para menos no conjunto de variáveis utilizadas para comparar os dados do Notivisa-medicamento com os dados do Censo brasileiro de 2010. Em relação ao segundo critério de avaliação, considerou-se satisfatória a representatividade de 100% das

Unidades da Federação e das capitais brasileiras na base de dados do Notivisa-medicamento relacionada ao período de 2008 a 2013.

Quadro 1. Atributos utilizados na avaliação de desempenho do Notivisa-medicamento, segundo critérios pré-definidos.

Atributo	Definição	Crítérios de avaliação
Simplicidade	Facilidade em realizar a notificação de eventos adversos a medicamentos no Notivisa-medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> Quantidade de variáveis no formulário para notificação.
Aceitabilidade	Disposição de pessoas e organizações em notificar no Notivisa-medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> Quantidade de variáveis no formulário para notificação.
Flexibilidade	Adaptação do Notivisa-medicamento às necessidades de novas informações.	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão das notificações sobre erros de medicação e ao menos dois ou mais medicamentos suspeitos.
Representatividade	Capacidade do Notivisa-medicamento conter notificações que sejam originárias dos 26 estados, do Distrito Federal e capitais brasileiras, sendo, portanto, representativo da população, estados e capitais do país.	<ul style="list-style-type: none"> Análise comparativa dos dados do Notivisa-medicamento com os dados da população brasileira, segundo sexo e idade. Quantidade de estados e capitais brasileiras estão representados por notificações constantes no Notivisa-medicamento.
Compleitude	Refere-se aos campos não deixados em branco e não preenchidos com a opção “ignorada” ou outro código que indicasse ausência de dados em uma variável.	<ul style="list-style-type: none"> Percentual de notificações com campos preenchidos para cada variável.
Validade	Refere-se aos campos com preenchimento válidos em uma variável, segundo regras pré-estabelecidas.	<ul style="list-style-type: none"> Percentual de notificações com campos preenchidos corretamente.
Consistência	Refere-se a pelo menos duas variáveis relacionadas no Notivisa-medicamento que possuem valores coerentes e não contraditórios.	<ul style="list-style-type: none"> Percentual de coerência entre duas variáveis do Notivisa-medicamento.
Erro preditivo positivo	Refere-se aos diferentes tipos de notificações que não devem constar no Notivisa-medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> Percentual de notificações que não devem constar no Notivisa-medicamento.
Oportunidade	Reflete a agilidade do Notivisa-medicamento em cumprir com etapas do processo de vigilância em tempos oportunos definidos.	Diferenças, em dias, entre as datas (Dd): <ul style="list-style-type: none"> Recebimento da notificação – início do evento (Dd1 – mede a agilidade da fonte notificadora em notificar); Notificação no Notivisa-medicamento – recebimento da notificação (Dd2 – mede a agilidade da fonte notificadora em concluir uma notificação); e Avaliação na Anvisa – notificação no Notivisa-medicamento (Dd3 – mede a agilidade da Anvisa em avaliar uma notificação).
Clareza metodológica	Grau em que a documentação que acompanha o Notivisa-medicamento descreve os dados sem ambiguidades, de forma sucinta, didática, completa e em linguagem de fácil compreensão.	<ul style="list-style-type: none"> Análise de documentos instrucionais que acompanham o Notivisa-medicamento.

O valor de referência dos atributos que avaliam a qualidade dos dados – completude, validade e consistência – foi fundamentado no valor inverso do grau de avaliação “Bom” (5 a 10%) para mensurar incompletude, conforme sugerido por Romero et al (2007)⁷. O desempenho

na qualidade dos dados do Notivisa-medicamento para os atributos completude e validade foi considerado satisfatório se pelo menos 75% das variáveis do grupo de eventos adversos graves atingissem percentuais iguais ou acima de 90% em cada um dos atributos.

Para o atributo validade foram estabelecidas regras para cada variável visando avaliar a razoabilidade dos valores declarados na base de dados, uma vez que a verdadeira precisão não foi possível ser determinada¹⁰. O nome do paciente, por exemplo, foi considerado válido se apresentasse ao menos dois nomes aceitáveis (nome e sobrenome). A idade, outro exemplo, foi considerada admissível se registrada entre 0 e 110 anos (Tabela 3).

As variáveis consideradas na avaliação da consistência²¹ foram: a) “Data de óbito” e “Gravidade do evento”; b) “Grupo de idade” e “Idade” e c) “Via de administração” e “Forma farmacêutica”. Registros com “Data de óbito” devem constar na variável “Gravidade do evento” apenas na opção “Óbito”. Se a variável “Grupo de idade”: indicasse o grupo Criança (6 a 12 anos), os dados na variável “Idade” deveriam corresponder a essa mesma faixa etária. Do contrário, considerou-se resultado inconsistente. Procedeu-se de forma análoga para a variável via de administração. Caso a opção fosse intramuscular, duas formas farmacêuticas seriam aceitáveis, solução e suspensão injetável. O desempenho do Notivisa-medicamento no que tange ao atributo consistência foi considerado satisfatório se os três conjuntos de pares de variáveis atingissem percentuais iguais ou acima de 90%.

O valor de referência do atributo erro preditivo positivo (EPP) foi definido pelos autores como $\leq 10\%$. Acima deste percentual, o Notivisa-medicamento seria classificado como insatisfatório para o EPP. Os registros considerados de não interesse para notificação no Notivisa-medicamento foram: queixa técnica sem danos à saúde do paciente, intoxicação medicamentosa e eventos adversos a vacinas, imunoglobulinas e soros hiperimunes, pois contam cada um com formulário específico para notificação que está integrado ao Notivisa. Da mesma forma, os registros que porventura citaram a palavra “infecção”, EAMs não ocorridos

no Brasil e aqueles que envolveram produtos não medicamentosos, como sangue, cosméticos e produtos para saúde. Nos campos vazios da variável “princípio ativo do medicamento” foram utilizados a variável “nome comercial do medicamento”, como critério de classificação do produto como medicamento ou não.

Os prazos, em dias, para os diferentes intervalos de datas foram analisados de acordo com a gravidade do caso notificado a partir de critérios estabelecidos pela Anvisa²²: a) óbito: 0 a 7 (Dd1 e Dd2) e 0 a 5 (Dd3); b) demais casos de eventos adversos graves: 0 a 15 (Dd1 e Dd2) e 0 a 10 (Dd3); e c) casos de eventos adversos não graves: 0 a 30 (Dd1, Dd2 e Dd3). O sistema foi considerado oportuno se pelo menos 75% das notificações observaram os respectivos intervalos de data, excluído o grupo de eventos adversos não graves.

A avaliação do desempenho do Notivisa-medicamento quanto aos atributos flexibilidade e clareza metodológica foi baseada em julgamento qualitativo dos autores.

As informações para avaliar os atributos simplicidade, aceitabilidade e flexibilidade foram obtidas de uma simulação-teste no Notivisa-medicamento, em 27 de novembro de 2015, cujo número de notificação gerado pelo sistema foi 201511004579. As recomendações de uma Nota técnica institucional também foram utilizadas na avaliação da flexibilidade²³. Em relação ao atributo representatividade, a fonte de dado utilizada para comparação foi os dados demográficos do Censo 2010 obtidos no sítio eletrônico do Departamento de Informática do SUS (DATASUS).

Uma base de dados com notificações sobre EAMs extraída do Notivisa-medicamento em 11 de março de 2015 e fornecida pela Anvisa, em uma planilha eletrônica (Microsoft Office Excel®), em 15 de junho de 2015 foi utilizada para avaliar os atributos completude, validade, consistência, EPP e oportunidade. A partir desta base de dados também foram feitas as análises utilizadas na comparação com outras fontes de dados para avaliar o atributo representatividade.

Sempre que possível, analisou-se todos os registros de EAMs com data de notificação entre 1º de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2013.

Não foi realizado qualquer tipo de procedimento de limpeza e exclusão de registros na base de dados, assumindo todos os registros como notificações aceitáveis sujeitas à avaliação. Eventuais formatações, como a troca de dados de uma variável para outra, em razão, provavelmente, de erros na exportação dos dados, foram realizadas visando minimizar perdas de registros a serem analisados.

Realizou-se ainda análise dos seguintes documentos obtidos no *website* da Anvisa em 9 de novembro de 2015²⁴, como forma de avaliar o atributo clareza metodológica: a) Perguntas e respostas acerca do funcionamento do Notivisa; b) Manuais do usuário: instruções gerais (módulo de notificação)²⁵, profissional da saúde²⁶ e indústria²⁷; e c) dicionário de dados de exportação, contendo os domínios de valores das variáveis²⁸.

Compuseram a avaliação do Notivisa-medicamento, apenas as variáveis identificadas na base de dados, excluindo-se sete que não foram possíveis classificar em um dos domínios do formulário. Para cada um dos domínios foi selecionado pelo menos 1/3 das variáveis, totalizando 42 (Quadro 2). O domínio “Avaliação por especialistas da Anvisa” foi criado para atender ao objetivo do estudo, sendo que suas variáveis foram evidenciadas apenas na base de dados e todas foram consideradas de preenchimento não obrigatório. Para as variáveis em que a obrigatoriedade do preenchimento foi apenas para uma delas, considerou-se todas como de preenchimento obrigatório. A identificação do tipo de preenchimento não foi possível constar em duas variáveis (Quadro 2).

-----Quadro 2-----

Quadro 2. Variáveis utilizadas na avaliação do desempenho do Notivisa-medicamento, extraídas da base de dados.

Domínio	Total de variáveis*	Variável	Preenchimento	Atributo
Evento adverso	25	<ul style="list-style-type: none"> Data de recebimento da notificação Data da notificação no Notivisa Estado do notificador Categoria da instituição notificadora Evento adverso Gravidade do evento Data do óbito Evento adverso descrito na bula Data de início do evento adverso Município de ocorrência do evento País de ocorrência do evento 	Não obrigatório Automático - Automático Obrigatório Obrigatório Não obrigatório Obrigatório Obrigatório Obrigatório Obrigatório	Oportunidade Oportunidade Completude Completude EPP [§] Consistência Consistência Completude Validade Completude EPP
Medicamentos/ Empresa	28	<ul style="list-style-type: none"> Princípio ativo Código ATC** do medicamento Data do término da medicação CID-10*** Suspeita de interação medicamentosa Dose administrada Data de validade do medicamento Número do lote Via de administração Forma farmacêutica Há medicamentos concomitantes Última providência com o medicamento suspeito, após o aparecimento do evento adverso 	Obrigatório Obrigatório Não obrigatório Não obrigatório Não obrigatório Não obrigatório Não obrigatório Não obrigatório Não obrigatório Obrigatório -	EPP Completude Validade Completude Completude Completude Validade Completude Completude e Consistência Completude e Consistência Completude
Paciente ou Usuário	17	<ul style="list-style-type: none"> Nome Iniciais do nome Sexo Data de nascimento Idade Grupo de idade Raça/cor Peso Há conhecimento de história clínica do paciente Há resultados de exames complementares 	Não obrigatório Obrigatório Obrigatório Obrigatório Obrigatório Obrigatório Não obrigatório Não obrigatório Obrigatório Obrigatório	Validade Validade Completude Completude Validade e Consistência Consistência Completude Completude e Validade Completude
Outras informações	9	<ul style="list-style-type: none"> Houve a comunicação a indústria ou distribuidor Produto apresenta alterações Possui nota fiscal da compra do produto Há amostras íntegras para coleta? 	Obrigatório Obrigatório Não obrigatório Não obrigatório	Completude
Avaliação por especialistas da Anvisa	14	<ul style="list-style-type: none"> Nexo causal Relação temporal: evento adverso-medicamento Data de avaliação na Anvisa Situação da notificação Enviada para Uppsala-OMS 	Não obrigatório Não obrigatório Não obrigatório Não obrigatório Não obrigatório	Completude Completude Oportunidade Validade Completude
Total	93	42	-	-

*O total de variáveis não coincidem com a quantidade presente no formulário para notificação do Notivisa-medicamento; [§]Erro preditivo positivo; **Sistema de Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* de medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS); ***Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde.

Os critérios que orientaram a escolha das variáveis diferenciaram-se conforme as especificidades de cada atributo, considerando uma seleção relativamente intencional baseada

no conhecimento prévio e interesses dos autores em atender ao objetivo do estudo, exploração do manual do usuário - profissional da saúde, da base de dados e do formulário virtual para notificação e importância das variáveis em um contexto farmacoepidemiológico e de farmacovigilância.

Um banco de dados com as variáveis de interesse para cada atributo foi organizado em planilha eletrônica (Microsoft Office Excel®). As análises foram realizadas no *software* SPSS, versão 18.03. Os atributos completude, validade e consistência foram analisados em dois grupos, obedecendo ao critério de gravidade do caso: 1) eventos adversos graves; e 2) eventos adversos não graves. Os eventos adversos classificados como graves foram os que resultaram em óbito, anomalia congênita, ameaça à vida, motivou ou prolongou a hospitalização, incapacidade persistente ou significativa e efeitos clinicamente importantes²⁶. Razões de proporções com seus intervalos de confiança (IC) de 95% entre eventos graves e não graves foram calculadas para os atributos completude e validade. No caso do atributo oportunidade, os dados foram apresentados em três grupos: a) óbitos; b) demais eventos graves; e c) evento adversos não graves.

O excesso ou déficit da população masculina como percentual do total da população foi calculado como sendo a diferença entre os sexos dividido pelo total da população e multiplicado por 100.

O estudo teve aprovação do comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob parecer nº 950.737/2015 e permissão institucional para o uso da base de dados nominais, assegurando o sigilo das informações individuais dos pacientes e notificadores.

Resultados

O Notivisa-medicamento é o maior sistema de informação governamental do Brasil que armazena notificações de EAMs de todo território nacional desde janeiro de 2008¹⁸,

aproximadamente após dois anos da implantação do Notivisa. Seu formulário destinado ao profissional da saúde é composto por cinco domínios enquanto aquele reservado aos detentores de registro de medicamentos apresenta um domínio a mais, denominada de “Notificador Primário”²⁷. Os domínios do primeiro formulário são: 1) Evento Adverso; 2) Medicamentos/Empresa; 3) Paciente ou Usuário; 4) Outras informações; e 5) Pendências²⁶.

Análise descritiva das notificações

Foram identificadas 63.512 notificações registradas no Notivisa-medicamento entre 2008 e 2013, cuja distribuição variou ao longo do período, com 5.900 (9,3%) em 2008 e 13.972 (22,0%) em 2013. Esta quantidade total também se modificou, segundo as condições de interesse de cada atributo e variável avaliados. Uma leve redução na quantidade de notificações foi notada em 2012 em comparação à 2011 (-1,6%), mas, em geral, manteve-se uma tendência de aumento anual, registrando uma média de 10.585 notificações/ano (DP±3.076). As notificações de eventos adversos graves predominaram (60,5%; n= 38.411), das quais 76,6% (n= 29.413) estão relacionadas a efeitos clinicamente importantes, seguido dos eventos que motivaram ou prolongaram a hospitalização (12,0%; n= 4.594).

Atributos avaliados

As evidências coletadas e analisadas para os 10 atributos demonstraram que o desempenho do Notivisa-medicamento foi considerado satisfatório para três deles (flexibilidade, validade e erro preditivo positivo) e deficiente para a maioria dos atributos (simplicidade, aceitabilidade, representatividade, completude, consistência, oportunidade e clareza metodológica).

Simplicidade e Aceitabilidade

O Notivisa-medicamento foi considerado complexo e com baixo potencial de aceitabilidade. Foram identificadas 95 variáveis para um completo preenchimento do formulário do Notivisa-medicamento destinado aos profissionais da saúde, representando

excesso de 35 em relação ao valor de referência, definido em 60 variáveis. O preenchimento de algumas variáveis do formulário torna o processo de notificação ainda mais demorado e complexo, contribuindo para a baixa aceitabilidade. Por exemplo, a resposta à variável, “Evento Adverso descrito na bula?”, exige mais esforço por parte da fonte notificadora que deve procurar esta informação na bula de cada medicamento suspeito.

Flexibilidade

O Notivisa-medicamento mostrou-se flexível, pois incorporou a notificação de erros de medicação, até então orientada a ser registrada em formulário avulso padronizado não integrado ao Notivisa. Em tese, essa incorporação não acarretou alterações estruturais, operacionais, de desempenho e custos, limitando-se apenas a uma orientação estabelecida em Nota técnica da Anvisa destinada às fontes notificadoras²³.

O Notivisa-medicamento permite o registro de dois ou mais medicamentos suspeitos como possíveis causadores de eventos adversos, incluindo também, o registro de medicamentos em uso concomitante. Aparentemente não se faz necessário nenhum tipo de ajuste para a notificação de medicamentos novos que serão comercializados no país. Utiliza pelo menos três terminologias mundialmente aceitas para dados de saúde, como Terminologia de Reações Adversas da OMS (WHO-ART), CID-10 e ATC, que podem facilitar a comparabilidade e troca de dados com outros sistemas de informação²⁹.

Representatividade

O Notivisa-medicamento possui variáveis capazes de descrever a distribuição dos casos de EAMs por tempo, lugar e pessoa, possibilitando a realização de análises farmacoepidemiológicas descritivas. As comparações por sexo e idade sugerem haver diferenças em relação às notificações registradas no Notivisa-medicamento e a população do país no ano de 2010 na maioria das variáveis analisadas (Tabela 1). A exceção ocorreu para as faixas etárias “Menor 1 a 4 anos”, “5 a 9 anos” e “80 e mais anos”.

----- Tabela 1 -----

Tabela 1. Comparação por sexo e idade das populações do Notivisa-medicamento e Censo brasileiro de 2010.

Variáveis	Notivisa-medicamento	Censo 2010
<i>Sexo</i>	<i>Valores</i>	<i>Valores</i>
Proporção de masculinidade	38,7%	49,0%
Razão de sexos (Homem:Mulher)	63:100	96:100
Razão de déficit de homens na população	-22,5%	-2,0%
População total	62.901	190.755.799
<i>Faixa etária, anos</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
Menor 1 a 4	3.098 (5,2)	13.796.159 (7,2)
5 a 9	1.738 (2,9)	14.969.375 (7,8)
10 a 14	1.737 (2,9)	17.166.761 (9,0)
15 a 19	2.258 (3,8)	16.990.870 (8,9)
20 a 39	14.653 (24,8)	63.982.696 (33,5)
40 a 59	19.864 (33,6)	43.259.339 (22,7)
60 a 79	13.075 (22,1)	17.655.014 (9,3)
80 e mais	2.619 (4,4)	2.935.585 (1,5)
População total	59.042 (100)	190.755.799 (100)

No período de 2008 a 2013, os registros de EAMs foram provenientes de 227 cidades brasileiras, 4,1% do total de municípios no país (N= 5.565, ano de 2010). Em relação às capitais brasileiras, apenas Macapá não está retratada neste montante. As três cidades com as maiores proporções de notificações foram São Paulo (25,3%), Rio de Janeiro (14,9%) e Fortaleza (6,5%). Passo Fundo, no Rio Grande do Sul, foi a cidade não capital com maior número de notificações registradas no Notivisa-medicamento (5,8%), alcançando a quinta posição no total das cidades que apresentaram casos de EAMs. Dez cidades concentraram 78,4% das notificações no Notivisa-medicamento. O Amapá foi o único estado brasileiro ausente entre registros de notificações de eventos adversos.

Qualidade dos dados: completude, validade e consistência

A taxa percentual mediana de completude para o total de registros foi de 62,1%, variando de 16,3% (mínimo) a 99,8% (máximo). Duas variáveis (município de ocorrência do evento e sexo) obtiveram valores de preenchimento acima de 90%. Para os registros de eventos

adversos graves, a taxa ficou em 64,5% (mínimo = 14,0 e máximo = 99,7) e 55,1% (mínimo = 21,0 e máximo = 99,9) para aqueles considerados não graves, resultando numa razão de proporções igual a 1,17.

Na análise das 26 variáveis do grupo de eventos adversos graves, observou-se que 3 (11,5%) alcançaram percentual de completude acima de 90% nos eventos adversos graves. A variável “Estado do notificador” apresentou a menor taxa para ambas as classificações dos casos: 14,0% (eventos graves) e 21,0% (eventos não graves) (Tabela 2). O grupo das notificações de eventos adversos graves apresentou duas variáveis em que a razão de proporções foi menor quando comparado as notificações de eventos adversos não graves, com 95% de confiança. Foram elas: “Estado do notificador” e “Código ATC do medicamento”. Em quatro variáveis não ocorreram diferenças nas razões de proporções dos eventos graves e não graves (Município de ocorrência do evento, Nº de lote, Sexo e Relação temporal entre evento e medicamento). A maior razão de proporção foi registrada para a variável “CID-10” que obteve 42% (IC_{95%} 1,39-1,45) a mais no preenchimento das notificações graves em relação as não graves (Tabela 2).

----- Tabela 2 -----

De um total de 9 variáveis avaliadas, 7 (78%) alcançaram valores válidos acima de 90%. Em duas variáveis ocorreram diferenças nas razões de proporções dos eventos graves e não graves (Data do término da medicação e Situação da notificação). A maior razão de proporção foi registrada para a variável “Situação da notificação”, significando dizer que houve um preenchimento a mais de 16% (IC_{95%} 1,14-1,18) nas notificações graves em relação as não graves (Tabela 3). Em relação ao total de registros na base de dados (N= 63.512), a maioria das variáveis (seis) apresentaram percentuais de campos preenchidos abaixo de 90%. Apesar deste problema de completude, já anteriormente mencionado, o Notivisa-medicamento, em relação ao atributo validade teve um desempenho satisfatório.

Tabela 2. Taxa percentual de completude de variáveis do Notivisa-medicamento, 2008 a 2013 (N= 63.512).

Variável	Graves	Não graves	Razão de proporções	IC95%	Total (%)
	%	%			
1ª Domínio: Evento Adverso					
Evento adverso descrito na bula	69,3	57,2	1,21	1,19-1,22	40.976 (64,5)
Município de ocorrência do evento	99,7	99,9	0,99	0,99-1,00	63.391 (99,8)
Estado do notificador	14,0	21,0	0,67	0,64-0,69	10.674 (16,3)
Categoria da instituição notificadora	76,6	68,2	1,12	1,11-1,13	46.528 (73,3)
2ª Domínio: Medicamentos/Empresa					
Código ATC do medicamento	61,6	70,9	0,87	0,86-0,88	41.477 (65,3)
CID-10	41,0	28,8	1,42	1,39-1,45	22.955 (36,1)
Suspeita de interação medicamentosa	64,5	49,8	1,29	1,27-1,31	37.286 (58,7)
Dose administrada	68,5	58,6	1,17	1,15-1,18	41.034 (64,6)
Número de lote	52,0	50,9	1,02	1,00-1,04	32.734 (51,5)
Via de administração	84,3	73,3	1,15	1,14-1,16	50.786 (80,0)
Forma farmacêutica	74,4	60,9	1,22	1,20-1,23	43.883 (69,1)
Há medicamentos concomitantes	71,4	69,2	1,03	1,02-1,04	44.817 (70,6)
Última providência com o medicamento suspeito, após o aparecimento do evento adverso	62,6	49,4	1,26	1,24-1,28	36.440 (57,4)
3ª Domínio: Paciente ou Usuário					
Sexo	99,1	98,9	1,00	1,00-1,00	62.901 (99,0)
Data de nascimento	90,6	82,5	1,09	1,09-1,10	55.499 (87,4)
Raça/cor	40,8	30,5	1,33	1,30-1,36	23.349 (36,8)
Peso	39,6	29,7	1,33	1,30-1,36	22.684 (35,7)
Há conhecimento de história clínica do paciente	64,6	53,1	1,21	1,19-1,23	38.143 (60,1)
Há resultados de exames complementares	54,7	46,6	1,17	1,15-1,19	32.704 (51,5)
4ª Domínio: Outras informações					
Houve a comunicação à indústria ou distribuidor	82,9	76,4	1,08	1,07-1,09	50.995 (80,3)
Produto apresenta alterações	68,5	64,7	1,05	1,04-1,07	42.544 (67,0)
Possui nota fiscal da compra do produto	65,0	62,7	1,03	1,02-1,04	40.719 (64,1)
Há amostras íntegras para coleta	60,8	46,6	1,30	1,28-1,32	35.070 (55,2)
5ª Domínio: Avaliação por especialistas da Anvisa					
Nexo causal	54,8	50,2	1,09	1,07-1,10	33.669 (53,0)
Relação temporal entre evento e medicamento	47,2	46,8	1,00	0,99-1,02	29.850 (47,0)
Enviada para Uppsala-OMS	56,8	51,8	1,09	1,08-1,11	34.827 (54,8)

----- Tabela 3 -----

Em relação ao atributo consistência, os pares de variáveis confrontadas “Grupo de idade e Idade” e “Via de administração e Forma farmacêutica” apresentaram resultados satisfatórios, 96,1% e 91%, respectivamente. No entanto, o par “Data de óbito e gravidade do evento” obteve um valor de 38,4%, o que comprometeu o desempenho geral do Notivisa-medicamento quanto ao atributo consistência dos dados.

Tabela 3. Taxa percentual de validade de variáveis do Notivisa-medicamento, 2008 a 2013

(N= 63.512).

Variável	Regras de validade	Graves %	Não graves %	Razão de Proporções (IC95%)	Total [¶] (%)
1ª Domínio: Evento adverso					
Data de início do evento	Formato dia/mês/ano e igual ou superior a data de início da medicação [§] .	95,5	95,2	1,00 (0,99-1,00)	62.443 (98,3)
2ª Domínio: Medicamentos/Empresa					
Data do término da medicação	Formato dia/mês/ano e igual ou superior a data de início da medicação [§] .	97,8	98,8	0,99 (0,98-0,99)	30.050 (47,3)
Data de validade do medicamento	Formato dia/mês/ano e compreendida entre 2003 e 2018 [¶] .	99,7	99,7	1,00 (0,99-1,00)	26.431 (41,6)
3ª Domínio: Paciente ou Usuário					
Nome	Pelo menos dois nomes aceitáveis	96,8	96,6	1,00 (0,99-1,00)	31.063 (48,9)
Iniciais do nome	Pelo menos duas letras do alfabeto	98,7	98,9	0,99 (0,99-1,00)	58.985 (92,9)
Idade	Valores entre 0 e 110 anos*	97,7	97,1	1,00 (1,00-1,00)	53.794 (84,7)
Peso	Valores entre 0,4 a 300Kg	99,9	100	1,00 (0,99-1,00)	22.727 (35,8)
5ª Domínio: Avaliação pelos especialistas da Anvisa					
Descrição na literatura do evento adverso avaliado	As opções de resposta “sim”, “não” e “ignorada/vazia” devem coincidir com as mesmas opções de resposta da variável reação adversa descrita na bula.	41,5	41,1	1,00 (0,99-1,02)	62.105 (97,8)
Situação da notificação	Classificada como “Concluída”, visto que já havia transcorrido tempo suficiente para o fechamento da notificação.	61,2	52,5	1,16 (1,14-1,18)	63.512 (100)

[¶] A diferença entre este valor e o total de registros (63.512) representa a quantidade de registros sem preenchimento (incompletude). [§] O ano 2003 foi considerado o início para contagem de dados válidos, o qual foi baseado no ano limite inferior da variável “Data de validade do medicamento”; [¶] Este período foi baseado no prazo médio de validade estabelecido para um medicamento de até 5 anos³⁰; * Idades registradas em até 31 dias e até 12 meses foram consideradas válidas e contadas, como zero ano.

Erro preditivo positivo

Em relação ao EPP, o desempenho do Notivisa-medicamento, medido pelas três variáveis, mostrou-se satisfatório ao longo do período analisado. Para a variável “Evento adverso”, a taxa percentual de EPP variou de 0,1% (n= 8) em 2008 a 0,8% (n= 105) em 2011. Quanto à variável “País de ocorrência do evento” a taxa foi ainda menor, variando de 0,0% (n= 0) em 2013) a 0,5% (n= 54) em 2010. Em relação a variável “Princípio ativo” os valores ficaram em 0,1% (n= 8) em 2008 e 0,8% (n= 105) em 2011. Havia 11.023 (17,3%) registros com campos vazios na variável “princípio ativo do medicamento” que foram classificados a partir da variável “nome comercial do medicamento”.

Oportunidade

Na agilidade da fonte notificadora em notificar (Dd1), a taxa percentual de oportunidade para o período analisado foi considerada satisfatória no grupo “Demais eventos adversos graves” (80,0%) (Tabela 4). Apenas 40,5% das notificações envolvendo óbitos foram notificadas ao Notivisa-medicamento em até sete dias enquanto que 67,8% para aquelas classificadas como não grave. Após a notificação no Notivisa-medicamento, aproximadamente 47% dos registros de óbitos foram avaliados por especialistas da Anvisa em até 5 dias. Percentual semelhante foi encontrado para os registros de eventos adversos não graves, avaliados em até 30 dias. Em geral os achados apontam que o desempenho do Notivisa-medicamento foi considerado inoportuno.

----- Tabela 4 -----

Tabela 4. Taxa percentual de oportunidade de variáveis do Notivisa-medicação, 2008 a 2013 (N= 63.512).

Variável	Óbitos		Demais eventos graves [†]		Eventos não graves		Total (%)
	%	Classificação	%	Classificação	%	Classificação	
Dd1*	34,0		80,0	Oportuno	93,0	Oportuno	58.174 (91,6)
Dd2**	40,5	Não oportuno	40,1	Não oportuno	67,8	Não oportuno	60.827 (96,0)
Dd3***	46,9		42,1		47,5		63.511 (99,9)

[†]Ameaça à vida, anomalias congênitas, motivou ou prolongou a hospitalização, incapacidade persistente ou significativa e efeitos clinicamente importantes; ^{*}Mede a agilidade da fonte notificadora em notificar; ^{**} Mede a agilidade da fonte notificadora em concluir uma notificação; e ^{***} Mede a agilidade da Anvisa em avaliar uma notificação.

Clareza metodológica

No primeiro documento analisado “Perguntas e respostas acerca do funcionamento do Notivisa”, de um total de 27 perguntas e respostas, apenas a 5ª questão estava relacionada exclusivamente a EAMs. Esta, assim como os conteúdos em geral são descritos de forma clara e objetiva. No entanto, o documento no formato PDF não apresenta identificação institucional e nem datas de publicação e atualização, caso tenha ocorrida alguma vez.

De maneira geral, o manual do usuário – instruções gerais (módulo notificação) também apresenta uma linguagem clara e objetiva quanto à descrição das funcionalidades para operacionalizar o Notivisa, visando o registro de notificações de EAMs. As sobre cadastro de cidadãos é pouco clara. O título e o campo “1.10 Categoria” da figura da tela sobre cadastro de notificadores (página 5) fazem referências a palavra “Cidadão”. Entretanto, o conteúdo explicativo do manual está direcionado apenas ao cadastro de profissional de saúde e instituição. As datas de publicação e atualização também não foram constatadas nesse documento. Reforça ainda que na página 7, este documento descreve ser possível notificar casos confirmados ou suspeitos de EAMs. No entanto, o título do formulário de notificação no Notivisa-medicação não faz referência aos casos confirmados, veja: *Formulário para notificação de suspeita de evento adverso a medicamento*.

Os manuais do usuário – profissional de saúde e indústria – que orientam o registro das notificações no Notivisa-medicamento são semelhantes no conteúdo, à exceção do domínio “Notificador primário” que apenas consta no manual para detentores de registro de medicamentos. Ambos os documentos apresentam linguagem clara e objetiva facilitando o processo de notificação. São os únicos elaborados exclusivamente para o formulário de notificação de EAMs.

Os documentos, no entanto, necessitam passar por um processo de atualização e correção de erros. A área técnica referida no documento “Unidade de Farmacovigilância” (páginas 2 e 3) não foi encontrada no organograma institucional disponibilizado na página eletrônica da Anvisa. Os documentos apresentam apenas as definições de três tipos de EAMs passíveis de notificação, a saber: inefetividade terapêutica, interação medicamentosa e reações adversas (páginas 2 a 6). O *layout* da parte “Ações adotadas” é diferente (página 15) daquele encontrado no formulário preenchido durante a simulação-teste.

Há um erro no número de domínios previstos no manual do usuário – profissional da saúde. Textualmente é citado que o formulário de notificação apresenta seis domínios enquanto que na figura da tela constam cinco (página 7). Outros dois erros estão nas páginas 9 e 12, onde nas figuras das telas do sistema não constam a parte sobre “Evolução do paciente” e duas variáveis “Local de ocorrência” e “Endereço do local de ocorrência”, respectivamente quando comparadas as do formulário preenchido durante a simulação-teste.

Percebeu-se que no item “2.2. Exportação de notificações de medicamento” do dicionário de dados de exportação não havia uma coincidência de códigos (ou atributos – nome que consta no documento) com aqueles identificados na base de dados do Notivisa-medicamento (páginas 6 a 9). Possivelmente, os códigos se referiam ao formulário para notificação de queixas técnicas que não ocasionaram danos à saúde do indivíduo. Este documento não deixava claro para qual formulário as variáveis estavam relacionadas. Esta

constatação dificultou o entendimento dos autores, levando-os a elaborar cuidadosamente um novo dicionário de variáveis com os respectivos domínios de valores das variáveis (opções de respostas) baseado inclusive em um dicionário informal cedido pela área técnica da Anvisa.

Discussão

O Notivisa-medicação é um grande e relevante sistema de informações construído para a vigilância de pares de medicamento-evento adverso, de forma a produzir sinais de segurança convincentes quando um excesso de risco é detectado, permitindo a elaboração de hipóteses farmacoepidemiológicas a serem testadas em estudos futuros e o início das primeiras medidas de regulação sanitária. As limitações identificadas na maioria dos atributos podem comprometer tais potencialidades, levando até mesmo a não detecção, em tempo oportuno, de problemas graves para a segurança do paciente. A existência de elevada quantidade de campos no formulário Notivisa-medicação caracterizando-o mais como um sistema de registro de notificações de EAMs do que um sistema para a vigilância de pares de medicamento-evento adverso pode ser um fator determinante das limitações encontradas.

A simplicidade está estreitamente relacionada à aceitabilidade e oportunidade de sistemas de vigilâncias³. O Notivisa-medicação foi considerado complexo devido à grande quantidade de variáveis a serem preenchidas para a notificação de EAMs, podendo, inclusive, comprometer o grau de completude das variáveis. A necessidade de consultar múltiplas fontes de dados também torna o processo de notificação mais complexo e demorado, aumentando a chance de reduzir o grau de completude. Os dados incompletos e incorretos retardam a identificação de possíveis riscos à saúde e conseqüentemente a adoção de medidas sanitárias necessárias à proteção da saúde. Tais condições reduzem a disposição de participação de potenciais fontes notificadoras, elevando a subnotificação e, também, a agilidade em etapas importantes do processo de vigilância, como a notificação do caso no Notivisa-medicação e avaliação dos eventos graves por especialistas da Anvisa.

A quantidade de informações registradas para cada caso foi considerada como extensa na avaliação de um novo sistema americano de vigilância de EAMs em pacientes atendidos em ambulatorios e tratados em serviços de urgência hospitalares²⁹. O nível de detalhamento dos formulários pode depender da utilização prevista dos dados, recursos disponíveis³¹ e dificuldade de caracterização do agravo, que no caso dos EAMs se destacam pela ausência de sinais patognomônicos e inexistência de testes laboratoriais que permitam a confirmação do seu diagnóstico³².

O excesso de campos em formulários para notificações de agravos pode estar relacionado a vários fatores, como não orientação técnica na escolha das variáveis necessárias para a tomada de decisões acerca das medidas a serem conduzidas e para a construção do conhecimento epidemiológico do agravo na população. Ainda há poucos estudos de avaliação dos sistemas de vigilância em relação não apenas a sua eficiência como também quanto aos seus objetivos e propósitos³³.

Embora a adaptação da notificação de erro de medicação no Notivisa-medicamento não tenha acarretado mudanças significativas quanto à necessidade de tempo adicional, pessoal e recursos financeiros, provavelmente, a coleta de informações específicas sobre os erros de medicação pode estar comprometida, uma vez que o sistema foi projetado para receber, principalmente, notificações de reações adversas. A título exemplificativo, a variável “Evento adverso está descrito na bula” e suas opções de resposta (Sim, Não e Ignorado) não são adequadas para o evento erro de medicação. Neste caso, deveria constar uma resposta “Não se aplica” ou a variável, entre outras, não fosse apresentada ao notificador por ocasião da notificação de casos de erro de medicação.

No período estudado, o sistema não forneceu dados nacionalmente representativos em termos de população e cobertura geográfica. Um dos prováveis motivos é que o sistema recebe, principalmente, notificações de pacientes atendidos em hospitais em caráter de urgência e

emergência situados em grandes cidades. A notificação de EAMs em pessoas moradoras de cidades de pequeno porte e tratadas em ambiente ambulatorial ou em outras modalidades assistenciais não tem sido suficientemente estimulada e explorada. Situações que podem afetar a representatividade incluem a cobertura geográfica assimétrica, predomínio de fontes de notificação urbana, populações minoritárias não alcançadas pelo sistema de vigilância e fontes de dados que não incluem todos os ambientes e serviços de saúde⁴.

Neste estudo, apenas a validade, um dos atributos que compõe a qualidade dos dados, se mostrou satisfatório. A disponibilidade de determinadas ferramentas de consultas como bulário eletrônico e sistemas de codificação da CID-10, ATC e WHO-ART contribuem para o aumento da completude, consistência e validade dos dados ao facilitar o preenchimento de variáveis. Completude e validade estão entre os quatro atributos mais analisados na literatura científica brasileira⁸.

As baixas taxas de completude constatadas neste estudo podem estar relacionadas às informações requeridas pelo formulário para notificação as quais podem não estar disponíveis às fontes notificadoras entre a coleta dos dados até a notificação do caso, ocasionando um *trade off* entre os atributos completude e oportunidade. As informações incompletas e não suficientemente caracterizadas nos prontuários dos pacientes e demais registros médicos também são obstáculos a ambos os atributos³⁴. Neste estudo, a avaliação do atributo oportunidade, desde a primeira etapa da vigilância (recebimento da notificação do caso pela fonte notificadora) até a fase final (avaliação do caso na Anvisa), apresentou um desempenho insatisfatório. Este achado compromete uma das principais atribuições dos sistemas de vigilância de EAMs a detecção, em tempo oportuno, de sinais de segurança³⁵.

De acordo com Getz, Stergiopoulos e Kaitin (2014, p.443), as deficiências na qualidade dos dados têm profundas implicações para todas as partes interessadas. Os profissionais e gestores de vigilância sanitária podem extrair conclusões equivocadas e tomar medidas de

regulação erradas. Os detentores de registros de medicamentos podem ser injustamente forçados a suspender a comercialização de um medicamento. Os profissionais de saúde podem equivocadamente alterar suas práticas clínicas e os pacientes podem ter seu tratamento seguro e eficaz negado¹⁰.

Algumas recomendações para aumentar a consistência e completude do Notivisa-medicamento passam pela definição de rotinas informatizadas que realizem a crítica de inconsistência dos dados entre campos do formulário ou que alertem o digitador no momento da entrada de dados no sistema e pelo incentivo às fontes notificadoras para registrar as notificações sobre EAMs mais próximo possível da data de início do evento adverso^{10,33,36}. Igualmente importante é dar conhecimento dos principais problemas detectados no sistema as fontes notificadoras encarregadas de registrar as notificações no Notivisa-medicamento. A melhoria dos atributos completude, consistência e oportunidade é, em parte, considerada fonte notificadora-dependente.

A clareza metodológica é um dos atributos poucos explorados na literatura científica brasileira⁸. Neste estudo, os documentos analisados apresentaram uma linguagem clara e objetiva, com uma tendência de utilizar um vocabulário padronizado, favorecendo a construção de uma linguagem homogênea entre as pessoas que utilizam o Notivisa-medicamento. No entanto, a constatação de diversos problemas relacionados, principalmente, com carência nas identificações e atualizações dos documentos, discordâncias e erros entre fontes de dados e falta de um dicionário de variáveis, torna o processo de notificação e, também, de avaliação do sistema mais difícil e demorado. Ademais, é apropriado que o formulário tenha de forma exclusiva seus documentos metodológicos de orientação ao usuário.

Os problemas observados na clareza metodológica podem ser facilmente corrigidos num curto prazo. Tais soluções ajudariam, principalmente, as fontes notificadoras que ainda têm dificuldades e resistências em registrar uma notificação no Notivisa-medicamento. Segundo

Getz, Stergiopoulos e Kaitin (2014, p. 443) a *Food and Drug Administration* (FDA), a agência reguladora dos Estados Unidos, tem propiciado “assessoramento” para o indivíduo completar uma notificação de EAMs no sistema MedWatch. Esta conduta implica em redução de problemas relacionados com a variabilidade da qualidade dos dados – uma das reconhecidas limitações deste tipo de sistema de informação³⁷.

Este estudo tem limitações. Nem todos os atributos definidos pelas referências nas quais o estudo se baseou foram avaliados, como estabilidade, sensibilidade, valor preditivo positivo, duplicidade de registros e custos. Em uma revisão sistemática, aproximadamente, metade dos artigos (48/99) avaliaram apenas um ou dois atributos e poucos estudos avaliaram mais de dez atributos¹³. A diretriz do CDC cita que os atributos podem ser selecionados, segundo o contexto e objetivo da avaliação³.

Outra limitação é que embora os autores para a maioria dos atributos utilizaram-se de valores de referência, este estudo apresenta elementos de subjetividade na emissão do julgamento dos atributos flexibilidade e clareza metodológica. Tem-se ainda a consciência de que os valores de referência utilizados sofrem de limitações com relação a validação dos mesmos, inclusive aqueles que foram baseados em estudos publicados. O uso de regras simples de validade para avaliar a razoabilidade dos valores declarados nos registros na ausência de dados reais é também uma limitação deste estudo. Estudos futuros podem coletar dados reais direto na fonte primária para comparar com aqueles registrados na base de dados, visando avaliar melhor o atributo validade¹⁰.

Ao longo dos anos foi constatado que tem ocorrido um aumento na quantidade de notificações registradas no Notivisa-medicamento. No entanto, esse aumento não vem sendo acompanhado na melhoria do desempenho de alguns de seus atributos, nem mesmo para os registros de eventos adversos graves. Assim, espera-se que os resultados deste estudo sirvam para discutir e implementar maneiras de como reverter essa situação, visando fornecer

informações completas, oportunas e confiáveis, sobretudo aos gestores de vigilância sanitária. Nesta direção, é preciso estimular pelo menos quatro linhas de trabalho: i) realização de estudos aprofundados de alguns dos atributos avaliados, considerando outras formas de avaliação; ii) avaliação de outros atributos que não foram objeto de análise neste estudo; iii) elaboração de um manual de boas práticas para monitoramento da qualidade de dados e avaliação de sistemas de farmacovigilância, contemplando aspectos específicos deste campo de conhecimento; e iv) diversificação e focalização das iniciativas de sensibilização das fontes notificadoras sobre a importância de melhoria da qualidade das notificações a serem registradas no Notivisa-medicação.

Referências

1. European Medicines Agency. CHMP Guideline on detection and management of duplicate individual cases and Individual Case Safety Reports (ICSRs). 2012.
2. Hauben M, Reich L, DeMicco J, Kim K. “ Extreme Duplication ” in the US FDA Adverse Events Reporting. *Drug Saf.* 2007;30(6):551–4.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. Vol. 50, *MMWR.* 2001. p. 1–35.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Data quality monitoring and surveillance system evaluation. Stockholm: ECDPC; 2014. p. 100.
5. World Health Organization. Communicable disease surveillance and response systems - Guide to monitoring and evaluating [Internet]. Epidemic and pandemic alert and response. 2006. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_EPR_LYO_2006_2/en/
6. Romero DE, Cunha CB Da. Avaliação da qualidade das variáveis sócio-econômicas e demográficas dos óbitos de crianças menores de um ano registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade do Brasil (1996/2001). *Cad Saude Publica.* 2006;22(3):673–84.
7. Romero DE, Cunha CB Da. Avaliação da qualidade das variáveis epidemiológicas e demográficas do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, 2002. *Cad Saude Publica.* 2007;23(3):701–14.
8. Lima CR de A, Mendes J, Schramm DA, Coeli CM. Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde. *Cad Saude Publica.* 2009;25(10):2095–109.

9. Correia LODS, Padilha BM, Mary S, Vasconcelos L. Métodos para avaliar a completude dos dados dos sistemas de informação em saúde do Brasil : uma revisão sistemática. *Cien Saude Colet*. 2014;19(11):4467–78.
10. Getz KA, Stergiopoulos S, Kaitin KI. Evaluating the Completeness and Accuracy of MedWatch Data. *Am J Ther*. 2014;21(6):442–6.
11. Mota DM, Freitas DRC, Araújo WN De. Avaliação do Sistema de Vigilância Sanitária do Sangue em âmbito federal, Brasil, 2007. *Cien Saude Colet*. 2012;17(1):191–202.
12. Barbosa JR, Barrado JCDS, Zara ALDSA, Siqueira JB. Avaliação da qualidade dos dados, valor preditivo positivo, oportunidade e representatividade do sistema de vigilância epidemiológica da dengue no Brasil, 2005 a 2009. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(1):49–58.
13. Drewe JA, Hoinville LJ, Cook AJC, Floyd T, Stärk KDC. Evaluation of animal and public health surveillance systems: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2012;140(04):575–90.
14. Calba C, Goutard FL, Hoinville L, Hendriks P, Lindberg A, Saegerman C, et al. Surveillance systems evaluation : a systematic review of the existing approaches. *BMC Public Health*. 2015;15:448.
15. Maigetter K, Pollock AM, Kadam A, Ward K, Weiss MG. Pharmacovigilance in India, Uganda and South Africa with reference to WHO's minimum requirements. *Int J Heal Policy Manag*. 2015;4(5):295–305.
16. Nwokike J, Ludeman E, Thumm M. Pharmacovigilance Systems in Five Asian Countries: Comparative Analysis of Pharmacovigilance Systems in Five Asian Countries. 2013;1–143.
17. Olsson S, Pal SN, Stergachis A, Couper M. Pharmacovigilance Activities in 55 Low- and Middle-Income Countries. *Drug Saf*. 2010;33(8):689–703.
18. Torres AS, Mota ELA. Notificação de eventos adversos em vigilância sanitária: incompletude das variáveis do Notivisa em 2007 e 2008. *Cad Saúde Colet*. 2010;18(1):133–43.
19. Freitas De DRC, Simões B de J, Araújo De WN. Avaliação do sistema nacional de hemovigilância dos anos 2002 a 2005. *Cad Saúde Colet*. 2010;18(1):179–86.
20. Singh A, Bhatt P. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(3):228.
21. Jesus HS De, Beltrão Barros Moreira H De, Assis DM De. Avaliação do sistema de vigilância das intoxicações exógenas no âmbito da saúde do trabalhador no Brasil entre 2007 e 2009. *Cad.saúde colet, (Rio J)*. 2012;20(4):515–24.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010. p. 1–156. Available from:

- <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e687bc0047457e328a38de3fbc4c6735/Guias+de+Farmacovigilância+Detentores+Registro+Medicamento.pdf?MOD=AJPERES>
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica conjunta nº 02/2015 Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMON/ANVISA e Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde - GGTES/ANVISA. Brasília; 2015 p. 1–4.
 24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notivisa - Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília: Anvisa; [cited 2015 Dec 2]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>
 25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do Usuário Versão 7 NOTIVISA - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Módulo de Notificação. Brasília; 2008.
 26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do Usuário Versão 7 NOTIVISA - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Módulo de Notificação. Brasília; 2008.
 27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do Usuário Notivisa – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária Anexo 3 (Indústria). Brasília;
 28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dicionário de Dados de Exportação NOTIVISA - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa; p. 1–150.
 29. Jung M a, Budnitz DS, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, Nelson TD, Pollock D a. Evaluation and overview of the National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance Project (NEISS-CADES). *Med Care*. 2007;45(10 Supl 2):S96–102.
 30. Cantrell L, Suchard JR, Wu A, Gerona RR. Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 Nov 26;172(21):1685. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2012.4501>
 31. World Health Organization. Preliminary Version of Minimal Information Model for Patient Safety. Geneva; 2014.
 32. Monteiro SAMG, Takano OA, Waldman EA. Avaliação do sistema brasileiro de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14(3):361–71.
 33. Laguardia J, Domingues CMA, Carvalho C, Lauerma CR, Macário E, Glatt R. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2004;13(3):135–47.
 34. Azofeifa A, Yeung LF, Wes Duke C, Gilboa SM, Correa A. Evaluation of an active surveillance system for stillbirths in Metropolitan Atlanta. *J Regist Manag*. 2012;39(1):13–36.

35. Maro JC, Brown JS, Kulldorf M. Medical Product Safety Surveillance. *Epidemiology*. 2013;24(5):692–9.
36. Singleton J a, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. VAERS Working Group. *Vaccine*. 1999;17(22):2908–17.
37. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM, et al. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:287–94.

ARTIGO 5

**Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013:
um estudo descritivo com 26.554 pacientes**

*Adverse Drug Reactions in the Brazil's Pharmacovigilance System from 2008 through 2013: A
Descriptive Study with 26,554 Patients*

Daniel Marques Mota^{1,2}, Álvaro Vigo¹ e Ricardo de Souza Kuchenbecker¹

¹Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Artigo a ser submetido à revista brasileira Ciência & Saúde Coletiva.

Resumo: Analisar os registros de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs) notificados no sistema de farmacovigilância do Brasil (Notivisa-medicamento) entre 2008 e 2013. Estudo descritivo e retrospectivo cujas unidades de análises da base de dados foram os pacientes e os pares medicamento-reação adversa. Um total de 26.554 pacientes foram identificados, produzindo uma taxa de notificação de 22,8/ milhão de habitantes/ano. A população feminina (60,5%) prevaleceu no total de casos, assim como, a raça/cor branca (58,1%) e parda (21,2%). A idade variou de 0 a 112 anos (mediana = 46 anos). Quase 1/3 (32,5%) das suspeitas de RAMs ocorreram em populações mais vulneráveis (idosos e crianças). Foram avaliados 54.288 pares de medicamento-reação adversa, onde prevaleceram as reações adversas graves (59,2%), com destaque para as que resultaram em efeito clinicamente importante (83,1%). Os grupos mais frequentes nas RAMs graves foram L-agentes neoplásicos e imunomodulares (32,1%) e J-anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (27,0%) enquanto que o sistema-órgão-classe mais afetado foi afecções da pele e distúrbios afins (23,7%). O Notivisa-medicamento é relevante recurso para produção de informações sobre farmacovigilância que deve ser utilizado para identificar padrões desconhecidos sobre a segurança dos medicamentos no Brasil.

Palavras-chave: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Farmacoepidemiologia. Farmacovigilância. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos.

Abstract: To assess the recordings of suspect adverse drug reactions (ADRs) notified under the Brazil's pharmacovigilance system (Notivisa-medication) between 2008 and 2013. This was a descriptive, retrospective study whose analysis units in database were patients and pairs of medication/adverse reaction. A total of 26,554 patients were identified, creating a notification rate of 22.8/million inhabitants/year. Female population (60.5%) prevailed in the total number of cases, as well as white race/color (58.1%) and *parda* ("brown"; 21.2%). Age was between 0 - 112 years old (median = 46 years). Almost 1/3 (32.5%) of the suspected ADRs was reported by the most vulnerable populations (elderly and children). 54,288 pairs of medication/adverse reactions were assessed. Severe adverse reactions prevailed (59.2%), and attention is drawn to those resulting in clinically important effect (83.1%). The most frequently found groups in severe ADRs were L-Antineoplastic and Immunomodulating Agents (32,1%) and J-Anti-infectives for Systemic Use (27.0%), while the most affected system-organ-class was skin diseases and similar conditions (23.7%). Notivisa/medication is an important resource to create information on pharmacovigilance to be used to identify unknown patterns about safety of medications in Brazil.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Pharmacoepidemiology. Pharmacovigilance. Adverse Drug Reaction Reporting Systems.

Introdução

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são eventos clínicos indesejáveis atribuídos aos medicamentos utilizados em doses adequadas à enfermidade e à condição clínica do paciente. Podem provocar danos graves à saúde, ocasionando, muitas vezes, admissões hospitalares e até mesmo óbito¹⁻³. Estudos norte-americanos sustentam que as RAMs estão entre as dez principais causas de morte nos Estados Unidos⁴ e são responsáveis por uma elevação dos custos no sistema de saúde daquele país⁵.

Vários métodos de farmacovigilância têm sido utilizados para a monitoramento de RAMs em condições reais⁶, como forma de compensar a limitada representatividade dos ensaios clínicos⁷ e o poder dos mesmos em evidenciar as reações adversas raras e tardias. A notificação espontânea é o método mais amplamente utilizado por diversos sistemas de farmacovigilância de base populacional^{8,9}. Apesar das suas reconhecidas limitações envolvendo, sobretudo, elevada subnotificação¹⁰, este método é particularmente importante no monitoramento de RAMs raras, tardias, graves, resultantes de interações farmacológicas, decorrentes do uso contínuo de medicamento, não descritas em bula e em grupos de pacientes mais vulneráveis, como crianças e idosos¹¹.

O Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, formulário medicamento que ocasionou danos à saúde (Notivisa-medicamento), criado em 2008 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é o principal sistema de notificações espontâneas de suspeitas de RAMs, entre outros eventos adversos, no Brasil. Visa, sobretudo, agregar as notificações e, por conseguinte, gerar sinais de alertas e hipóteses sobre a segurança de medicamentos. O objetivo deste estudo foi analisar as notificações de suspeitas de RAMs registradas no Notivisa-medicamento no período de 2008 a 2013.

Método

Desenho do estudo

Trata-se de estudo descritivo de corte transversal e retrospectivo com base de dados secundários sobre suspeitas de RAMs registradas no Notivisa-medicamento e fornecida pela Anvisa, em junho de 2015. O Notivisa-medicamento compreende sistema de vigilância passiva realizado a partir de notificações voluntárias feitas por diferentes segmentos da sociedade, sobretudo de instituições que integram a Rede sentinela – estratégia criada pela Anvisa, em 2002, composta, principalmente, por um conjunto de hospitais públicos e privados distribuídos nas cinco regiões do país¹².

Enquadramento conceitual e operacional

Para fins deste estudo, utilizou-se a definição de RAM estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como sendo “toda resposta nociva e não intencional a um medicamento relacionada a qualquer dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou modificação de funções fisiológicas”¹³. Os critérios para definição de RAMs consideradas como graves no Notivisa-medicamento são: óbito, ameaça à vida, anomalia congênita, danos que motivaram ou prolongaram a hospitalização, incapacidade persistente ou significativa e efeito clinicamente importante. As RAMs que resultam em outro tipo de desfecho são classificadas como não graves¹⁶.

As reações adversas foram agrupadas de acordo com sistema-órgão-classe (SOC) proposto pela Terminologia de Reações Adversas da OMS (WHO-ART), formado por 32 grupos¹⁴. Para os medicamentos suspeitos foi utilizado o Sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), composto por 14 grupos de medicamentos no primeiro nível de classificação¹⁵. Quanto à avaliação de causalidade de cada par medicamento-reação adversa, a Anvisa, órgão responsável pelo recebimento das RAMs no Brasil, adota o sistema da OMS,

composto por seis categorias: definido, provável, possível, improvável, condicional/não classificado e não acessível/não classificado¹⁶.

O termo “notificação” foi utilizado para se referir a um único caso suspeito de RAM (pessoa afetada) enquanto que o uso da palavra “registro(s)” foi designada para representar um par medicamento-reação adversa. De acordo com o arranjo organizacional da base de dados, dois ou mais registros podem ser originados de apenas um paciente no Notivisa-medicamento.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo compreendeu análise das notificações/registros que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: a) período compreendido entre 2008 e 2013, selecionados a partir da data da notificação; e b) reações adversas ocorridas em território nacional e com residentes no Brasil. Outros tipos de eventos adversos, como inefetividade terapêutica, intoxicação medicamentosa e erro de medicação foram excluídos da análise; e c) medicamento, como produto motivador da notificação, excluídos os fitoterápicos, homeopáticos, as vacinas e soros hiperimunes. Os registros com campos não preenchidos das variáveis “reações adversas” e “princípios ativos” foram igualmente excluídos.

Preparação e manejo da base de dados

Após a exclusão dos registros não objeto de interesse do estudo, a base de dados foi submetida a três etapas: 1) exploração inicial; 2) padronização geral e específica; e 3) manejo dos registros repetidos. Dado o conhecimento prévio dos autores em relação ao arranjo organizacional dos registros no Notivisa-medicamento, a base de dados foi duplicada para ser estudada de duas formas, isoladamente, tendo como referência na primeira, os pacientes (BDPAC) e na segunda, os pares de medicamento-reação adversa (BDPAR). A exclusão de duplicidades da base de dados ocorreu na terceira etapa.

Exploração inicial

Nesta etapa foi identificado um grande número de notificações/registros com o campo “nome do paciente” não preenchido. Tal variável é a mais importante no processo de identificação e exclusão de registros repetidos. Considerando-se este problema, o estudo dividiu a base de dados em três bases menores, segundo as possibilidades de preenchimento das variáveis relacionadas à identificação do paciente. Este procedimento objetivou minimizar a perda de notificações/registros a serem analisados. As três bases de dados criadas foram: 1) BD1 – notificações/registros contendo os nomes dos pacientes; 2) BD2 – notificações/registros com as iniciais do nome do paciente informadas ausência do nome do mesmo; e 3) BD3 – notificações/registros com os campos nome dos pacientes e suas iniciais ausentes. Após a exclusão das notificações/registros repetidos, as três bases de dados foram unidas e divididas, formando as bases de dados de interesse deste estudo (BDPAC e BDPAR).

Padronização geral e específica

Antes da criação das três bases de dados, a mesma foi submetida à padronização geral e específica que envolveu um conjunto de variáveis, denominadas de variáveis identificadoras (VI), escolhidas para permitir a identificação das notificações/registros repetidos e únicos em cada uma das bases de dados supracitadas. Durante a padronização, mais notificações/registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. A padronização geral incluiu a eliminação de acentos ortográficos, cedilha e pontos, mudança das letras para maiúsculas e exclusão de excessos de espaços entre duas letras ou palavras.

O Quadro 1 apresenta as VI utilizadas para cada uma das bases de dados, as regras adotadas e a padronização específica. Na persistência de notificações/registros com valores ausentes ou preenchidos como ignorados das variáveis “sexo” e “idade”, após essa última padronização, estes foram excluídos da base de dados. Após a padronização da variável “idade”,

decidiu-se por utilizar a variável “ano de nascimento”, uma nova variável criada na base de dados, na detecção das notificações/registros repetidos.

----- Quadro 1-----

Manejo das notificações/registros repetidos

A técnica de relacionamento determinístico foi utilizada para a identificação das notificações/registros repetidos correspondendo à combinação exata das VI para cada uma das bases de dados (BD1, BD2 e BD3). A identificação e exclusão automática das notificações/registros repetidos foram realizadas em uma única etapa, por meio do uso do *software* SPSS, versão 18®, optando pela permanência da primeira notificação/registo nas bases de dados. Os principais motivos da escolha da técnica determinística foram: i) simplificação do processo de relacionamento das notificações/registros; ii) praticidade e rapidez na execução; e iii) arranjo organizacional da base de dados do Notivisa-medicamento.

Análise dos dados e considerações éticas

Os *softwares* Office Excel® da Microsoft Corporation 2013 e RecLink III, versão 3.1.6® foram utilizados na etapa de padronização das VI enquanto que o SPSS, versão 18® foi utilizado nas análises descritivas dos dados que enfocaram dois componentes: paciente (BDPAC) e par medicamento-reação adversa (BDPAR).

As análises incluíram a caracterização demográfica (sexo, idade, raça/cor), geográfica (regiões, estados brasileiros e municípios) e temporal (2008 a 2013), fontes notificadoras mais frequentes e identificação das principais reações adversas, medicamentos, grupos ATC, SOC afetados e pares medicamento-reação adversa. Os critérios de gravidade da RAMs e as categorias de causalidade foram incluídas na caracterização dos pares de medicamento-reação adversa.

Quadro 1. Variáveis identificadoras (VI) utilizadas na detecção das notificações/registros repetidos e únicos, segundo a divisão da base de dados oriunda do Notivisa-medicamento.

VI	Regra e padronização específica	BD1	BD2	BD3
Nome do paciente	Foram considerados as notificações/registros com pelo menos dois nomes próprios. Correções de erros tipográficos e de inconsistências. Termos como Irmã e Senhor(a) foram excluídos. As notificações/registros iniciados com o “RN de...” ou “Lactante de...” ou “Filha(o) de...” permaneceram na base de dados sem alterações. Remoção das preposições dos nomes (de, da, do, das e dos).	x		
Iniciais do nome do paciente	Foram considerados as notificações/registros com pelos menos duas letras do alfabeto. Inseriu-se as iniciais que constavam no campo “nome do paciente” que não se apresentavam adequadamente registradas no campo “iniciais do nome”. Registros da BD1 que não atenderam as regras foram inseridos na BD2.		x	
Nome da fonte notificadora	Exclusão de termos específicos, como Dr e Dra. As notificações/registros das bases BD1 e BD2 que não atenderam as regras definidas foram inseridos na BD3.			x
Sexo	Definição do sexo a partir do nome do paciente julgado ser masculino ou feminino para as notificações/registros com preenchimento ignorado. Correção de algumas notificações/registros quanto ao sexo. As notificações/registros com nomes duvidosos permaneceram sem alteração, sendo excluídos aqueles que permaneceram ignorados.	x	x	x
Idade	A idade foi estabelecida na unidade "anos", variando de < 1 ano até 112 anos. Todas as idades foram recalculadas a partir da seguinte fórmula no Excel®: =INT((B2-A2/365,25), onde B2 é a data de início do evento, A2 é a data de nascimento do paciente e 365,25 é a média de dias no ano. Notificações/registros com a data de início do evento não preenchida foi utilizada a data de recebimento da notificação ou a data da notificação. A idade antiga da base de dados foi utilizada para complementação de notificações/registros que permaneceram com campos não preenchidos no cálculo da nova idade, assim como, a variável grupo de idade em relação aos < 1 ano. Notificações/registros com idade negativa foram avaliados e corrigidos.	x	x	x
Cidade de ocorrência do evento	Utilizou-se cidade da instituição notificadora para preenchimento dos campos vazios. Os campos com nomes de regiões administrativas do Distrito Federal foram modificados para Brasília.	x	x	x
Data de início do evento	A data de recebimento pelo notificador ou a de notificação no Notivisa-medicamento complementaram as notificações/registros com campos vazios e com datas inconsistentes.	x	x	x
Descrição da RAM†	Recodificação das reações adversas, adotando o código do termo preferencial agregado do WHOART*. Em algumas situações um sinônimo do termo preferencial foi priorizado, como agitação, em vez de, agitação psicomotora. Quando havia discordância entre o código WHOART e a descrição do evento, dava-se prioridade a está última. Correção de erros de codificação e preenchimento de campos em branco a partir da descrição do código WHOART.	x	x	x
Princípio ativo†	Preenchimento de campos vazios por meio da variável nome comercial do medicamento. Os princípios ativos foram pesquisados no bulário eletrônico da Anvisa** e no Google, caso não encontrados. O código ATC foi pesquisado no <i>website</i> referido abaixo***. Algumas regras foram adotadas, visando a melhoria na padronização da variável. Por exemplo, para alguns fármacos, como heparina e insulina, que haviam diferentes tipos, optou-se por classificá-los em um nível mais agregado.	x	x	x

†Variáveis utilizadas apenas na BDPAR. Websites: *<http://bioportal.bioontology.org/ontologies/WHO-ART/> **http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp; ***http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

BD1 – notificações/registros contendo os nomes dos pacientes; BD2 – notificações/registros com as iniciais do nome do paciente informadas ausência do nome do mesmo; e BD3 – notificações/registros com os campos nome dos pacientes e suas iniciais ausentes.

Como forma de avaliar o desempenho das regiões do país em relação às notificações de RAMs no período de 2008 a 2013, foi calculada a taxa anual média das notificações para cada milhão de habitantes. Os dados populacionais do país e por região geográfica foram obtidos do IBGE (http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/). Foi calculada a taxa de variação anual média (TVAM) que proporciona informação sobre as variações anuais acumuladas, em termos médio, entre as distintas variações de cada ano do período estudado. A TVAM é definida como $TVAM (\%) = (\sqrt[n]{VF/VIn} - 1) \times 100$ em que "n" representa o número de anos estudados e VIn e VF representam o valor inicial e o valor final do período, respectivamente.

O estudo teve aprovação do comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Parecer nº 950.737/2015) e permissão institucional para o uso da base de dados nominais, assegurando o sigilo das informações individuais dos pacientes, notificadores e nome comercial dos medicamentos.

Resultados

Uma base de dados inicial com 58.690 registros de suspeitas de RAMs foi obtida após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Um total de 21.240 registros não pertenciam ao período de tempo definido para análise e 1.996 não se enquadraram nos demais critérios, dos quais 1.256 (62,9%) registros foram identificados como inefetividade terapêutica e 191 (9,6%) como intoxicação medicamentosa, sendo igualmente excluídos. Após a padronização, foram excluídos 2.826 registros com campos não preenchidos, sendo 2.511 (88,8%) relacionados à variável "idade" e 315 (11,2%) à variável "sexo".

A combinação das VI utilizada para formar a BDPAC produziu 16.461 (57,7%) notificações repetidas na BD1 enquanto que na BD2 e BD3 os percentuais corresponderam a 52,4% (n= 13.804) e 49,3% (n= 1.871), respectivamente. Na BDPAR, os valores para BD1,

BD2 e BD3 corresponderam a, nesta ordem, 9,3% (2.652), 5,9% (1.565) e 4,3% (163). Com o processo de exclusão das notificações/registros repetidos, a população do estudo, entre 2008 e 2013, foi formada por 26.554 pacientes na BDPAC e 54.310 registros na BDPAR, equivalendo a 45,2% e 92,5% do total de notificações/registros da base de dados inicial, respectivamente. Após este processo, outros 16 registros foram excluídos da BDPAR por problemas no preenchimento da variável “princípio ativo”, resultando em uma base com 54.288 registros. Os motivos foram: i) 10 apresentavam vários nomes de fármacos, não se tratando de associação medicamentosa; e ii) 12 descreviam o grupo farmacológico do medicamento.

Na base de dados com 26.554 pacientes, a população feminina (60,5%) prevaleceu entre os casos com suspeitas de RAMs, variando de 56,0% (2008) a 62,1% (2013). A raça/cor foi informada em 9.638 pacientes, correspondendo a 36,3% do total das notificações. Prevaleceram a raça/cor branca e parda, respectivamente, 58,1% e 21,2%. A idade variou de 0 a 112 anos, com mediana igual 46 anos, com média igual 44 anos e desvio padrão de 22,7 anos. Um total de 4.430 casos (16,7%) foi observado na faixa etária de 45 a 54 anos e 4.304 (16,2%) entre 55 e 64 anos de idade. Quase 1/3 (32,5%) das suspeitas de RAMs ocorreram em populações mais vulneráveis, particularmente, os idosos (≥ 65 anos) que representaram 19,6% e as crianças (≤ 14 anos), com um percentual menor de 12,9%.

A origem geográfica dos pacientes foi, principalmente, das regiões Sudeste (59,7%) e Sul (17,0%). Estas mesmas regiões obtiveram os melhores desempenhos ao apresentarem as taxas mais elevadas de notificação por 1 milhão de habitantes (Tabela 1). Os cinco estados com maior percentual de pacientes foram, nesta ordem, São Paulo (n=10.331; 38,9%), Minas Gerais (n=2.737; 10,3%), Rio de Janeiro (n=2.663; 10,0%), Rio Grande do Sul (n=2.570; 9,7%) e Ceará (n=1.781; 6,7%). Não houve registros de casos provenientes do Amapá. Entre 2008 e 2013, observou-se que 418 municípios estão representados na população com suspeitas de RAMs, correspondendo a 7,5% do total de 5.565 municípios brasileiros (ano de 2010). São

Paulo (n=7.476; 28,2%), Rio de Janeiro (n=2.594; 9,8%) e Belo Horizonte (n=2.039; 7,7%) foram os municípios mais prevalentes quanto ao local de ocorrência das RAMs.

----- Tabela 1 -----

Tabela 1. Taxa anual média (TAM) de notificações* por regiões do Brasil, 2008 a 2013

Região	Total de notificações	Nº médio anual de notificações	Nº médio anual de habitantes	TAM / 1 milhão de habitantes
Norte	1.635	273	15.649.261	17,4
Nordeste	4.311	719	54.262.449	13,2
Sudeste	15.850	2.642	81.886.921	32,3
Centro-Oeste	235	39	14.161.671	2,7
Sul	4.523	754	28.014.423	27,0
<i>Brasil</i>	<i>26.554</i>	<i>4.427</i>	<i>193.974.725</i>	<i>22,8</i>

*1 notificação = 1 paciente.

A fonte notificadora foi informada em 73,6% (n=19.548) dos casos registrados na BDPAC. Deste total, 55,1% provieram da Rede Sentinela, 15,5% de hospitais e 1,2% das vigilâncias sanitárias (Anvisa, vigilâncias estaduais, municipais e distrital). Os laboratórios farmacêuticos contribuíram com 0,7% dos casos registrados no Notivisa-medicamento. Ao longo do período estudado, houve um aumento crescente dos registros e pacientes notificados no Notivisa-medicamento, resultando em TVAM de 20,4% e 23,2%, respectivamente. Obteve-se uma mediana de 2,1 registros para cada paciente, variando de 1,8 (2013) a 2,2 (2009 e 2011) (Tabela 2).

----- Tabela 2 -----

No período de 2008 a 2013, foram encontrados 839 princípios ativos (108 associações medicamentosas) responsáveis por 765 suspeitas de reações adversas, formando 15.013 pares de medicamento-reação adversa diferentes na BDPAR. A distribuição anual destas informações está demonstrada nas Tabelas 2 e 3. Em 2013, houve um aumento de 2,5 vezes no número de

registros quando comparado ao ano de 2008. Ao mesmo tempo, houve uma redução na razão de RAMs graves: não graves em -16,8% (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição anual de registros, pacientes e número de princípios ativos e reações adversas diferentes no Notivisa-medicamento, 2008 a 2013.

Ano	Total de registros	Total de pacientes	Nº de princípios ativos*	Nº de reações adversas	Gravidade dos registros	
					Grave (%)	Não grave (%)
2008	4.864	2.322	380	356	2.954 (60,7)	1.910 (39,3)
2009	6.560	2.988	418	326	3.588 (54,7)	2.972 (45,3)
2010	8.582	4.093	479	411	4.879 (56,9)	3.703 (43,1)
2011	11.220	5.164	513	433	6.731 (60,0)	4.489 (40,0)
2012	10.834	5.387	476	418	7.088 (65,4)	3.746 (34,6)
2013	12.228	6.600	511	475	6.902 (56,4)	5.326 (43,6)
<i>Total</i>	54.288	26.554	-	-	32.142 (59,2)	22.146 (40,8)

*Cada associação medicamentosa foi contada como um princípio ativo.

No que diz respeito à gravidade, prevaleceram as reações adversas graves (59,2%; n=32.142) (Tabela 2), com destaque para as que resultaram em efeito clinicamente importante (83,1%), motivaram ou prolongaram a hospitalização (9,2%) e ameaça à vida (4,7%). Casos de anomalias congênitas e óbitos atribuídos ao uso de medicamentos foram constatados em 22 (0,1%) e 585 (1,8%) registros, respectivamente. A Tabela 3 apresenta a quantidade de pares de medicamento-reação adversa diferentes e os cinco pares mais prevalentes, segundo gravidade e ano de notificação. Há certa homogeneidade na predominância dos principais pares ao longo dos anos, principalmente, para aqueles enquadrados como RAMs graves.

----- Tabela 3 -----

Uma distribuição equânime em termos de representação dos grupos da classificação ATC dos medicamentos foi constatada para as RAMs graves e não graves, com a presença dos 14 grupos da ATC. Os mais frequentes nas RAMs graves foram: L-agentes neoplásicos e imunomodulares (32,1%), J-anti-infeciosos gerais para uso sistêmico (27,0%) e N-sistema nervoso (12,9%). Nas não-graves, os grupos ATC, nesta ordem, foram: J-anti-infeciosos

gerais para uso sistêmico (26,8%), L-agentes neoplásicos e imunomodulares (19,5%) e N-sistema nervoso (18,6%).

Tabela 3. Quantidade anual dos pares medicamento-reação adversa diferentes e os cinco pares mais prevalentes no Notivisa-medicamento, 2008 a 2013.

Ano	Total de pares	Principais pares (*)	
		Grave	Não grave
2008	2.824	Docetaxel-Hiperemia da pele (n= 53; 1,8%)	Dipirona-Eritema (n= 27; 1,4%)
		Docetaxel-Dispneia (n= 46; 1,6%)	Vancomicina-Prurido (n= 20; 1,0%)
		Docetaxel-Dor no peito (n= 32; 1,1%)	Dipirona-Prurido (n= 20; 1,0%)
		Docetaxel-Dorsalgia (n= 29; 1,0%)	Vancomicina-Eritema (n= 18; 0,9%)
		Paclitaxel-Dispneia (n= 19; 0,6%)	Ciprofloxacina-Prurido (n= 16; 0,8%)
2009	3.261	Docetaxel-Hiperemia da pele (n= 103; 2,9%)	Morfina-Prurido (n= 44; 1,5%)
		Docetaxel-Dispneia (n= 102; 2,8%)	Dipirona-Prurido (n= 40; 1,3%)
		Docetaxel-Dor no peito (n= 85; 2,4%)	Tramadol-Náuseas (n= 23; 0,8%)
		Docetaxel-Dorsalgia (n= 42; 1,2%)	Cefalotina-Prurido (n= 21; 0,7%)
		Vancomicina-Prurido (n= 26; 0,7%) [†]	Oseltamivir-Vômitos (n= 21; 0,7%)
2010	4.197	Ácido diatrizóico+Diatrizoato de meglumina-Urticária (n=37; 0,8%)	Morfina-Pele seca (n=64; 1,7%)
		Vancomicina-Prurido (n= 37; 0,8%)	Morfina-Prurido (n= 43; 1,2%)
		Ácido diatrizóico+Diatrizoato de meglumina-Prurido (n= 34; 0,7%)	Docetaxel-Hiperemia da pele (n= 35; 0,9%)
		Vancomicina-Erupção cutânea (n= 31; 0,6%)	Docetaxel-Dorsalgia (n= 28; 0,8%)
		Docetaxel-Hiperemia da pele (n= 30; 0,6%)	Dipirona-Prurido (n= 28; 0,8%)
2011	5.073	Docetaxel-Hiperemia da pele (n= 144; 2,1%)	Ácido diatrizóico+Diatrizoato de meglumina-Urticária (n= 95; 2,1%)
		Docetaxel-Dor no peito (n= 120; 1,8%)	Furosemida-Hipotensão (n= 49; 1,1%)
		Docetaxel-Dispneia (n= 119; 1,8%)	Prurido-Morfina (n= 45; 1,0%)
		Vancomicina-Prurido (n= 52; 0,8%)	Dorsalgia-Docetaxel (n= 42; 0,9%)
		Docetaxel-Dor renal (n= 47; 0,7%)	Hiperemia da pele-Docetaxel (n= 27; 0,6%) [§]
2012	4.614	Docetaxel-Hiperemia da pele (n= 142; 2,0%)	Morfina-Prurido (n= 59; 1,6%)
		Paclitaxel-Choque anafilático (n= 110; 1,6%)	Paclitaxel-Choque anafilático (n= 56; 1,5%)
		Docetaxel-Dispneia (n= 89; 1,3%)	Dipirona-Prurido (n= 38; 1,0%)
		Docetaxel-Dor no peito- (n= 85; 1,2%)	Iopramida-Prurido (n= 33; 0,9%)
		Vancomicina-Prurido (n= 69; 1,0%)	Vancomicina-Prurido (n= 33; 0,9%)
2013	5.085	Docetaxel-Hiperemia da pele (n= 129; 1,9%)	Paclitaxel-Choque anafilático (n= 188; 3,5%)
		Docetaxel-Dispneia (n= 118; 1,7%)	Docetaxel-Choque anafilático (n= 107; 2,0%)
		Docetaxel-Dor renal (n= 100; 1,4%)	Morfina-Prurido (n= 94; 1,8%)
		Docetaxel-Dor no peito (n= 85; 1,2%)	Oxaliplatina-Choque anafilático (n= 53; 1,0%)
		Morfina-Prurido (n= 71; 1,0%)	Vancomicina-Prurido (n= 52; 1,0%)

(*) Frequência absoluta e relativa dos pares medicamento-reação adversa, segundo gravidade e ano de notificação no Notivisa- medicamento. Os valores totais dos pares de RAMs graves e não graves para cada ano estão na Tabela 2. [†]Par Docetaxel-Dor abdominal (n= 26; 0,7%) apresentou os mesmos valores. [§]Par Dipirona-Prurido (n= 27; 0,6%) apresentou os mesmos valores.

Os medicamentos docetaxel (9,1%), vancomicina (4,1%), paclitaxel (3,6%), ciprofloxacino (2,6%), dipirona (2,4%), carboplatina (1,9%) e oxiplatina (1,9%) foram os sete fármacos suspeitos mais envolvidos com as RAMs graves. Já os medicamentos dipirona (3,8%), paclitaxel (3,6%), vancomicina (3,4%), morfina (3,0%), ciprofloxacino (3,0%), tramadol (3,0%) e docetaxel (2,9%) foram os sete fármacos suspeitos mais frequentes nas RAMs não graves.

As onze reações adversas mais frequentemente descritas, segundo a gravidade, estão apresentadas na Tabela 4. Os três SOC mais afetados nas RAMs graves foram: Afecções da pele e distúrbios afins (23,7%), Distúrbios do estado geral (13,5%) e Distúrbios do sistema gastrointestinal (11,9%). Os principais SOC encontrados para as RAMs não graves não foram diferentes daqueles que caracterizaram as RAMs graves, prevalecendo Afecções da pele e distúrbios afins (36,1%), Distúrbios do estado geral (14,4%) e Distúrbios do sistema gastrointestinal (13,9%).

----- Tabela 4 -----

Em 82,6% dos registros a reação adversa notificada estava descrita na bula do medicamento, de um total de 35.194 (64,8%) com esta informação. Casos simultâneos de RAMs graves e não descritas na bula ocorreram em 3.829 (7,0%) do total de registros. O uso de medicamentos concomitantes estava presente em 70,0% de 38.630 dos registros que continham este dado. A informação sobre interação medicamentosa foi identificada em 32.440 registros, dos quais em 13,3% (n= 4.318) foi considerada a possibilidade de ocorrência deste fenômeno. Quatorze vias de administração dos medicamentos foram mencionadas em 43.526 (80,2%) registros, com predominância da intravenosa (75,3%) e oral (20,6%).

Tabela 4. As onze reações adversas mais frequentes no Notivisa-medicamento, segundo a gravidade, 2008 a 2013 (N=54.288).

Graves (N=32.142)			Não graves (N=22.146)		
<i>Reação adversa</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Reação adversa</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Prurido	2.595	8,1	Prurido	3.395	15,3
Dispnéia	1.511	4,7	Erupção cutânea	1.385	6,3
Erupção cutânea	1.459	4,5	Hiperemia da pele	1.309	5,9
Hiperemia da pele	1.405	4,4	Eritema	1.149	5,2
Eritema	1.077	3,4	Náuseas	1.045	4,7
Vômitos	973	3,0	Urticária	1.029	4,6
Vasodilatação	886	2,8	Vasodilatação	956	4,3
Náuseas	862	2,7	Vômitos	914	4,1
Urticária	852	2,6	Choque anafilático	673	3,0
Dor no peito	654	2,0	Flebite	441	2,0
Diarréia	582	1,8	Diarréia	439	2,0

A variável que representa o “nexo causal” estava preenchida em 30.060 registros (55,4%). Destes, em 29.377 (97,7%) a avaliação de causalidade do par medicamento-reação adversa foi estabelecida. Predominaram as seguintes categorias de causalidade: possível (46,7%), provável (44,1%) e não acessível/não classificável (3,9%). As categorias “definida” e “improvável” representaram 1,4% e 2,6% dos pares, respectivamente. Um total de 683 (2,3%) registros apresentaram o conteúdo preenchido com outras três opções: investigação (n=346), indefinido (n=175) e não relacionado (n = 162).

A Figura 1 mostra a comparação anual entre o total de registros e aqueles com nexos causal definido, provável e possível, assim como a relação percentual entre eles. Observou-se uma redução acentuada na quantidade de registros com nexos causal definido, provável e possível em relação ao total de registros no Notivisa-medicamento, da ordem de 83,0% (4.032/4.864) em 2008 para 21,1% (2.587/12.228) em 2013. O menor valor foi registrado em 2012, com 18,1% (1.959/10.834), sendo que a mediana do período foi de 67,1%.

----- Figura 1 -----

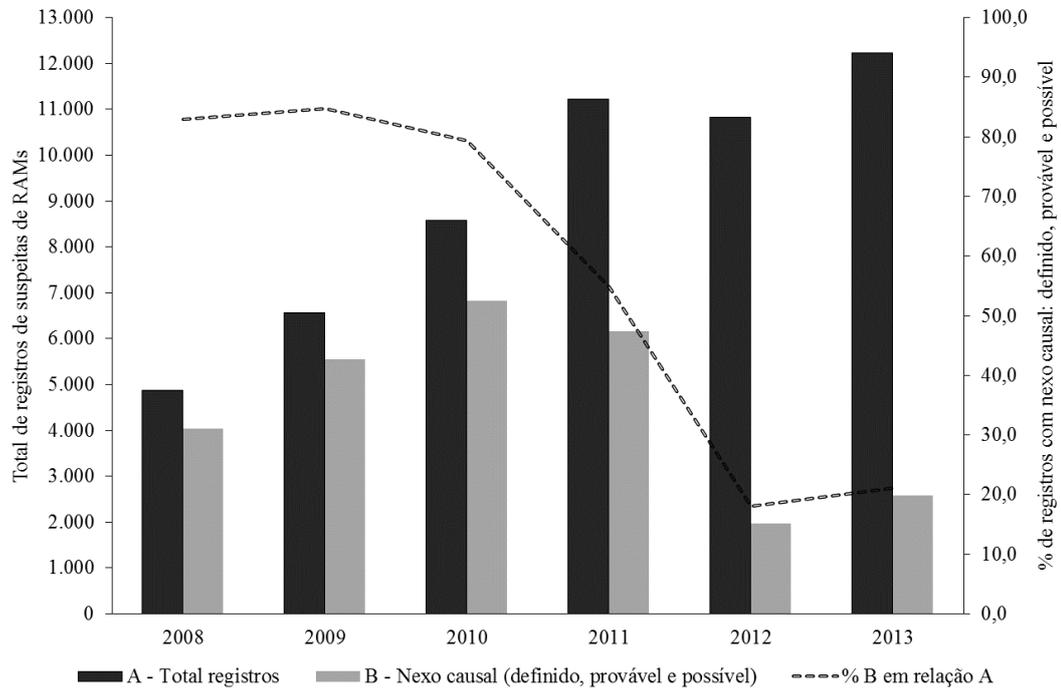


Figura 1. Distribuição anual da relação percentual dos registros comnexo causal definido, provável e possível sobre o total de registros no Notivisa-medimento.

Discussão

A vigilância e o monitoramento das pessoas que fazem uso de medicamentos englobam, necessariamente, a produção e análises das informações sobre RAMs dos sistemas de farmacovigilância. Por exemplo, o sistema de notificações de eventos adversos da *Food and Drug Administration* (AERS/FDA) dos Estados Unidos tem proporcionado evidências de que certos medicamentos aprovados para uso produziram graves problemas de segurança. Alguns deles foram retirados do mercado com base na totalidade ou em parte das notificações de eventos adversos¹⁷.

A identificação de fatores de predisposição para RAMs pelos sistemas de farmacovigilância é essencial em contribuir com a segurança dos pacientes. Os grupos de idade mais vulneráveis, como crianças e idosos, doenças hepáticas e renais, polifarmácia e sexo

feminino são alguns dos fatores que sugerem maior susceptibilidade às RAMs¹⁹. Nos dados do Notivisa-medicamento predominaram a população feminina e uso de medicamentos concomitantes. Estudos que analisaram dados de sistemas de notificações espontâneas, também, encontraram resultados semelhantes quanto ao predomínio de alguns dos fatores de predisposição^{11,17,20}.

Dados sobre grupos étnicos, também devem ser monitorados pelos sistemas de farmacovigilância. Os pacientes de vários grupos étnicos têm riscos diferenciados para RAMs, podendo ser um determinante de danos no tratamento do paciente, seja porque atua como uma medida substituta da constituição genética ou por fatores culturais que alteram o risco da ocorrência do problema²¹. A título exemplificativo, indivíduos negros em uso de fármacos cardiovasculares são mais susceptíveis de desenvolvimento de RAMs do que não negros²¹. No nosso estudo, apesar da escassa informação, a população negra e parda representou 1/3 dos casos notificados no Notivisa-medicamento, podendo ser ainda maior, dada a composição étnica variável de cada região do país. No sistema americano, sequer há um campo disponível no formulário para a coleta desta informação¹⁷.

A origem geográfica dos pacientes aparentemente reflete a distribuição e participação dos hospitais credenciados na Rede sentinela por unidades da federação, demonstrando sua relevância e também preponderância na detecção de suspeitas de RAMs no país. Os estados de São Paulo (n=54), Minas Gerais (n=21), Rio de Janeiro (n= 18) e Santa Catarina (n= 18) possuem a maior frequência de instituições na Rede sentinela, de um total de 193 (lista atualizada em abril de 2013)²². O estado do Rio Grande do Sul está em quarto lugar, com 12 hospitais. O Ceará (n= 8), na sexta colocação, conta, também, com um sistema de farmacovigilância local bastante proativo²⁰. A época, não haviam hospitais do Amapá e Roraima na Rede sentinela. Tais fatos apontam para uma dependência do Notivisa-medicamento em relação à Rede Sentinela.

A maioria das notificações do Notivisa-medicamento foi originada de pacientes atendidos em hospitais, pois tem predominado, ao longo dos anos, este tipo de instituição na Rede sentinela. Outra parcela importante das notificações, também, foi registrada por hospitais não integrados à Rede sentinela. As notificações de RAMs advindas dos hospitais são relevantes porque os novos medicamentos comercializados, em geral, são primeiramente utilizados nesse ambiente clínico, as RAMs graves são mais susceptíveis de ocorrer dada o estado de saúde agravado dos pacientes, elas também podem ser detectadas logo no seu início, as notificações espontâneas tendem a ser mais precisas e completas^{20,23} e parte importante das admissões hospitalares estão associadas com RAMs²⁴.

Chama atenção o percentual pouco expressivo das notificações de laboratórios farmacêuticos em relação ao total dos pacientes. Desde 2009, essa fonte notificadora é obrigada por norma a notificar as RAMs graves às autoridades sanitárias²⁵. As RAMs classificadas como graves representaram 62,0% dos 193 registros identificados como de origem nos laboratórios farmacêuticos. Diferentemente dos nossos achados, um estudo português encontrou que as notificações dos laboratórios farmacêuticos representaram quase que 47,0% de todos os registros analisados entre 2009 e 2011¹¹.

O objetivo primordial dos sistemas de notificações espontâneas é a geração de sinais de segurança pelos sistemas de farmacovigilância. Apesar do crescimento anual no número de notificações no período estudado, os valores muito baixos das taxas médias anuais encontrados para o país e respectivas regiões geográficas comprometem este objetivo. Reforça-se que tais taxas não são representativas do conjunto de notificações registradas no país haja visto que muitas delas não estão integradas ao Notivisa-medicamento, a exemplo daquelas provenientes do sistema de farmacovigilância do estado de São Paulo e também de pacientes/familiares/cidadão. À luz da experiência internacional, é razoável que um sistema de farmacovigilância receba quantidade anual equivalente a 300 notificações por 1 milhão de

habitantes²⁶. O sistema de farmacovigilância da África do Sul registrou uma taxa de notificação, em 2011, de 77 por milhão de habitantes²⁷ enquanto que o sistema português a taxa média anual foi de 110 por milhão de habitantes para o período de 2009 a 2011¹¹. Países como Nova Zelândia, Suécia, Austrália e Suíça apresentaram mais de 300 notificações por milhão de pessoas no período de 2000 a 2009²⁸.

Igualmente importante para a geração de sinais de segurança é a avaliação de causalidade individual – condição *sine qua non* para um sistema robusto de notificação de RAMs. No Notivisa-medicamento, cada par medicamento-reação adversa é revisado e sua causalidade é avaliada. Neste estudo, a avaliação de causalidade não foi realizada em quase metade (44,6%) dos registros, envolvendo, principalmente, os anos de 2012 e 2013. Este achado provavelmente explique a acentuada redução na quantidade de pares medicamento-reação adversa classificados como definido, provável e possível, verificado, principalmente, nos anos de 2012 e 2013. Tais achados levam a inferir um comprometimento significativo na geração de sinais de segurança e, por conseguinte, sérias limitações no planejamento e adoção de medidas regulatórias oportunas e adequadas para um efetivo monitoramento e controle de RAMs.

Qualquer suspeita de RAMs deve ser registrada no Notivisa-medicamento, independentemente da sua gravidade e descrição ou não na bula do medicamento. Particularmente a detecção e análise de RAMs graves e não descritas na bula são muito importantes devido agregarem mais valor para a promoção da segurança do paciente¹¹. Em relação aos critérios de gravidade, os dados espanhóis diferiram do nosso estudo ao identificar valores maiores para admissão ou prolongamento da hospitalização (48%) e ameaça à vida (24%) e valores bem menores para efeito clinicamente importante (20%) no período de 10 anos (1998 a 2008)²⁹.

Constatou-se grande diversidade de medicamentos supostamente relacionados às reações adversas, pois todos os 14 grupos de classificação ATC foram representados no estudo.

Os dados mostraram que os três grupos de medicamentos predominantes foram os mesmos em ambas as reações graves e não graves (L-agentes neoplásicos e imunomodulares, J-anti-infecciosos gerais para uso sistêmico e N-sistema nervoso), sendo que no conjunto tais grupos representaram, respectivamente, 72,0% e 64,9% do total de medicamentos relacionados com as reações adversas. Resultados semelhantes foram constatados em estudo com dados do sistema de notificações espontâneas de Portugal¹¹.

A facilidade no reconhecimento de situações clínicas que comprometem o sistema tegumentar (pele e anexos) do paciente, também, é constatada nos casos de suspeitas de RAMs. Necrólise epidérmica tóxica e Síndrome de Stevens Johnson são exemplos clássicos de RAMs graves que, ao comprometer o sistema tegumentar de maneira específica, facilitam o diagnóstico³⁰. Nesta direção, muitas RAMs não graves frequentemente notificadas, como prurido, erupção cutânea e hiperemia da pele é outra situação que ajuda a explicar as afecções da pele e distúrbios afins como o principal SOC afetado encontrado no nosso estudo e, também, descrito nos sistemas de farmacovigilância de outros países¹⁸.

Especial atenção deve ser dada na decisão sobre se um relato de caso preenche os critérios definidos para RAM grave e, portanto, agilizar sua elegibilidade para notificação às autoridades reguladoras. Dificuldades podem ocorrer no reconhecimento da gravidade, principalmente, na ausência de critérios claros, como motivou ou prologou a hospitalização. Para reduzir esta incerteza, o *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) propôs uma lista com 836 (7,0%) termos, de um total de 12.000, que devem sempre ser considerados “graves”, como broncoespasmo, ulceração mucocutânea, flebite e Síndrome de Stevens Johnson³¹. Vários registros analisados do Notivisa-medicamento não atenderam a lista, pois termos que deveriam ter sido classificados como graves, a exemplo, de choque anafilático (Tabela 3 e 4), flebite (Tabela 4), angioedema, agranulocitose, entre outros foram descritos como não grave.

A utilização de dados provenientes de notificações espontâneas tem várias limitações conhecidas que impedem inclusive de fazer inferências de causalidade, como elevada subnotificação, problemas na qualidade dos dados, vieses de notificação, dificuldades no reconhecimento de RAMs e desconhecimento do total de pessoas expostas ou não aos medicamentos, mas que apresentam a mesma condição clínica^{10,17,32}. No nosso estudo apurou uma elevada subnotificação se comparada com a meta anual de notificações que devem ser recebidas por sistemas de farmacovigilância (300/1 milhões de habitantes/ano). Foram, também, identificadas incompletudes de campos importantes do formulário do Notivisa-medimento, como sexo, idade e raça/cor, dificultando uma caracterização do problema mais próximo da realidade do país. São necessários a criação e o monitoramento de mecanismos que minimizem tais problemas, pois as RAMs figuram entre as principais causas de morbidade e mortalidade em diversos países¹⁻³.

As limitações dos sistemas de notificações espontâneas não resultam em desuso dos dados, pois, muitas vezes, o início da vigilância ativa de RAMs tem como ponto de partida as evidências identificadas pelo acúmulo de notificações espontâneas¹⁷. A relação entre o uso de clopidrogel com a ocorrência de púrpura trombocitopênica trombótica, por exemplo, se deu a partir de relatos espontâneos que relacionaram a ticlopidina, um fármaco da mesma classe do clopidogrel, com tal reação adversa^{17,33}. Ademais, os sistemas de notificações espontâneas são, provavelmente, o método de melhor relação custo-efetividade para o monitoramento de RAMs graves e raras não descobertas por ocasião da realização dos ensaios clínicos³².

A preparação da base de dados e padronização das variáveis identificadoras constituíram as atividades críticas e que demandaram mais trabalho devido à inconsistência e carência de dados de parte das informações na base de dados. A presença de erros de preenchimento, dados incompletos e campos não preenchidos dificultam o relacionamento dos registros na etapa de

detecção de duplicidades e, por conseguinte, podem artificialmente produzir sinais de segurança não verdadeiros.

Buscou-se identificar e corrigir os erros de preenchimento e os dados incompletos por meio de inspeção visual e comparação de variáveis. No caso dos campos incompletos, optou-se pela exclusão dos registros com variáveis identificadoras não preenchidas, evitando falha no pareamento de dois ou mais registros que correspondessem a uma mesma pessoa (falsos-negativos). Não houve diferença significativa no uso da variável “ano de nascimento” em relação à variável idade no que tange ao número de pares repetidos e únicos formados. Os resultados apresentados neste estudo podem não estar totalmente livres de erros, principalmente, no que tange às variáveis nome do paciente, iniciais do nome e nome do notificador que foram utilizadas como variáveis fundamentais no processo de identificação dos registros repetidos.

O Notivisa-medicamento é importante recurso para produção de informações sobre farmacovigilância no Brasil, devendo ser utilizado para identificar padrões desconhecidos sobre perfil de segurança dos medicamentos. Este estudo fez uma análise dos registros notificados no Notivisa-medicamento, que embora seja o principal repositório de dados sobre RAMs no Brasil, representa apenas uma pequena parte de um fenômeno socialmente significativo que ocorre no país. Outro ponto importante é que as notificações não estabelecem uma relação causal entre medicamento e reação adversa, podendo apontar para necessidade de mais investigações clínicas e epidemiológicas. Aspectos relacionados aos sistemas de saúde, padrões de doenças e de prescrição médica, tempo de comercialização do medicamento, atividades de *marketing* e de farmacovigilância dos fabricantes e farmacogovernança dos órgãos reguladores podem ser responsáveis por diferenças observadas entre os dados brasileiros de farmacovigilância e de outros países^{18,34}.

Referências

1. Kongkaew C, Noyce P, Ashcroft D. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017–25.
2. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother.* 2012;46(2):169–75.
3. Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC De, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Cien Saude Colet.* 2012;17(1):61–70.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *J Am Med Assoc.* 1998;279(15):1200.
5. Ernst FR, Grizzle a J. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41(2):192–9.
6. Martins ACM. Eventos adversos a medicamentos: bancos de dados administrativos de pacientes hospitalizados e registro de óbitos como fonte de informação. Escola Nacional de Saúde Pública; 2015.
7. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. Vol. 10, Drug Safety. 1994. p. 93–102.
8. Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov;19(11):1181–5.
9. Singh A, Bhatt P. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(3):228.
10. Hazell L, Shakir S a W. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
11. Silva JC Da, Soares M, Martins S. Reações Adversas a Medicamentos-Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG). Relatório Final. Lisboa; 2012.
12. Petramale CA. Projeto Hospitais Sentinela: uma estratégia de vigilância para a pós-comercialização de produtos de saúde [Internet]. Escola Nacional de Administração Pública. Brasília; [cited 2016 Mar 28]. p. 1–7. Available from: [http://repositorio.enap.gov.br/bitstream/handle/1/483/Projeto Hospitais Sentinelas.pdf?sequence=1](http://repositorio.enap.gov.br/bitstream/handle/1/483/Projeto_Hospitais_Sentinelas.pdf?sequence=1)
13. World Health Organization. Glossary of terms used in Pharmacovigilance [Internet]. [cited 2014 Nov 15]. Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>
14. WHO Collaboration Centre for International Drug Monitoring. The WHO Adverse Reaction Terminology - WHO-ART. 2005.
15. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016 [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 7]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. Brasília; 2008.
17. Wysowski DK, Swartz L. Adverse Drug Event Surveillance and Drug Withdrawals in the United States, 1969-2002: The Importance of Reporting Suspected Reactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1363–9.
18. Ampadu HH, Hoekman J, de Bruin ML, Pal SN, Olsson S, Sartori D, et al. Adverse Drug Reaction Reporting in Africa and a Comparison of Individual Case Safety Report Characteristics Between Africa and the Rest of the World: Analyses of Spontaneous Reports in VigiBase®. *Drug Saf.* 2016;39(4):335–45.
19. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(6):349–51.
20. Coêlho HL, Arrais PSD, Gomes AP. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. *Cad.saúde pública.* 1999;15(3):631–40.
21. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ.* 2006;332(7551):1177–81.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Blog da Rede Sentinela [Internet]. 2013 [cited 2016 Jun 6]. Available from: <http://redesentinela-anvisa.blogspot.com.br/p/sobre-rede-sentinela.html>
23. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(6):653–8.
24. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies. *Ann Pharmacother.* 2008 May 27;42(7):1017–25.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano [Internet]. 2009 [cited 2014 Nov 21]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html
26. Meyboom RH, Egberts a C, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf* [Internet]. 1999;21(6):429–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10612268>
27. Maigetter K, Pollock AM, Kadam A, Ward K, Weiss MG. Pharmacovigilance in India, Uganda and South Africa with reference to WHO's minimum requirements. *Int J Heal Policy Manag.* 2015;4(5):295–305.
28. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PSG, Holme Hansen E. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade. *Drug Saf.* 2012;35(12):1171–82.
29. Madurga M, Lázaro F, Martín-Serrano G, Quiroga M. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: su historia en cifras. In: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, Abajo FJ de, editors. Los primeros 25 años del Sistema Español

de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2010. p. 31–46.

30. Ferner RE. Causality Assessment in an Evolving Pharmacovigilance Landscape. In: Organization WH, editor. Determining causality case by case. Uppsala: World Health Organization; 2012. p. 7.
31. Council for International Organizations of Medical Sciences. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Geneva; 2001. 1-381 p.
32. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. Clin Ther. 1998;20(supp 3):C40–4.
33. Bennett CL. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Ticlopidine: A Review of 60 Cases. Ann Intern Med. 1998 Apr 1;128(7):541.
34. Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. J Pharm Policy Pract. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice; 2016;9(1):3.

ARTIGO 6

Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos

Recommendation of ICD-10 codes for surveillance of adverse drug reactions and drug poisoning

Daniel Marques Mota^{1,2}, Álvaro Vigo¹ e Ricardo de Souza Kuchenbecker¹

¹Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Artigo aprovado para publicação na revista brasileira Ciência & Saúde Coletiva

Resumo Propor uma lista-referência de códigos da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) para a vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos, denominados de eventos adversos. A elaboração da lista-referência percorreu quatro fases: definição dos códigos, validação e duas de caracterização da lista. As associações entre variáveis foram avaliadas pelo teste qui-quadrado de Pearson e análise de correspondência múltipla. Foram identificados 691 códigos relacionados com reação adversa a medicamentos (52,1%) e intoxicação medicamentosa (47,9%). Um total de 687 (99,4%) e 511 (73,9%) códigos foram validados na 1ª e 2ª validação, respectivamente. Há diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre reações adversas e intoxicação medicamentosa nas variáveis utilizadas para a caracterização da lista-referência. A associação entre medicamento e admissão hospitalar e óbito foi estatisticamente significativa quando estratificada por tipo de evento adverso ($p < 0,001$). Na análise de correspondência múltipla identificou-se três agrupamentos de códigos em que há associações entre as categorias de resposta das variáveis estudadas. A lista-referência pode ser uma ferramenta útil nas ações de farmacovigilância no Brasil.

Palavras-chave Classificação Internacional de Doenças; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Envenenamento.

Abstract To propose a reference list of codes of the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) for the surveillance of adverse drug reactions and drug poisoning, called adverse events. The preparation of reference list occurred in four phases: one related the definition of the codes, validation and two characterization of the list. Associations between variables were evaluated using the Pearson's chi-squared test and multiple correspondence analysis. There were identified 691 codes related to adverse drug reactions (52.1%) and drug poisoning (47.9%). A total of 687 (99.4%) and 511 (73.9%) codes were validated in 1st and 2nd validation, respectively. There were statistically significant differences ($p < 0.05$) between adverse reactions and drug poisoning in the variables used to characterize the reference list. The association between drug and hospital admission and death was statistically significant when stratified by type of adverse event ($p < 0.001$). In multiple correspondence analysis identified three grouping of codes where there are associations between categories of response assessed. The reference list can be a useful tool in pharmacovigilance actions in Brazil.

Key words International Classification of Diseases; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Poisoning.

Introdução

A farmacovigilância é definida como ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados com medicamentos¹. Colabora com a segurança do paciente e coletividade ao promover a vigilância dos eventos adversos a medicamentos, incluindo as reações adversas a medicamentos (RAM) e intoxicações medicamentosas (IM), principalmente, aquelas consideradas graves, como aquelas que resultam em admissões hospitalares e óbitos. Sua principal fonte de dados tem sido os sistemas de informações baseado em notificações espontâneas de eventos adversos², cujas limitações³ têm estimulado a busca de fontes adicionais para a vigilância de RAM e IM.

As bases de dados administrativas (ou não) oriundas de outros sistemas de informações em saúde apresentam várias vantagens para uso na farmacovigilância⁴. Têm sido utilizadas para descrever e analisar padrões e tendências de RAM e IM, que resultaram em admissões hospitalares e óbitos⁵⁻⁹. Esses eventos podem ser identificados por códigos de diagnóstico da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) da Organização Mundial de Saúde (OMS), décima versão (CID-10)¹⁰. Este estudo objetivou propor uma lista-referência de códigos da CID-10 para vigilância de RAM e IM a ser utilizada em estudos realizados no Brasil.

Método

Para efeitos deste estudo, alguns termos com suas respectivas definições e observações foram empregados: (1) *Reação(ões) adversa(s) a medicamento(s) (RAM)* – toda resposta nociva e não intencional a um medicamento relacionada a qualquer dose normalmente utilizada em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou modificação de funções fisiológicas¹. Os termos “reação adversa” e “efeito adverso” foram considerados sinônimos; (2) *Intoxicação(ões) medicamentosa(s) (IM)* – exposição de um indivíduo (por ingestão, injeção

ou inalação) a uma quantidade de medicamento(s) que potencialmente pode(m) ocasionar danos significativos à saúde^{11,12}. Os termos “intoxicação” e “envenenamento” foram considerados sinônimos. A expressão “droga(s)” descrita nos códigos da CID-10 foi definida como sinônimo de “medicamento(s)”. A exceção ocorreu para os códigos relacionados às drogas de uso considerado como ilícito. Neste estudo, os tipos de eventos adversos incluídos foram as RAM e IM.

A CID-10 foi a fonte de dados utilizada para obtenção dos códigos de diagnóstico relacionados com RAM e IM. Trata-se de ferramenta para o diagnóstico das causas de mortalidade e morbidade, utilizada por diferentes sistemas de vigilância e assistência de muitos países^{13,14}. Oferece nomenclatura padronizada baseada em códigos alfa-numéricos que permite melhorar a concordância e confiabilidade diagnóstica em diferentes locais^{10,15}.

A elaboração da lista de códigos da CID-10 relacionados com RAM e IM, foi realizada por um médico e um farmacêutico com experiência em farmacoepidemiologia e farmacovigilância e ocorreu no período de novembro de 2014 a maio de 2015. Qualquer divergência nos procedimentos adotados foi resolvida por meio de consenso. A elaboração da lista-referência foi realizada em quatro fases descritas a seguir.

1ª fase. Definição dos códigos

A definição obedeceu a exame minucioso da CID-10, em formato físico e eletrônico, e, também, da lista de códigos do estudo de revisão sistemática publicada por Hohl et al (2014)¹⁶, considerado como padrão de referência para este estudo. Foram identificados todo e qualquer código, em nível de subcategorias, compatível com um diagnóstico de RAM e IM. As categorias também foram consideradas na composição da lista-referência. O exame foi composto por três etapas abaixo descritas.

A 1ª etapa envolveu a realização de consultas, de forma manual, ao dicionário da CID-10 no formato em papel, volume 1 no idioma português¹⁰, produzindo uma primeira lista. Essa

lista foi conferida e complementada por meio de pesquisa no programa eletrônico PesqCID, versão 2.4 do Departamento de Informática do SUS do Ministério da Saúde (DATASUS/MS), utilizando as palavras truncadas “medicament*”, “drog*”, “vacin*”, “envenenament*”, “intoxicaç*”, “efeit*”, “advers*” e “reaç*”. Esta 2ª etapa objetivou capturar novos códigos ou confirmar aqueles selecionados na 1ª etapa.

Nas 1ª e 2ª etapas, os códigos selecionados para a composição da lista-referência obedeceram aos seguintes requisitos: a) códigos que identificavam o medicamento como o agente causador do evento adverso; b) códigos que identificavam o medicamento pelo menos como um dos agentes causadores do evento adverso; c) códigos que, embora não atenderam aos itens “a” e “b”, apresentavam alguma nota adicional sobre o potencial envolvimento de medicamentos e natureza do evento adverso; e d) códigos que, a partir do conhecimento prévio dos autores, identificavam a doença com etiologia relacionada a medicamento, como Síndrome de Reye e agranulocitose.

A lista de códigos do estudo de revisão sistemática¹⁶ foi utilizada para a atualização da segunda lista, dando origem à 3ª e última etapa do processo de definição dos códigos da lista-referência. A escolha desse estudo foi motivada por duas razões: i) tratar de uma revisão sistemática atualizada de artigos científicos que utilizaram códigos da CID-10 para identificar RAM e IM responsáveis por admissões hospitalares e óbitos em bases de dados; e ii) acesso à lista, contendo 608 códigos.

Na 3ª etapa, além dos requisitos referidos nas etapas anteriores, outras regras foram adotadas para a inclusão de novos códigos. As regras, contempladas de forma simultânea, foram: i) o código deve ser classificado em uma das categorias A1, A2, B1, B2, V, C e D estabelecidas pelos autores do estudo (Quadro 1). As categorias E e U foram desconsideradas devido à pouca ou nenhuma possibilidade dos eventos adversos estarem relacionados a medicamentos¹⁶; e ii) o código deve constar em cinco ou mais artigos científicos identificados

no estudo de revisão sistemática¹⁶. A quantidade de artigos, definida de forma aleatória, teve o propósito de melhor identificar a validação dos códigos da lista-referência. Salienta-se ainda que antes da inserção definitiva na lista, cada código que atendeu a ambas as regras foi reavaliado em relação a notas adicionais contidas no próprio código por meio de pesquisa no PesqCID.

----- Quadro 1-----

2ª fase. Validação de códigos

Compreendeu o processo de verificação de códigos que, uma vez presentes na lista-referência, também foram identificados em estudos científicos já publicados. Ocorreu em dois momentos. O primeiro consistiu na checagem dos códigos da lista-referência com aqueles presentes nas listas de estudos científicos. As publicações selecionadas foram o estudo de revisão sistemática¹⁶ e estudos publicados contendo dados brasileiros^{5,6,8,9,17}.

O segundo momento da validação baseou-se na identificação de códigos que registraram RAM e IM responsáveis por admissões hospitalares e óbitos (desfechos) em estudos científicos. Os estudos selecionados foram oriundos da seção Referências do estudo de revisão sistemática, estudos com dados brasileiros e quatro estudos científicos identificados durante o processo de pesquisa bibliográfica.

Os artigos científicos mencionados na seção referências do estudo de revisão sistemática¹⁶ foram selecionados a partir de dois critérios de elegibilidade: i) título do artigo pesquisado na seção Referências. Na dúvida em selecionar ou não o estudo, prevalecia a seleção do mesmo; e ii) informações verificadas no resumo sobre admissão hospitalar e/ou óbito relacionadas com códigos da CID-10. Foram excluídos os estudos de validação de códigos (confrontam os códigos na base de dados com aqueles contidos nos prontuários médicos), artigos de discussão e análise do estado da arte (revisões narrativas). Durante a 2ª validação da

lista-referência, quatro estudos científicos recém-publicados e não referenciados no estudo de revisão sistemática foram identificados e incorporados ao estudo¹⁸⁻²¹.

As publicações científicas com dados brasileiros foram selecionadas por meio de consultas ao Google Acadêmico. Para isso, duas estratégias de busca foram definidas, de acordo com as bases de dados eletrônicas pesquisadas (SciELO e Pubmed) e limitadas no tempo (1992 – ano de implantação da CID-10 – a março de 2015) e idiomas (português, inglês e espanhol). As estratégias de busca foram: *scielo and reacao adversa and intoxicacao and medicamento and CID-10 and Brasil* e *pubmed and adverse drug event and ICD-10 and database and Brazil*. Os estudos selecionados foram avaliados visando identificação de lista de códigos da CID-10.

Uma planilha eletrônica disponibilizada pelo DATASUS/MS (<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/descrcsv.htm>) que indicava a probabilidade do código está relacionado a óbito, também, foi utilizada como um instrumento complementar no 2º momento da validação dos códigos CID-10.

3ª fase. Caracterização da lista-referência: natureza dos eventos e categorização dos códigos

Os códigos da lista-referência foram classificados segundo a natureza do evento adverso em RAM e IM, observando a descrição textual de cada código na CID-10 e sua adequação aos termos e definições estabelecidos. Para a categorização dos códigos foi utilizada uma adaptação do sistema definido por duas publicações científicas^{22,23} e modificado por Hohl et al (2014, p.549)¹⁶. Os códigos da lista-referência foram classificados em sete categorias, conforme exemplificada no Quadro 1.

4ª fase. Caracterização da lista-referência: definição do nexa causal dos códigos

Na definição do nexa causal dos códigos, os autores assumiram duas premissas: 1) o nexa causal entre medicamento e evento adverso dos códigos classificados nas categorias A1, A2, B1, B2 e V fundamentou-se na avaliação diagnóstica feita por médicos diretamente com o paciente. Essa avaliação foi, presumidamente, baseada em evidências suficientes relacionadas

a pelo menos os seguintes elementos: i) sinais e sintomas que caracterizaram o evento adverso, história de uso de medicamento ou outra substância feito pelo paciente; e ii) temporalidade compatível, ou seja, a causa precedeu o efeito; e 2) onexo causal entre medicamento e evento adverso dos códigos das categorias C e D foi definido pelos autores a partir de um julgamento clínico-epidemiológico, baseado no evento adverso identificado, informações adicionais advindas do conhecimento prévio dos autores e relação temporal desconhecida. Esta última premissa foi, também, fundamentada por dois estudos científicos^{24,25}.

A partir das premissas, os autores estabeleceram uma escala qualitativa para a definição do nexo causal dos códigos da lista-referência, utilizando para isso, alguns termos internacionalmente aceitos para a avaliação da causalidade de eventos adversos em farmacovigilância (Figura 1)²⁴⁻²⁶.

----- Figura 1-----

Outras variáveis utilizadas para caracterizar os códigos da lista-referência foram: capítulos e categorias da CID-10, sexo (masculino, feminino e sem restrição de sexo) e desfecho, prevendo as seguintes alternativas: admissão hospitalar, óbito, admissão hospitalar e óbito, admissão hospitalar/pouca possibilidade de ocasionar óbito, pouca possibilidade de ocasionar óbito e sem registros de defechos.

As associações entre variáveis foram avaliadas por meio da estatística qui-quadrado de Pearson (χ^2) e análise de correspondência múltipla, visando identificar alguma relação entre os códigos de RAM e IM estabelecidos como “definido” quanto ao nexo causal e suas possíveis consequência em termos de desfechos estabelecidos no estudo. Por exemplo, os códigos avaliados como “definido” estão associados com admissão hospitalar, óbito ou ambos?

A associação entre medicamento (variável explicativa) e admissão hospitalar/óbito (variável dependente) foi medida pela diferença percentual de linhas e colunas da tabela 2x2. A variável dependente foi composta pelo conjunto de códigos com registros de casos de

admissão hospitalar e óbito (desfechos). A variável “nexodef” foi utilizada com *proxy* da variável explicativa. Esta variável estabelece o nexo causal dos códigos em duas categorias de resposta: “definido” ou “não definido”. Os códigos classificados como “definido” são aqueles em que o medicamento é o único agente causador do evento adverso. Uma terceira variável, “tipo de evento adverso (RAM e IM)”, foi utilizada como uma variável controle. O nível de 5% de significância foi utilizado nas análises.

Na análise de correspondência múltipla (ACM), as variáveis “categorização dos códigos”, “desfechos” e “nexo causal” foram utilizadas na produção do gráfico, a partir do qual foi possível avaliar as relações entre as variáveis estudadas. A associação, ou não, entre as categorias de resposta das variáveis foi dada pela proximidade entre elas no gráfico, incluindo os pontos dentro de um mesmo quadrante. A variável “tipo de evento adverso” foi adicionada a ACM como uma variável complementar. Nenhum dos pressupostos para a realização dessa técnica estatística foi violado²⁷.

Um banco de dados foi organizado em planilha eletrônica (Microsoft Office Excel®) em que cada código da CID-10 foi registrado em uma linha e cada variável de caracterização ocupou uma coluna da planilha. A análise estatística dos dados foi realizada no *software* SPSS, versão 18.03. O teste de aderência baseado na estatística χ^2 foi utilizado para verificar se as categorias de resposta de cada variável estavam uniformemente distribuídas. O teste de independência baseado na estatística χ^2 foi utilizado para avaliar se as diferenças observadas entre RAM e IM nas variáveis estudadas foram estatisticamente significativas. Resíduos ajustados (RA) foram utilizados para verificar as associações locais entre as categorias de resposta das variáveis estudadas, considerando estatisticamente significativos os resíduos maiores que 1,96, em valores absolutos.

Este estudo é parte do projeto de pesquisa “Hospitalizações e óbitos por medicamentos e fatores associados à prescrição/venda: contribuições para estratégias de farmacovigilância no

Brasil” aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob parecer nº 950.737/2015.

Resultados

A descrição dos processos de identificação e validação dos códigos da lista-referência com seus respectivos valores está apresentada na Tabela 1. O estudo produziu três listas-referência. Na primeira foram identificados 691 códigos relacionados com RAM (52,1%) e IM (47,9%); na segunda, 687 (99,4%) códigos foram identificados nas listas de artigos científicos (1ª validação); e na terceira lista-referência foram identificados 511 códigos que foram responsáveis por admissão hospitalar e/ou óbito (2ª validação). A lista-referência completa está apresentada nas Tabelas 1 e 2.

----- Tabela 1-----

Os novos códigos selecionados pelo PesqCID (2ª etapa) para compor a lista-referência, corresponderam a sete, atendendo aos requisitos “a” (n= 5) e “b” (n= 2). Todos os códigos incluídos na lista-referência provenientes do estudo de revisão sistemática (3ª etapa) enquadraram-se melhor no requisito “d”, com a seguinte distribuição por categorias: A2 (n= 1); C (n= 3) e D (n= 10). A maioria dos códigos (n= 10) foram citados por cinco estudos científicos. Os códigos da lista-referência nas categorias de resposta da variável “etapas de identificação dos códigos” não seguem uma distribuição equitativa, ou seja, as frequências observadas são diferentes das frequências esperadas ($p < 0,0001$).

Em relação à 1ª validação de códigos, 596 (86,2%) códigos da lista-referência constavam na lista do estudo de revisão sistemática (padrão de referência). Cinco estudos com dados brasileiros foram utilizados na 1ª validação de códigos, com os quais mais 78 (11,3%) códigos foram validados. Restando, até então, 17 (2,4%) códigos não identificados após a finalização da 1ª validação de códigos. Durante a 2ª validação, 13 códigos da lista-referência foram validados, os quais estavam presentes na lista de códigos do estudo publicado por Li,

Warner e Lang et al (2009)²⁸. Este estudo fazia parte da seção Referências do estudo de revisão sistemática, sendo que tais códigos não constavam na lista do estudo considerado padrão de referência. Assim, apenas quatro códigos (K03.2, K22.1, O68 e Q73.1) não foram identificados na 1ª validação com os códigos das listas de estudos publicados na literatura.

Na 2ª validação foram utilizados 26 estudos científicos em que na seção de Resultados citavam algum código CID-10 que produziu admissão hospitalar e/ ou óbito, dos quais três com dados brasileiros^{5,8,9}, 19 oriundos do estudo de revisão sistemática^{22,23,28-44} e 4 estudos recém-publicados¹⁸⁻²¹. Os 511 (73,9%) códigos identificados na 2ª validação já haviam sido identificados na 1ª validação. Dos 180 (26,0%) códigos que não contabilizaram registros de eventos adversos graves, 2 (8,8%) deles (K22.1 e O68) não haviam sido identificados na 1ª validação. Não foi identificada uma distribuição uniforme dos códigos da lista-referência nas categorias das variáveis “1ª e 2ª validação dos códigos” ($p < 0,0001$) (Tabela 1).

Dos 180 códigos que não foram identificados na 2ª validação, pelo menos 22 (12,2%) não seriam responsáveis por admissão hospitalar, pois teriam o potencial de ocorrer com o paciente já hospitalizado, restando o desfecho “óbito” e 9 (5,0%) códigos apareceram com pouca probabilidade de ocasionar óbitos, segundo a planilha técnica do DATASUS/MS.

A Tabela 2 apresenta uma caracterização geral dos 691 códigos que constam na lista-referência. Devido a descrição ou nota adicional na CID-10 dos códigos selecionados, 4 (0,6%) deles, (P04.0, P93, T80.6 e Z03.6) podem receber dupla classificação: RAM e IM. No entanto, para as análises apresentadas neste estudo, os autores optaram em classificar os códigos em apenas um dos tipos de eventos adversos. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre RAM e IM em todas as variáveis estudadas (Tabela 2).

----- Tabela 2-----

Todos os capítulos da CID-10 contidos na lista-referência apresentaram códigos classificados como RAM enquanto que aqueles definidos como IM foram encontrados em 4

(20,0%) deles (Capítulos V, XI, XIX e XX). Nenhum dos códigos pertencentes aos capítulos II (Neoplasias) e XXII (Códigos para propósitos especiais) fez-se presente na lista-referência. Os valores dos resíduos ajustados indicam que há maior associação entre RAM e os capítulos V (RA= 4,1), XV (RA= 4,0), VI (RA= 3,8) e demais capítulos (RA= 7,8), bem como entre IM e capítulo XIX (RA= 13,0).

De um total de 131 categorias da CID-10 constantes na lista-referência, 99 (75,6%) apresentaram códigos classificados como RAM e 36 (27,4%) como IM. Onze foi o maior número de códigos contidos em uma categoria da CID-10. Esse valor foi observado em 37 (28,2%) delas, sendo que na maior parte dessas categorias predominou os códigos classificados como IM (n= 24; 64,9%).

As categorias de resposta A1 e B1 apresentaram, juntas, o maior número de códigos da lista-referência (n= 429; 62,1%) (Tabela 2). Os valores dos resíduos ajustados indicam que há uma associação entre RAM e as categorias de resposta A1 (RA= 18,5), A2 (RA= 8,5), D (RA= 4,7) e V (RA= 4,1), assim como entre IM e as categorias de resposta B1 (RA= 16,7) e B2 (RA= 13,4). A razão das categorias de resposta definido/provável da variável “nexo causal” entre os códigos classificados como RAM (3,7:1) é quase três vezes maior quando comparada à mesma razão entre aqueles classificados como IM (1,4:1). Há maior associação entre RAM e as categorias de resposta, definido e improvável, bem como entre IM e a categoria de resposta provável, segundo os valores dos resíduos ajustados. Na variável sexo, houve o predomínio dos códigos de uso exclusivo feminino (10:1).

Observou-se que na variável “desfechos”, três códigos identificados como relacionados a pouca possibilidade de causar óbito, apresentaram registros de casos de admissão hospitalar (H91.0, L56.0 e L56.1) (Tabela 2). As categorias de resposta da variável “desfechos” admissão hospitalar (RA= 10,3) e pouca possibilidade de produzir óbito (RA= 2,9) apresentaram maior associação com RAM, enquanto que as categorias de resposta ambos (admissão hospitalar e

óbito) (RA= 8,0) e sem desfecho (RA= 3,0) se mostraram associadas com IM, de acordo com os valores dos resíduos ajustados.

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre medicamento (nexodef) e admissão hospitalar/óbito ($p=0,32$). No entanto, verificou-se uma associação positiva entre tipo de evento adverso e admissão hospitalar/óbito ($p=0,02$) e, também, entre Tipo de evento adverso e medicamento ($p<0,001$). Observou-se uma influência da variável-controle, “Tipo de evento adverso”, sobre a associação entre medicamento e desfechos. A associação entre medicamento e admissão hospitalar/óbito foi estatisticamente significativa quando estratificada por “Tipo de evento adverso”, classificado como RAM ($p<0,001$) e IM ($p<0,001$), sendo que, neste último caso, a associação foi negativa.

Na análise de correspondência múltipla, as duas dimensões apresentaram valores de inércia muito próximos, sendo que o valor da dimensão 1 foi um pouco maior, explicando 77,0% da variabilidade da massa dos dados (Figura 2). Um exemplo na interpretação desse valor é: variações na variável “categorização dos códigos” explicam 77% das variações na variável “desfechos”. As medidas de discriminação corroboraram com essa observação, ou seja, a dimensão 1 explica melhor todas as variáveis, tornando mais evidente as relações entre elas.

----- Figura 2-----

Na inspeção visual do gráfico foi possível identificar três grupos de códigos da lista-referência em que há associações entre as categorias de resposta das variáveis, sendo que no 3º agrupamento não existe representação de nenhuma das categorias de resposta da variável “desfechos” e o 2º agrupamento está no quadrante oposto ao 1º agrupamento (Figura 2).

Discussão

Os resultados do presente estudo objetivam facilitar a identificação e quantificação de RAM e IM ao propor uma lista-referência com códigos CID-10 validados e analisados sob diferentes aspectos de interesse à farmacovigilância. Existe uma preocupação crescente das

autoridades sanitárias de muitos países em relação à necessidade de diversificação de estratégias para a identificação e quantificação de RAM e IM. A CID-10 é um método eficiente de identificação desses eventos, principalmente, naqueles países ou instituições que não têm muitos recursos disponíveis, mas que contam com sistemas de codificação das causas de morbidade e mortalidade confiáveis³¹.

Alguns estudos que utilizaram os códigos da CID-10 não descrevem de forma detalhada como os códigos foram selecionados para a identificação e quantificação de RAM e IM^{5,8,17}. Uma exceção corresponde ao estudo de Rozenfeld (2007)⁶, cujos requisitos propostos assemelharam-se àqueles definidos na 1ª fase desta pesquisa.

Diferentemente do que foi adotado por alguns estudos brasileiros^{6,8,9}, os autores desta pesquisa decidiram não suprimir os códigos pertencentes as categorias X42, X62 e Y12 por entenderem que outros códigos contidos na lista-referência não permitem também diferenciar os eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos daqueles associados ao uso de outras substâncias lícitas ou não. Além disso, em problemas de saúde que são negligenciados em diferentes aspectos clínicos, epidemiológicos e sanitários por autoridades e profissionais da saúde, a exemplo de RAM e IM, é mais razoável errar por excesso do que por omissão.

O processo de identificação dos códigos para a composição da lista-referência, produziu, na sua grande maioria, códigos que fazem referências explícitas ao envolvimento do medicamento na relação causal, minimizando, de certa forma, a presença de fatores de confundimento nos estudos que porventura utilizarão essa lista. A maioria dos códigos da lista-referência contabilizaram eventos adversos responsáveis por admissão hospitalar e/ ou óbito. Esses eventos estão no rol de eventos adversos graves priorizados nas ações de farmacovigilância realizadas pelas autoridades sanitárias.

Dois capítulos da CID-10 (XIX e XX) concentraram quase 75% dos códigos relacionados com RAM e IM, sendo que há uma maior similaridade numérica, entre RAM e

IM, no capítulo XX. No capítulo XIX (Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas) existe um predomínio dos códigos relacionados com IM. Apesar disso, no estudo publicado por Mota, Melo, Freitas et al (2012)⁵ nenhum código da CID-10 do Capítulo XIX foi encontrado como causa básica de óbito por intoxicação com medicamentos.

Os códigos pertencentes às categorias de resposta A1, B1 e V da variável “Categorização dos códigos”, assim como, a categoria de resposta definida da variável “Nexo causal” identificam o medicamento como único agente responsável pela ocorrência do evento adverso, excluído, em sua quase totalidade, fatores de confundimento. O médico, ao escolher tais códigos, como diagnóstico ou causa básica de óbito, concluiu pela determinação causal medicamento-evento adverso.

Neste estudo, a relação medicamento-evento adverso, definida como RAM, apresentou maior associação aos códigos que registraram casos de admissão hospitalar e aqueles que têm pouca probabilidade de produzirem óbitos. Na relação medicamento-evento adverso, classificada como IM, essa associação foi constatada para códigos que apresentaram, ao mesmo tempo, registros de casos de admissão hospitalar e óbito e, também, para os códigos sem registros de nenhum tipo de desfecho.

Estudos citados por Rodenburg et al (2010)⁴⁵ mostraram que o sexo é um fator de risco importante no uso e resposta aos medicamentos, sendo que as mulheres tendem a ter um maior risco de RAM em comparação com os homens. Essa desigualdade pode ser explicada por diferenças na incidência de problemas de saúde ou pela própria resposta do indivíduo ao medicamento⁴⁵. Em nosso estudo, a lista-referência apresentou um maior número de códigos de uso exclusivo para o sexo feminino em comparação àqueles de exclusividade do sexo masculino. No entanto, a quantidade desses códigos é muito pequena quando comparada ao total de códigos sem restrição ao sexo.

Em vários estudos farmacoepidemiológicos, os pesquisadores, muitas vezes, se interessam em explorar as relações entre (e dentro) um conjunto de variáveis categóricas. Nesta pesquisa, optou-se pela realização do teste χ^2 na tabulação cruzada e, também, pela ACM para identificar associações entre variáveis e gerar hipóteses para análises futuras.

A ACM é uma técnica exploratória que fornece uma visão gráfica das relações mais importantes entre variáveis, objetivando identificar categorias de variáveis que estão relacionadas entre si e que não são facilmente captadas por inspeção visual de tabulação cruzada⁴⁶. A técnica não exige normalidade para a resposta estudada, ou seja, os testes estatísticos inferenciais não são utilizados, estando a solução sugerida pela distribuição dos resultados plotados no gráfico. Variáveis complementares podem ser projetadas sobre as dimensões do gráfico sem interferir nos resultados originais com as variáveis de interesse⁴⁶.

Com base nos resultados das análises das associações de variáveis, algumas tendências gerais podem ser apontadas. Em relação à tabulação cruzada, a variável “Tipo de evento adverso” modificou o efeito do medicamento em relação aos desfechos, tornando a associação entre as variáveis estatisticamente significativa.

Quanto à ACM, verificou-se que o agrupamento 1 é caracterizado pelos códigos em que apresentam o medicamento como único agente causador do evento adverso (A1, B1, V e DEF), estes, por sua vez, estão associados aos códigos que registraram casos de admissão hospitalar (ADM). O agrupamento 2, por outro lado, representa os códigos que citam os medicamentos e outros agentes causadores do evento adverso (A2, B2 e PRO), sendo que estes estão relacionados com os códigos que registraram casos de óbitos (OBI). As categorias de resposta RAM e IM da variável “tipo de evento adverso” ficaram mais próximas do agrupamento 1 e 2, respectivamente.

A principal limitação desta pesquisa diz respeito à utilização da ACM que, apesar de ser uma técnica estatística útil para identificar grupos relacionados, não revela se tais associações

apresentam significância estatística, limitação contornada mediante emprego da tabulação cruzada. Desta forma, é necessária cautela ao interpretar as relações entre as variáveis de linha e coluna no mapa de correspondência. Além disso, tal como em outras técnicas multivariadas, as interpretações dos gráficos são em parte subjetivas, podendo variar de um pesquisador para outro⁴⁶.

Outra limitação diz respeito às deficiências da revisão sistemática utilizada como padrão de referência no estudo que inclui eventos adversos a medicamentos nas mais variadas definições e a não especificidade da lista-referência¹⁶. No presente estudo, eliminou-se algumas das deficiências, como a inclusão de códigos sobre intoxicação intencional por medicamentos, melhor especificada com a exclusão de códigos das categorias E e U que apresentam pouco ou nenhum envolvimento de medicamentos, não exclusão de códigos relacionados a grupos populacionais e estudos publicados no idioma português^{5,6,8,9,17}. As escolhas metodológicas feitas para inclusão de códigos da CID-10 relacionados com RAM e IM pelos autores podem ter ocasionado vieses de seleção e classificação. É importante mencionar que a qualidade dos registros dos códigos CID-10 na prática assistencial é um fator que pode influenciar a precisão da lista-referência.

A lista-referência proposta nesta pesquisa pode ser uma ferramenta útil nas ações de farmacovigilância para a vigilância de RAM e IM no Brasil e em países que utilizam a mesma versão brasileira da CID-10. Acredita-se que essa lista facilitará a comparação de estudos farmacoepidemiológicos realizados com dados coletados em distintos momentos do tempo e em diferentes localidades geográficas e instituições de saúde. Tais estudos poderão contribuir com a produção de sinais de alerta de segurança em farmacovigilância.

Colaboradores DM Mota, A Vigo e RS Kuchenbecker participaram na concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados do manuscrito. DM Mota elaborou a redação do artigo e A Vigo e RS Kuchenbecker participaram da sua revisão crítica e aprovação final.

Referências

1. World Health Organization. Glossary of terms used in Pharmacovigilance [Internet]. [cited 2014 Nov 15]. Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>
2. Haerian K, Varn D, Vaidya S, Ena L, Chase H, Friedman C. Detection of Pharmacovigilance-Related adverse Events Using Electronic Health Records and automated Methods. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;92(2):228–34.
3. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther.* 1998;20(supp 3):C40–4.
4. Corrao G. Towards the rational use of Healthcare Utilization Databases for generating real-world evidence new challenges and proposals. Vol. 11, *Epidemiology, Biostatistics and Public Health.* 2014. p. e10328 1.
5. Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC De, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Cien Saude Colet.* 2012;17(1):61–70.
6. Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saude Publica.* 2007;41(1):108–15.
7. Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res. BioMed Central Ltd;* 2010;10(1):287.
8. Lessa MDA, 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.
9. Paula TC De, Bochner R, Montilla DER. Análise clínica e epidemiológica das internações hospitalares de idosos decorrentes de intoxicações e efeitos adversos de medicamentos, Brasil, de 2004 a 2008. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(4):828–44.
10. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª edição. Organização Mundial da Saúde, editor. São Paulo: Editora da USP; 2012.
11. Vougiouklakis T, Boumba VA, Mitselou A. Fatal poisoning in the region of Epirus, Greece, during the period 1998-2004. *J Clin Forensic Med.* 2006;13:321–5.
12. Uges D. What is the definition of a poisoning? *J Clin Forensic Med.* 2001;8:30–3.
13. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
14. Tanno LK, Calderon M a, Goldberg BJ, Akdis C a, Papadopoulos NG, Demoly P. Categorization of allergic disorders in the new World Health Organization International Classification of Diseases. *Clin Tr.* 2014;4(42):1–8.
15. Gerstman B. Case definition and disease classification. In: Gerstman B, editor. *Epidemiology Kept Simple: An Introduction to Traditional and Modern Epidemiology.* Third edit. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2013. p. 347–54.

16. 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 Inform Assoc.* 2014;21(3):547–57.
17. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach a. L. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(6):783–9.
18. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep.* 2012;61(6):1–51.
19. Okumura Y, Shimizu S, Ishikawa KB, Matsuda S, Fushimi K, Ito H. Comparison of emergency hospital admissions for drug poisoning and major diseases: a retrospective observational study using a nationwide administrative discharge database. *BMJ Open.* 2012;2(6):e001857.
20. Ossiander EM. Using textual cause-of-death data to study drug poisoning deaths. *Am J Epidemiol.* 2014;179(7):884–94.
21. 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;14:125.
22. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res. BioMed Central Ltd;* 2011 Jan;11(1):134.
23. Stausberg J, Hasford J. Identification of adverse drug events: the use of ICD-10 coded diagnoses in routine hospital data. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(3):23–9.
24. Regev A, Seeff LB, Merz M, Ormarsdottir S, Aithal GP, Gallivan J, et al. Causality Assessment for Suspected DILI During Clinical Phases of Drug Development. *Drug Saf.* 2014;37(1):47–56.
25. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: Rationale, design and conduct. *Drug Saf.* 2009;32(1):55–68.
26. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre. 2005. p. 2–7.
27. Doey L, Kurta J. Correspondence analysis applied to psychological research. *Tutor Quant Methods Psychol.* 2011;7(1):5–14.
28. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. *Anesthesiology.* 2009;110(4):759–65.
29. Barrow P, Waller P, Wise L. Comparison of hospital episodes with “drug-induced” disorders and spontaneously reported adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(2):233–7.
30. Elalamy I, Le Gal G, Nachit-Ouinekh F, Lafuma A, Emery C, Le-Fur C, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: an estimate of the average cost in the hospital setting in France. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15:428–34.

31. 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.
32. Lyytikäinen O, Turunen H, Sund R, Rasinperä M, Könönen E, Ruutu P, et al. Hospitalizations and deaths associated with clostridium difficile infection, Finland, 1996-2004. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(5):761–5.
33. 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;7:9.
34. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care.* 2003;15 Suppl 1:i49–59.
35. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother.* 2012;46(2):169–75.
36. Sims S a., Snow L a., Porucznik C a. Surveillance of methadone-related adverse drug events using multiple public health data sources. *J Biomed Inform.* 2007;40(4):382–9.
37. 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.
38. Wu T-Y, Jen M-H, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med.* 2010;103(6):239–50.
39. Wysowski DK, Swartz L, Borders-Hemphill BV, Goulding MR, Dormitzer C. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions. *Am J Hematol.* 2010;85(9):650–4.
40. Wysowski DK. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. *Drug Saf.* 2007;30(6):533–40.
41. Wysowski DK, Nourjah P. Letter to the Editor Analyzing prescription drugs as causes. *Public Health Rep.* 2004;119(December):2004.
42. Wysowski DK, Nourjah P. Deaths attributed to X-ray contrast media on U.S. death certificates. *Am J Roentgenol.* 2006;186(3):613–5.
43. Zhang M, Holman CDJ, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ.* 2009;338:a2752.
44. 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.
45. Rodenburg EM, Stricker BHC, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(1):95–104.

46. Sourial N, Wolfson C, Zhu B, Quail J, Fletcher J, Karunanathan S, et al. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(6):638–46.

Quadro 1. Caracterização dos códigos da lista-referência: uma adaptação a partir de artigos publicados na literatura científica¹⁹⁻²¹.

Categorias dos códigos	Definição	Natureza do EAM	Exemplos	
			Código	Descrição do código
A1	A causalidade foi estabelecida entre medicamento e reação adversa na CID-10.	RAM	J70.2	Transtornos pulmonares intersticiais agudos, induzidos por droga.
A2	A causalidade foi relacionada com medicamento e outras causas CID-10.	RAM	I42.7	Cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos.
B1	A causalidade foi estabelecida entre medicamento e intoxicação medicamentosa na CID-10.	IM	T36	Intoxicação por antibióticos sistêmicos.
B2	A causalidade foi relacionada com medicamento e outra causa na CID-10.	IM	X44	Envenenamento [intoxicação] acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas.
C	O evento muito provavelmente foi causado por um medicamento.	RAM	L51.2	Necrólise epidérmica tóxica [Síndrome de Lyell].
D	O evento foi causado provavelmente por um medicamento.	RAM	N17.0	Insuficiência renal aguda com necrose tubular.
V	A causalidade foi estabelecida entre medicamento e reação adversa na CID-10.	RAM	A80.0	Poliomielite paralítica aguda, associada ao vírus vacinal.

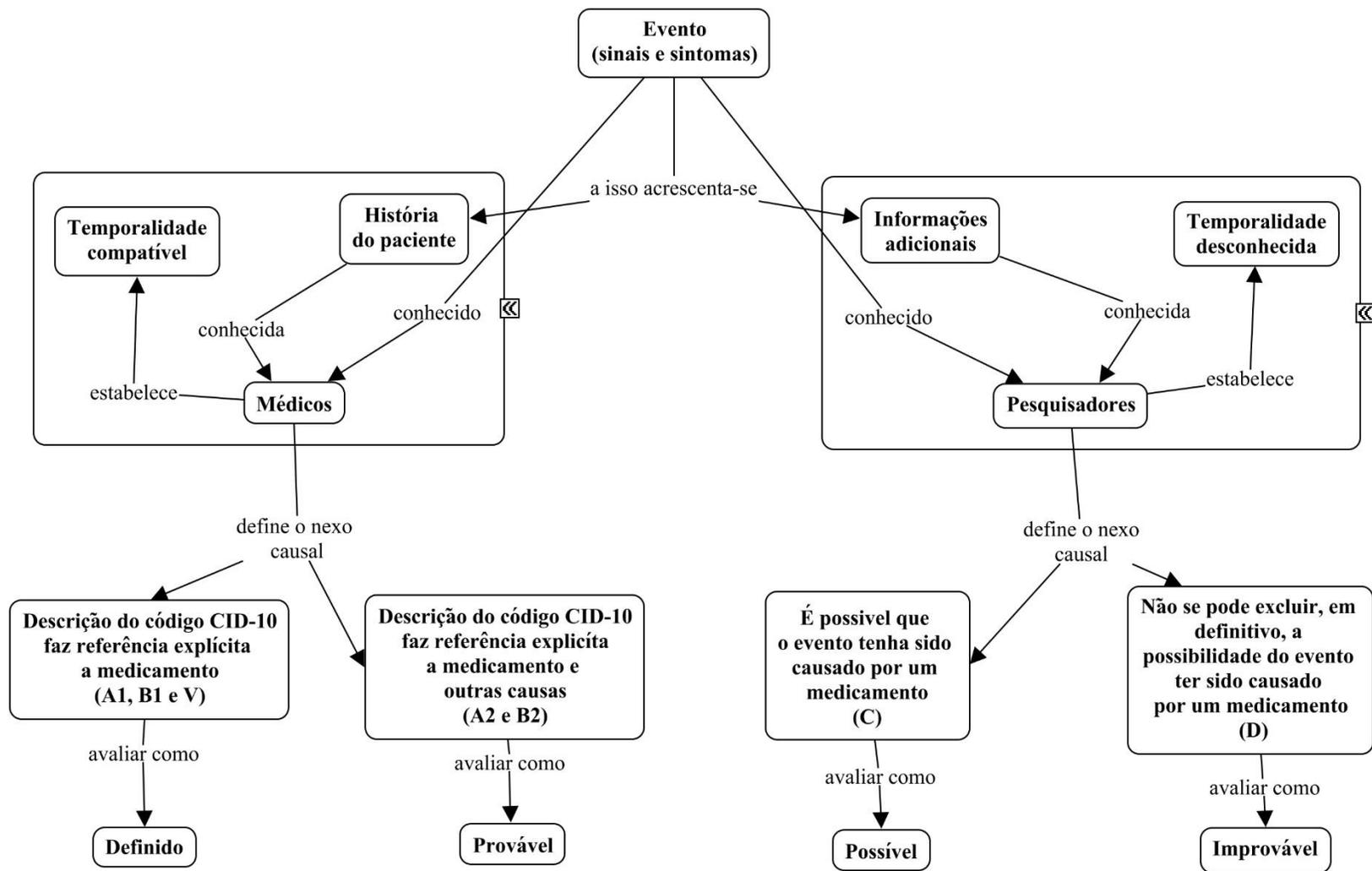


Figura 1. Esquematização da avaliação do nexso causal dos códigos da lista-referência

Tabela 1. Definição e validação dos códigos da lista-referência (N= 691 códigos).

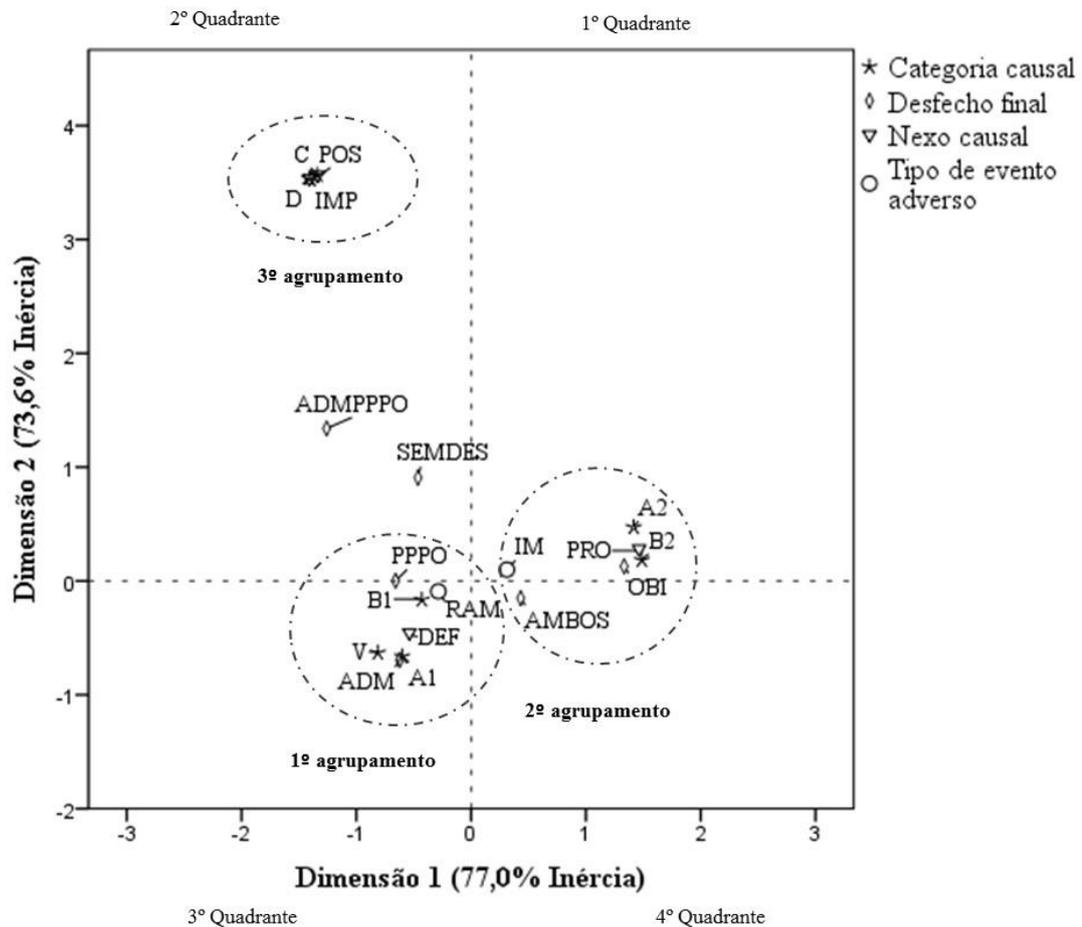
Processos	N (%)	Códigos identificados (atestados na 2ª validação) [§]
Etapas de identificação dos códigos*		
1ª etapa – Consulta ao dicionário da CID-10 em papel. Seleção dos códigos, segundo os requisitos definidos:	670 (97,0)	(A04.7); A80.0; (D52.1); (D59.0); D59.2; (D61.1); (D64.2); (D68.3); (D69.5); (D69.6); (D70); (E03.2); (E06.4); E15; (E16.0); (E23.1); (E24.2); (E27.3); (E66.1); (F11); (F11.0); (F11.1); (F11.2); (F11.3); (F11.4); (F11.5); F11.6; (F11.7); (F11.8); (F11.9); (F13); (F13.0); (F13.1); (F13.2); (F13.3); (F13.4); (F13.5); F13.6; (F13.7); (F13.8); (F13.9); F15; (F15.0); (F15.1); (F15.2); (F15.3); (F15.4); (F15.5); F15.6; (F15.7); (F15.8); (F15.9); (F19); (F19.0); (F19.1); (F19.2); (F19.3); (F19.4); (F19.5); F19.6; (F19.7); (F19.8); (F19.9); G04.0; (G21.0); (G21.1); (G24.0); (G25.1); G25.3; (G25.4); (G25.6); G40.5; (G44.4); (G62.0); G71.1; (G72.0); G93.7; G95.8; H26.3; H40.6; (H91.0); (I42.7); (I95.2); (J70.2); (J70.3); (J70.4); K03.2; K22.1; K25.0; K25.2; K26.0; K26.2; K26.4; K26.6; K27.0; K27.2; K27.4; (K71); K71.0; K71.1; K71.2; K71.3; K71.4; K71.5; K71.6; K71.7; K71.8; K71.9; (K85.3); (L10.5); L23.3; L24.4; L25.1; (L27.0); (L27.1); L43.2; L51.1; L51.2; (L56.0); (L56.1); L64.0; M02.2; (M10.2); (M32.0); (M34.2); (M80.4); (M81.4); (M83.5); (M87.1); (N14); (N14.0); (N14.1); (N14.2); N14.4; O29.3; O35.5; O68; O74.4; O74.5; O74.6; O74.8; O74.9; O89; O89.0; O89.1; O89.2; O89.3; O89.4; O89.5; O89.8; O89.9; P04.0; P04.1; P04.4; P58.4; (P93); P96.1; P96.2; Q73.1; Q86.1; Q86.2; (R50.2); (T36); T36.0; T36.1; T36.2; T36.3; T36.4; T36.5; T36.6; T36.7; T36.8; T36.9; (T37); T37.0; T37.1; T37.2; T37.3; T37.4; T37.5; T37.8; T37.9; (T38); T38.0; T38.1; T38.2; T38.3; T38.4; T38.5; T38.6; T38.7; T38.8; T38.9; (T39); T39.0; (T39.1); T39.2; (T39.3); T39.4; T39.8; T39.9; (T40); (T40.2); (T40.3); (T40.4); (T40.6); (T41); (T41.0); (T41.1); (T41.2); (T41.3); (T41.4); T41.5; (T42); (T42.0); (T42.1); (T42.2); (T42.3); (T42.4); (T42.5); (T42.6); (T42.7); (T42.8); (T43); (T43.0); T43.1; (T43.2); (T43.3); T43.4; (T43.5); (T43.6); T43.8; T43.9; (T44); T44.0; T44.1; T44.2; T44.3; T44.4; T44.5; T44.6; T44.7; T44.8; T44.9; (T45); (T45.0); T45.1; T45.2; T45.3; T45.4; T45.5; T45.6; T45.7; T45.8; T45.9; (T46); (T46.0); (T46.1); (T46.2); (T46.3); (T46.4); (T46.5); (T46.6); (T46.7); (T46.8); (T46.9); (T47); T47.0; T47.1; T47.2; T47.3; T47.4; T47.5; T47.6; T47.7; T47.8; T47.9; (T48); T48.0; (T48.1); T48.2; (T48.3); (T48.4); (T48.5); (T48.6); (T48.7); (T49); T49.0; T49.1; T49.2; T49.3; T49.4; T49.5; T49.6; T49.7; T49.8; T49.9; (T50); T50.0; T50.1; T50.2; T50.3; T50.4; T50.5; T50.6; T50.7; T50.8; (T50.9); T80.6; T80.8; T80.9; T88.0; T88.1; T88.2; (T88.3); T88.5; (T88.6); (T88.7); T96; (X40); (X40.0); (X40.1); (X40.2); (X40.3); (X40.4); (X40.5); (X40.6); (X40.7); (X40.8); (X40.9); (X41); (X41.0); (X41.1); (X41.2); (X41.3); (X41.4); (X41.5); (X41.6); (X41.7); (X41.8); (X41.9); (X42); (X42.0); (X42.1); (X42.2); (X42.3); (X42.4); (X42.5); (X42.6); (X42.7); (X42.8); (X42.9); (X43); (X43.0); (X43.1); (X43.2); (X43.3); (X43.4); (X43.5); (X43.6); (X43.7); (X43.8); (X43.9).
a) Código que identificava um medicamento como causa do evento adverso	536 (80,0)	
b) Código que identificava um medicamento e outras substâncias como causa do evento adverso	108 (16,1)	
c) Código com comentários sobre envolvimento de medicamento	22 (3,3)	
d) Código que identificava a doença com etiologia relacionada a medicamento	4 (0,6)	
2ª etapa – Pesquisa no PesqCID	7 (1,0)	
3ª etapa – Pesquisa na lista do estudo de revisão sistemática	14 (2,0)	
Total	691 (100)	
Validação dos códigos		
1ª validação*	687 (99,4)	
a) Hohl et al (2014)	237 (34,5)	
b) Hohl et al (2014) e Mota et al (2012)	124 (18,0)	
c) Hohl et al (2014); Mota et al (2012) e Tanno et al (2012)	82 (12,0)	
d) Hohl et al (2014) e Rozenfeld (2007)	60 (8,8)	
e) Outros estudos (combinados ou não)	184 (26,7)	
Códigos não atestados	4 (0,6)	
Total	691 (100)	
2ª validação*	511 (74,0)	
a) Patel et al (2007); Waller et al (2004); Wu et al (2010); Zhang et al(2007 e 2009)	111 (21,7)	
b) Wysowski et al (2007); Lessa et al (2008); Paula et al (2012); Ossiander(2014); Hoyert et al (2012)	52 (10,2)	
c) Hoyert et al (2012)	49 (9,6)	
d) Patel et al (2007); Runciman et al(2003); Waller et al (2004); Wu et al (2010); Zhang et al (2007 e 2009)	37 (7,2)	
e) Outros estudos (combinados ou não)	262 (51,3)	
Códigos não atestados	180 (26,0)	
Total	691 (100)	

*Teste de aderência baseado na estatística qui-quadrado de Pearson (χ^2), p-valor <0,0001; §Continuação dos códigos na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização geral dos códigos da lista-referência (N= 691).

Características estudadas	RAM	IM	Total	Códigos identificados (atestados na 2ª validação)
	N (%)	N (%)	N (%)	
Todos os códigos	360 (52,1)	331 (47,9)	691 (100)	
Capítulos*				(X44); (X44.0); (X44.1); (X44.2); (X44.3); (X44.4); (X44.5); (X44.6); (X44.7); (X44.8); (X44.9); (X60); (X60.0); (X60.1); (X60.2); (X60.3); (X60.4); (X60.5); (X60.6); (X60.7); (X60.8); (X60.9); (X61); (X61.0); (X61.1); (X61.2); (X61.3); (X61.4); (X61.5); (X61.6); (X61.7); (X61.8); (X61.9); (X62); (X62.0); (X62.1); (X62.2); (X62.3); (X62.4); (X62.5); (X62.6); (X62.7); (X62.8); (X62.9); (X63); (X63.0); (X63.1); (X63.2); (X63.3); (X63.4); (X63.5); (X63.6); (X63.7); (X63.8); (X63.9); (X64); (X64.0); (X64.1); (X64.2); (X64.3); (X64.4); (X64.5); (X64.6); (X64.7); (X64.8); (X64.9); (Y10); (Y10.0); (Y10.1); (Y10.2); (Y10.3); (Y10.4); (Y10.5); (Y10.6); (Y10.7); (Y10.8); (Y10.9); (Y11); (Y11.0); (Y11.1); (Y11.2); (Y11.3); (Y11.4); (Y11.5); (Y11.6); (Y11.7); (Y11.8); (Y11.9); (Y12); (Y12.0); (Y12.1); (Y12.2); (Y12.3); (Y12.4); (Y12.5); (Y12.6); (Y12.7); (Y12.8); (Y12.9); (Y13); (Y13.0); (Y13.1); (Y13.2); (Y13.3); (Y13.4); (Y13.5); (Y13.6); (Y13.7); (Y13.8); (Y13.9); (Y14); (Y14.0); (Y14.1); (Y14.2); (Y14.3); (Y14.4); (Y14.5); (Y14.6); (Y14.7); (Y14.8); (Y14.9); (Y40); (Y40.0); (Y40.1); (Y40.2); (Y40.3); (Y40.4); (Y40.5); (Y40.6); (Y40.7); (Y40.8); (Y40.9); (Y41); (Y41.0); (Y41.1); (Y41.2); (Y41.3); (Y41.4); (Y41.5); (Y41.8); (Y41.9); (Y42); (Y42.0); (Y42.1); (Y42.2); (Y42.3); (Y42.4); (Y42.5); (Y42.6); (Y42.7); (Y42.8); (Y42.9); (Y43); (Y43.0); (Y43.1); (Y43.2); (Y43.3); (Y43.4); (Y43.5); (Y43.6); (Y43.8); (Y43.9); (Y44); (Y44.0); (Y44.1); (Y44.2); (Y44.3); (Y44.4); (Y44.5); (Y44.6); (Y44.7); (Y44.9); (Y45); (Y45.0); (Y45.1); (Y45.2); (Y45.3); (Y45.4); (Y45.5); (Y45.8); (Y45.9); (Y46); (Y46.0); (Y46.1); (Y46.2); (Y46.3); (Y46.4); (Y46.5); (Y46.6); (Y46.7); (Y46.8); (Y47); (Y47.0); (Y47.1); (Y47.2); (Y47.3); (Y47.4); (Y47.5); (Y47.8); (Y47.9); (Y48); (Y48.0); (Y48.1); (Y48.2); (Y48.3); (Y48.4); (Y48.5); (Y49); (Y49.0); (Y49.1); (Y49.2); (Y49.3); (Y49.4); (Y49.5); (Y49.7); (Y49.8); (Y49.9); (Y50); (Y50.0); (Y50.1); (Y50.2); (Y50.8); (Y50.9); (Y51); (Y51.0); (Y51.1); (Y51.2); (Y51.3); (Y51.4); (Y51.5); (Y51.6); (Y51.7); (Y51.8); (Y51.9); (Y52); (Y52.0); (Y52.1); (Y52.2); (Y52.3); (Y52.4); (Y52.5); (Y52.6); (Y52.7); (Y52.8); (Y52.9); (Y53); (Y53.0); (Y53.1); (Y53.2); (Y53.3); (Y53.4); (Y53.5); (Y53.6); (Y53.7); (Y53.8); (Y53.9); (Y54); (Y54.0); (Y54.1); (Y54.2); (Y54.3); (Y54.4); (Y54.5); (Y54.6); (Y54.7); (Y54.8); (Y54.9); (Y55); (Y55.0); (Y55.1); (Y55.2); (Y55.3); (Y55.4); (Y55.5); (Y55.6); (Y55.9); (Y56); (Y56.0); (Y56.1); (Y56.2); (Y56.3); (Y56.4); (Y56.5); (Y56.6); (Y56.7); (Y56.8); (Y56.9); (Y57); (Y57.0); (Y57.1); (Y57.2); (Y57.3); (Y57.4); (Y57.5); (Y57.6); (Y57.7); (Y57.8); (Y57.9); (Y58); (Y58.0); (Y58.1); (Y58.2); (Y58.3); (Y58.4); (Y58.5); (Y58.6); (Y58.8); (Y58.9); (Y59); (Y59.0); (Y59.1); (Y59.2); (Y59.3); (Y59.8); (Y59.9); Y88.0; Z03.6; Z88; Z88.0; Z88.1; Z88.2; Z88.3; Z88.4; Z88.5; Z88.6; Z88.7; Z88.8; Z88.9.
Demais capítulos (n= 15)	87 (24,1)	11 (3,3)	98 (14,2)	
Categorização dos códigos*				
A1	242 (67,2)	0 (0,0)	242 (35,0)	
A2	70 (19,4)	0 (0,0)	70 (10,1)	
B1	0 (0,0)	187 (56,5)	187 (27,2)	
B2	0 (0,0)	133 (40,2)	133 (19,2)	
C	7 (1,9)	11 (3,3)	18 (2,6)	
D	23 (6,4)	0 (0,0)	23 (3,3)	
V	18 (5,0)	0 (0,0)	18 (2,6)	
Nexo causal*				
Definido	260 (72,2)	187 (56,5)	447 (64,7)	
Provável	70 (19,4)	133 (40,2)	203 (29,4)	
Possível	7 (1,9)	11 (3,3)	18 (2,6)	
Improvável	23 (6,4)	0 (0,0)	23 (3,3)	
Sexo*				
Masculino	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,4)	
Feminino	28 (7,8)	3 (0,9)	31 (4,5)	
Sem restrição	330 (91,6)	327 (98,8)	657 (95,1)	
Desfechos*				
Admissão hospitalar (AdmHosp)	162 (45,0)	32 (9,7)	194 (28,1)	
AdmHosp e óbito	71 (19,7)	161 (48,6)	232 (33,6)	
Óbito	43 (11,9)	39 (11,8)	82 (11,9)	
Pouca possibilidade de produzir óbito (PPPóbito)	9 (2,5)	0 (0,0)	9 (1,3)	
AdmHosp e PPPóbito	3 (0,8)	0 (0,0)	3 (0,4)	
Sem registros de desfechos	72 (20,1)	99 (29,9)	171 (24,7)	

*Teste de independência baseado no qui-quadrado de Pearson (χ^2), p-valor <0,0001.



Categoria causal: A1, A2, B1, B2, C, D e V. Mais especificações consultar o Quadro 1.

Desfecho final: ADM – Admissão hospitalar; OBI – Óbito; AMBOS – Admissão hospitalar e óbito; ADMPPPO – Admissão hospitalar e pouca possibilidade de produzir óbito; PPPO – Pouca possibilidade de produzir óbito; e SEMDES – Sem produzir nenhum desfecho final.

Nexo causal: DEF – Definido; PRO – Provável; POS – Possível; e IMP – Improvável.

Tipo de evento adverso – RAM – Reações adversas a medicamentos; e IM – Intoxicações medicamentosas.

Figura 2. Mapa de correspondência bidimensional das variáveis estudadas.

13 VALIDADE E LIMITAÇÕES GERAIS

*Nada na vida é para ser temido, é apenas para ser compreendido.
Agora é o momento de compreender mais, de modo que podemos temer menos.*

Marie Curie

No melhor de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia diferentes aspectos relacionados ao SINAf, desde a implantação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos na Anvisa e o ingresso do Brasil no Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, ambos ocorridos em 2001. Como descrito, na seção “Discussão” do Estudo 1, tais acontecimentos, em termos mundiais, marcam a existência de um sistema de farmacovigilância formal em um país. Pretende-se que seus resultados contribuam para minimização de lacunas do conhecimento em temáticas relacionadas à farmacovigilância e farmacogovernança^d, priorização de ações futuras de aprimoramento da segurança do paciente e valorização da cultura de farmacovigilância na sociedade brasileira, aspectos este, tão importante quanto ter regras e regulamentos técnicos adequados^e. Para tanto, faz-se necessário uma discussão da sua validade e limitações, facilitando ao leitor o exercício de um julgamento sobre a credibilidade e aplicabilidade prática dos achados da Tese. As limitações aqui referidas são complementares àquelas mencionadas na seção “Discussão” de cada estudo.

Muitos autores propõem critérios de qualidade ainda que sem consenso para validação de uma pesquisa^{f,g}. Apesar da heterogeneidade e reconhecendo que tais critérios continuarão a

^d Farmacogovernança – maneira como as estruturas de governo, os instrumentos de política e a autoridade institucional são gerenciados (capacidade de atuar, aplicar e fazer cumprir as normas, políticas e processos) para promover os interesses da sociedade para a proteção e segurança do paciente frente aos eventos adversos a medicamentos (Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2016; 9(3): 2-15).

^e Pugatch BM, Torstensson D, Laufer M. Developing a Culture of Pharmacovigilance - Towards International Best Practices. 2014;1–28. Available from: [http://www.pugatch-consilium.com/reports/Developing a Pharmacovigilance Culture.pdf](http://www.pugatch-consilium.com/reports/Developing_a_Pharmacovigilance_Culture.pdf)

^f Russell CK, Gregory DM. EBN users’ guide: Evaluation of qualitative research studies. *Evid Based Nurs*. 2003;6(April):36–40.

^g Coughlan M, Cronin P, Ryan F. Step-by-step guide to critiquing research. Part 1: quantitative research. *Br J Nurs*. 2007;16(11):658–63.

evoluir, esta seção da Tese se baseou em quatro perguntas-chaves para refletir sobre a consistência dos seus achados empíricos. As perguntas são: (1) a questão de pesquisa está clara e devidamente fundamentada? (2) o desenho do estudo está apropriado para a questão de pesquisa? (3) os dados foram coletados e gerenciados sistematicamente? (4) os dados foram analisados de forma adequada?^h

Os objetivos dos estudos (questões de pesquisa) estão claramente descritos e devidamente fundamentados nesta Tese, incluindo uma defesa intelectual da necessidade desse conhecimento não apenas para orientação de futuras pesquisas, como também para beneficiar o planejamento e execução de ações programáticas de farmacovigilância e de regulação sanitária no país. Uma descrição argumentativa do que se sabe sobre os objetos estudados, identificando lacunas de conhecimentos, está também contemplada na Tese. Priorizou-se, em toda a Tese, informações provenientes de estudos recentes, revisões sistemáticas pertinentes assim como documentos originários da literatura cinzenta, como documentos técnico-jurídicos, normas legais e demais documentos relacionados às temáticas abordadas.

Há vários desenhos de estudos previstos nas pesquisas quantitativas, de modo particular, em epidemiologia, como estudos de coorte, caso-controle, descritivos e revisões da literatura. Uma análise crítica de um estudo quantitativo, considera a necessidade de "ajuste" do objetivo da pesquisa ao desenho do estudo empregadoⁱ. Nesta Tese, os desenhos dos estudos estão vocacionados para cada um dos objetivos propostos, incluindo uma descrição na seção de fundamentação teórica da Tese.

As pesquisas normalmente utilizam uma ou mais fontes de dados a fim de oferecerem uma compreensão mais completa, significativa e precisa do fenômeno estudado^j. Nesta Tese

^h Idem "F".

ⁱ Idem "F".

^j Idem "F".

foram utilizados dados previamente coletados por terceiros e registrados em base de dados eletrônica. Apesar da ausência de gerenciamento na coleta destes dados pelo autor, a mesma procedeu-se, em geral, de forma sistemática haja vista a utilização de formulário padronizado, cujo preenchimento incluía entrevistas feitas diretamente com o paciente/familiares e/ou revisão de documentos médicos. Outras fontes de dados utilizadas foram: artigos científicos, documentos técnico-jurídicos, formulários para notificação e recursos físico e eletrônico sobre CID-10. Para tais fontes, a coleta dos dados foi gerenciada e desenvolvida de forma padronizada. A abrangência das fontes de dados evitou a concentração em algum aspecto que potencialmente poderia enviesar os resultados da Tese. Outros aspectos que contribuem para fortalecer a credibilidade dos resultados são: (i) grande número de observações estudadas advindas do Notivisa-medicamento; (ii) duração do período do estudo (seis anos – Estudos 2 e 5 e mais de 15 anos – Estudo 1) (iii) diversidade de técnicas de análise estatística utilizadas e (iv) grau de envolvimento dos pesquisadores na coleta e análise dos dados^k.

Os dois últimos aspectos citados no parágrafo anterior, também, ajudam a responder a última pergunta sobre validação dos resultados da Tese: os dados foram analisados adequadamente? As técnicas de análise estatística foram feitas em *softwares* reconhecidos internacionalmente e selecionadas de maneira judiciosa, considerando os métodos empregados em cada um dos estudos. O envolvimento de dois outros pesquisadores nas análises dos dados, um epidemiologista e outro estatístico, deu mais solidez aos resultados da Tese. Não foram ultrapassados os limites de interpretação dos dados, bem como apontadas as limitações específicas de cada um dos estudos (Estudos 1 ao 6).

Outros critérios frequentemente mencionados para avaliar a qualidade de pesquisas, também, foram contemplados na Tese, como: a) os achados contribuem, principalmente, para

^k Idem “f”.

a base de conhecimento nacional sobre farmacovigilância; b) fornece informações necessárias para a reprodutibilidade dos estudos. Neste sentido, os desenhos dos estudos, as técnicas, os instrumentos, as fontes de dados e os procedimentos estão descritos de forma transparente e completa. O uso da subjetividade de alguns procedimentos está descrito e envolveu, particularmente, os Estudos 1 e 4; c) propôs explicações alternativas para muitos dos achados dos estudos; e d) atende a padrões de qualidade para a descrição da narrativa dos estudos, isto é, clara, convincente e completa¹.

A descrição das principais limitações gerais da Tese obedeceu a influência, em potencial, na capacidade de responder aos objetivos da Tese e qualidade dos resultados. Assim, considerou-se três tipos de limitações relativas ao tipo de abordagem dos estudos, fonte de dados e fenômeno estudado.

A opção exclusiva pela abordagem quantitativa dos estudos pode não ter permitido uma compreensão mais profunda do SINAF. Entrevistas com informantes-chaves e grupos focais poderiam, por exemplo, complementar e aprofundar alguns dos resultados da Tese provenientes dos Estudos 1 e 4, além de permitir processos mais amplos de triangulação de dados para a pesquisa. No entanto, a omissão não enfraquece a pesquisa em relação à capacidade de responder aos objetivos da Tese, pois considera-se mais adequado e factível o uso da abordagem qualitativa em um segundo momento, por exemplo, quando se faz necessário estudar a fundo um ou mais dos atributos de avaliação do desempenho do Notivisa-medicamento. Talvez o leque de aspectos estudados pode ter contribuído para minimizar algumas lacunas da avaliação do SINAF, podendo ser evidenciado nos Estudos 1, 2, 3 e 4.

¹ National Center for the Dissemination of Disability Research (NCDDR). What Are the Standards for Quality Research? Focus Technical Brief N° 9. 2005. Disponível em: <http://www.ncddr.org/kt/products/focus/focus9/>. Acesso em: 3 abr 2017.

As limitações da base de dados do Notivisa-medicamento, principalmente, no que tange à subnotificação impedem generalizações dos achados para a população acometida por RAMs no Brasil. A qualidade dos resultados da Tese, também, é influenciada pela carência de representatividade da base de dados tanto em termos geográficos como de participação de instituições assistenciais de saúde no país, pois a maioria das notificações provém de instituições que compõem a Rede Sentinela – formada, principalmente, de hospitais liderados pela Anvisa para desenvolvimento de atividades de farmacovigilância, infecções associadas à assistência à saúde, uso de sangue e tecnologias e equipamentos (Estudo 5). No período estudado, as notificações de RAMs provêm de 227 cidades representando apenas 4,1% dos 5.565 municípios brasileiros (Estudo 4). A identificação de RAMs e demais EAMs em outras bases de dados utilizando códigos da CID-10 e, conseqüentemente, em uma nova etapa, assim como o relacionamento probabilístico destas bases de dados podem ser uma estratégia útil para minimizar a subnotificação e baixa representatividade dos dados provenientes do Notivisa-medicamento (Estudo 6).

Há uma variedade de termos utilizados para descrever diversas possíveis fontes de vieses^m. Nesta Tese, considerou-se úteis duas classificações: viés de informação e viés de seleção. A identificação de problemas na qualidade dos dados do Notivisa-medicamento pode resultar na geração de estudos contendo viés de informação que pode distorcer ou afetar a generalização dos resultados ao conduzir a uma má classificação dos indivíduos com respeito ao medicamento e reação adversaⁿ. Esta constatação, no entanto, não foi impeditiva para a realização do Estudo 4 da Tese, haja visto que seu objetivo foi justamente avaliar alguns atributos de desempenho, incluindo a qualidade dos dados (Estudo 4). Neste estudo, por

^mVandenbroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit.* 2009;23(2):1–28.

ⁿ Idem “m”.

exemplo, a completude, validade e consistência dos dados foram avaliadas, visando sobretudo orientar esforços para a melhoria do desempenho do Notivisa-medicamento.

Dado a enorme quantidade de registros utilizados nos estudos, a maior parte das diferenças foram estatisticamente significativas, embora algumas podem não ter relevância clínica, epidemiológica e/ou programática (Estudos 2, 4 e 5). Outro aspecto que pode ter afetado a qualidade dos resultados do Estudo 5 diz respeito novamente à origem dos dados, a maioria provenientes de instituições que compõem a Rede Sentinela da Anvisa, com predomínio na participação de hospitais. Tal situação pode resultar na presença de estudo com viés de informação, mais conhecido como “viés de vigilância médica” uma vez que essas instituições são estimuladas a identificar e notificar as RAMs à Anvisa. Além disso, a captação de eventos em ambiente hospitalar leva a possibilidade de diferenciação sistemática do tipo de reação adversa e gravidade registradas no Notivisa-medicamento. Igualmente importante, a técnica de coleta de dados baseada na notificação espontânea contribui para a exclusão sistemática de alguns segmentos da população, resultando em viés de seleção dos pacientes registrados na base de dados.

O terceiro tipo de limitação está relacionado com o fenômeno estudado no Notivisa-medicamento, neste caso, as RAMs. A incompletude de informações relevantes sobre paciente, reação adversa, exposições potencialmente relevantes, decisões clínicas e possíveis etiologias alternativas limita a possibilidade de estabelecer relações de causalidade entre medicamento suspeito-reação adversa. Mesmo contendo toda a informação essencial não é possível estabelecer um diagnóstico definitivo para a reação adversa^o, dada a possibilidade de um fator alternativo (não o medicamento suspeito) ser o responsável pelo evento. Se este fator que determina a ocorrência do agravo também está associado com a exposição suspeita,

^o Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards IR, Fernandez AM, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2007 May;16(5):581–7.

denominamos de fator de confundimento. Por tanto, o fator de confundimento produz uma avaliação equivocada da possível associação “causal” do medicamento^p. Nos estudos realizados na presente Tese, nem sempre foi possível a realização de análises que permitissem melhor caracterizar ou mesmo identificar a presença de confundimento.

Apesar das limitações gerais e algumas específicas que foram apontadas em estudos da Tese, as notificações espontâneas de eventos adversos representam uma parte importante e, em algumas situações, única, sobre informações relacionadas à segurança de medicamentos no Brasil. Tal base de dados apresenta vários registros de casos suspeitos de EAMs, particularmente de RAMs, que podem fornecer um sinal de alerta mais forte do que um único caso, fundamentando de maneira mais adequada as decisões sanitárias a serem conduzidas pela Anvisa.

^p Idem “m”.

14 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES GERAIS

*Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe.
A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância.*

Hipócrates

Esta Tese destaca o desafio de estudar diferentes aspectos relacionados ao SINAF, como elemento fundamental na estrutura de farmacogovernança do Brasil, incluindo uma perspectiva histórica da sua evolução, levando a refletir sobre as ações e omissões no campo da farmacovigilância.

A originalidade e ineditismo dos estudos da Tese que envolveram diferentes objetos de pesquisa, como o SINAF propriamente dito, (Estudo 1), Notivisa-medicamento (Estudos 2 e 4), formulário para notificação e registro de RAMs de diferentes países – um dos principais instrumentos para se fazer farmacovigilância (Estudo 3), características relacionadas aos pacientes e registros de RAMs (Estudo 5) e códigos CID-10 (Estudo 6) ainda pouco pesquisados no país dão a ideia das suas relevâncias na produção do conhecimento em farmacovigilância e farmacogovernança e no aperfeiçoamento de práticas que assegurem a segurança do paciente no país. Tanto a originalidade como o ineditismo se constituem pontos fortes desta Tese.

Outros dois pontos fortes são: a) diversificação dos estudos que compõem a Tese. Neste sentido, é possível afirmar que um deles é de Avaliação de políticas (Estudo 1), três são de Avaliação de tecnologias (Estudos 3, 4 e 6) e dois de Farmacoepidemiologia/Farmacovigilância (Estudos 2 e 5); e b) resgate da memória do SINAF enquanto instituição fundamental no fortalecimento da farmacogovernança no Brasil (Estudo 1).

Baseado nos resultados dos estudos da Tese destacam-se as seguintes conclusões:

- 1) Na revisão de escopo prevaleceram as publicações oriundas da literatura cinzenta com 78,7%, de um total de 47 utilizadas para síntese narrativa do estudo. Neste estudo, a literatura cinzenta basicamente consiste em normas técnico-jurídicas, como Leis, Resoluções e Portarias, boletins e documentos administrativos (Estudo 1). A escassez de

estudos científicos que avaliam e discutam o SINAF e aspectos relacionados denota, entre outras questões, a necessidade da Anvisa promover estratégias de incentivos junto à comunidade científica, que diante das dificuldades de acesso à informação encontra barreiras para a pesquisa acadêmica capaz de gerar informações relevantes sobre as políticas públicas relacionadas a medicamentos.

- 2) A criação da Anvisa, em 1999, promoveu um notório progresso nos componentes e ações de farmacovigilância no Brasil, dando início ao sistema de notificação de EAMs no país e resultando no atendimento de quatro dos cinco requisitos mínimos para um sistema funcional de farmacovigilância propostos pela OMS. Apesar do progresso, o mesmo não foi suficiente para atender a todos os requisitos mínimos defendidos pela OMS. A ausência de um comitê nacional dedicado as ações de farmacovigilância no Brasil aponta para o atendimento parcial de tais requisitos (Estudo 1).
- 3) Há um arcabouço normativo desenvolvido que fundamenta as ações de farmacovigilância no Brasil. Por exemplo, a publicação de normas voltadas para atores importantes do sistema, como os detentores de registros de medicamentos, em 2009, e os serviços de saúde, em 2013, que reforçam entre outros aspectos, a obrigação da notificação de EAMs no país. No entanto, não foi encontrada legislação que tenha instituído oficialmente o SINAF no país e nem atividades de detecção e monitoramento de sinais de segurança que sinalizem o acompanhamento de medicamentos suspeitos de ocasionarem eventos adversos (Estudo 1).
- 4) Ocorreu uma evolução na lista de EAMs passíveis de notificação no Brasil. No ano 2000, o registro se atinha às notificações de RAMs e desvios da qualidade do medicamento. A partir de 2009, a lista para monitoramento e notificação passou a ser formada por oito eventos adversos, como reações adversas, erros de medicação, intoxicação medicamentosa, inefetividade terapêutica, uso não aprovado pela autoridade regulatória, chamado uso *off-label*, e uso abusivo de medicamentos (Estudo 1).

- 5) O formulário para notificação de EAMs destinado ao paciente/familiar/cidadão não se encontra integrado eletronicamente ao Notivisa-medicamento, podendo dificultar a agregação e análise do conjunto de dados coletados. Além disso, nenhum registro de notificação foi atribuído aos programas “Médicos Sentinelas” e “Farmácias Notificadoras” (Estudo 1). Os resultados do Estudo 5 reforçam esta conclusão ao não identificar notificações relacionadas a essas três fontes notificadoras. Tais constatações dificultam a detecção e monitoramento de sinais de segurança advindos do SINAF.
- 6) Outro aspecto preocupante descrito no Estudo 1 é a ausência de divulgação periódica de informações provenientes do Notivisa-medicamento, fato que pode desestimular novos e antigos notificadores a notificar os EAMs.
- 7) Entre 2008 e 2013, as idades nas notificações do Notivisa-medicamento não registraram preferência digital, segundo os métodos utilizados para avaliação, sugerindo não demonstrarem imprecisão e, por conseguinte, esta informação pode ser interpretada como de qualidade não duvidosa. Salienta-se, no entanto, que um percentual significativo de 15,5% de incompletude da variável idade foi identificado na base de dados do Notivisa-medicamento, demonstrando, em parte, problemas com a qualidade dos dados (Estudo 2).
- 8) Em estudo comparativo, o formulário para notificação da Venezuela obteve a maior pontuação, 18 pontos de um total de 19 nos itens considerados essenciais para uma notificação de RAMs enquanto que o da Guatemala alcançou a menor pontuação, 8,5 pontos. O formulário do Brasil conseguiu 15 pontos, abaixo da mediana para os 13 países que foi de 16 pontos (Estudo 3).
- 9) No estudo comparativo dos países, todos os formulários contemplaram sete itens dos 19 estabelecidos como essenciais, entre eles: dados do paciente, reações adversas, lista dos medicamentos suspeitos e dados do notificador. Os demais itens variaram entre os formulários estudados (Estudo 3).

- 10) A mediana no número de variáveis para preenchimento nos formulários foi de 41, variando de 26 variáveis no formulário da Guatemala a 95 no formulário do Brasil. (Estudo 3). A quantidade de variáveis para preenchimento no formulário do Brasil dificulta o alcance de um desempenho satisfatório em relação aos atributos simplicidade, aceitabilidade, completude e oportunidade na notificação às autoridades sanitárias (Estudo 4).
- 11) O fator de explicação alternativo das variáveis, ou seja, possibilidade, em combinação ou isoladamente, de outra explicação para a reação adversa, prevaleceu nos formulários estudados, variando de 38,1% (n= 8) no formulário da Costa Rica a 64,4% (n= 31) da Bolívia (Estudo 3), denotando uma certa preocupação com tais fatores a serem considerados no processo de avaliação de causalidade em farmacovigilância.
- 12) Constatou-se uma heterogeneidade dos formulários, formando quatro agrupamentos, sendo que um deles foi composto por oito países (Chile, Venezuela, Argentina, Cuba, Uruguai, Panamá, Colômbia e México). Os formulários mais similares foram o da Costa Rica e Guatemala, seguido do Peru, pois apresentaram uma medida de proximidade mais perto de zero. O mais dissimilar foi o formulário do Brasil, registrando uma altura de aproximadamente 3,5, seguido do formulário da Bolívia (Estudo 3).
- 13) O formulário para notificação do Brasil, comparados aos dos demais países estudados, apresentou o maior número de variáveis para preenchimento, menor percentual de variáveis vitais (aquelas consideradas *sine qua non* para avaliação de causalidade individual) e maior percentual de variáveis adicionais (aquelas não essenciais na avaliação de causalidade individual). Ademais, alguns itens como “Condição de gravidez” e “Conhecimento prévio sobre alergia” não estavam explicitamente identificados no formulário do Notivisa- medicamento (Estudo 3).
- 14) No conjunto dos dez atributos avaliados, apenas três flexibilidade, validade e erro preditivo positivo apresentaram desempenho final satisfatório. O desempenho dos demais foi

considerado insatisfatório. Foram eles: simplicidade, aceitabilidade, representatividade, completude, consistência, oportunidade e clareza metodológica (Estudo 4). Enquanto as análises das notificações de RAMs contribuem para conhecer o perfil dos pacientes e caracterizar esse tipo de problema (Estudo 5), a análise do desempenho do Notivisa-medicação tem um papel fundamental na qualificação das informações necessárias e das estratégias para aprendizagem sobre RAMs e prevenção de suas recorrências. Assim, a busca de melhorias no desempenho dos atributos avaliados como insatisfatórios não deve ser menosprezada, permanecendo ainda um desafio a ser resolvido.

- 15) Em relação ainda ao desempenho do Notivisa-medicação, a sua representatividade merece destaque considerando-se as dimensões continentais do Brasil e suas notórias heterogeneidades demográficas, socioeconômicas e assistenciais. Menos de 5% dos municípios notificaram RAMs ao Notivisa-medicação no período estudado, o que implica séria limitação da abrangência e representatividade do sistema sob qualquer ângulo que possa ser analisado (Estudo 4). Cumpre, pois, criar mecanismos que assegurem maior representatividade das notificações considerando-se as características e especificidades regionais do Brasil.
- 16) Em nível nacional, a taxa anual média de notificações (22/milhão de habitantes) apurada na Tese foi substancialmente inferior àquela preconizada pela literatura internacional que é de ao menos 300 notificações para cada milhão de habitantes (Estudo 5). Reforça-se que tais taxas não são representativas do conjunto de notificações registradas no país haja visto que muitas delas não estão integradas ao Notivisa-medicação, a exemplo daquelas provenientes do sistema de farmacovigilância do estado de São Paulo e também de pacientes/famíliares/cidadão. Apesar desta ressalva, a subnotificação elevada e existência de barreiras que dificultam a integração dos dados comprometem a detecção de sinais de segurança sobre possíveis danos ocasionados por medicamentos e, por conseguinte, o

desenvolvimento oportuno de ações de regulação de interesse social, voltadas para promover a segurança do paciente, protegendo-o das RAMs.

- 17) A heterogeneidade na taxa anual média de notificações por milhão de habitantes nas regiões geográficas do país (Estudo 5), pode ser atribuída, entre outros aspectos, a diferenças no acesso à tecnologia para notificação, no número de instituições na Rede Sentinela por Unidade da Federação (Estudo 4), cultura de notificação individual pouco desenvolvida e extensão e complexidade desnecessárias do formulário para notificação do Notivisa-medicamento (Estudos 3 e 4). Esta constatação leva à necessidade de repensar o desenvolvimento de estratégias inovadoras para promover as notificações de RAMs nas regiões brasileiras.
- 18) Embora os achados do Estudo 5 indique baixa frequência de notificações de casos de RAMs, constatou-se uma tendência crescente das mesmas entre 2008 e 2013 registradas no Notivisa-medicamento. É razoável supor que a tendência de aumento permaneça ao longo dos anos, haja visto os esforços na busca de melhorias observados no processo evolutivo do SINAF (Estudo 1).
- 19) No que diz respeito à gravidade, prevaleceram as reações adversas graves (59,5%; n = 32.142), com destaque para as que resultaram em efeito clinicamente importante (83,1%) (Estudo 5). O regaste dos programas “Médicos Sentinelas” e “Farmácias Notificadoras” poderiam suprir uma lacuna não preenchida pelas notificações oriundas da Rede Sentinela, como de casos menos graves e medicamentos com maior uso ambulatorial e na comunidade.
- 20) As instituições da Rede Sentinela foram a principal fonte notificadora no Notivisa-medicamento, contribuindo com 55,1% de um total de 19.548 notificações que apresentaram tal informação no período estudado. As notificações oriundas dos laboratórios farmacêuticos contribuíram com menos de 1% do total de notificações

registradas no Notivisa-medicamento entre 2008 e 2013, apesar de obrigatória, conforme prevista na Resolução nº 4/2009 (Estudos 1 e 5).

- 21) Foram propostas três listas-referência que podem ser aplicadas a grandes bancos de dados, como o de internações hospitalares e de óbitos, visando a identificação e quantificação de RAMs e IMs no país e, por conseguinte, complementando as informações provenientes do Notivisa-medicamento (Estudo 6).

Além da adoção de medidas destinadas a corrigir problemas apontados nas conclusões da Tese, como forma de promover ganhos no desempenho do SINAF, incluindo a redução/ eliminação de aspectos que não agregam valor ao SINAF, a Tese ainda sugere as seguintes recomendações:

- 1) Necessidade de mudanças e aperfeiçoamento do SINAF no que tange à formalização legal e estrutural, incluindo a definição, diversificação e estímulos de fontes notificadoras estratégicas para o SINAF, visando fortalecer a estrutura de farmacogovernança no país. O formulário para notificação de EAMs e o desempenho do Notivisa-medicamento também devem ser considerados nessas mudanças.
- 2) Criação de comitê com dedicação exclusiva para as ações de farmacovigilância, visando, sobretudo, o fortalecimento e acompanhamento de sinais de segurança sobre medicamentos comercializados no Brasil e avaliação periódica dos informes sobre a relação benefício-risco de medicamentos publicados pelos laboratórios farmacêuticos e dos planos de gestão/ minimização dos riscos solicitados pela Anvisa.
- 3) Reavaliação do número de variáveis no formulário do Notivisa-medicamento e a importância delas para o processo de avaliação das relações de causalidade em farmacovigilância, levando a uma simplificação do formulário, visando melhorar sua aceitabilidade, oportunidade de digitação e, também, a completitude dos dados.

- 4) Propor avaliação sistemática de diferentes aspectos do SINAF, como forma de contribuir na produção de informações completas, fidedignas e mais representativas sobre danos ocasionados por medicamentos comercializados no país. Neste sentido, a adoção de avaliações padronizadas a partir de metodologias, técnicas e parâmetros reconhecidos internacionalmente com periodicidade regular é fundamental, não apenas para o aprimoramento do processo de notificação e registro dos eventos adversos como para garantir o uso seguro dos medicamentos, finalidade precípua da farmacovigilância. É importante, também, que ocorra a divulgação regular dos resultados das avaliações, indicando as limitações do SINAF e soluções para minimizá-las, como forma de melhorar a credibilidade e aplicabilidade dos novos estudos.
- 5) Propor medidas educativas e restritivas para estimular a notificação por parte dos laboratórios farmacêuticos, com vistas a melhorar o percentual na base de dados do Notivisa-medicamento e, por conseguinte, reduzir a subnotificação de RAMs no país.
- 6) Utilização de lista-referência de códigos da CID-10 para vigilância, monitoramento e controle de reações adversas e intoxicações a medicamentos, com a finalidade de reduzir a subnotificação de tais agravos no Brasil.
- 7) Como futura agenda de pesquisas, sugere-se: investigar se as taxas de notificações são mais elevadas em países com menor número de variáveis para preenchimento nos seus formulários. Os novos estudos também podem priorizar analisar os atributos não avaliados nesta tese, como estabilidade, sensibilidade e especificidade e/ou aprofundar a avaliação daqueles aqui avaliados com desempenho insatisfatório. E finalmente desenvolver estudos de validação de códigos CID-10 que busquem comparar casos de reações adversas e intoxicações medicamentosas identificadas nas bases de dados com informações dos prontuários.

Buscou-se, a partir dos diferentes enfoques teórico-metodológicos utilizados na presente Tese, retratar alguns dos vários aspectos relacionados às práticas de farmacovigilância programaticamente adotados, principalmente, pela Anvisa, como forma de contribuição crítica e reflexiva no aprimoramento da sua finalidade precípua, ou seja, o uso seguro de medicamentos pelos pacientes no Brasil. Tais práticas compõem o SINAF, o qual deve ser visto como um bem público: algo a ser defendido, fortalecido, protegido e cuidado.

Eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos são subregistrados no Brasil

Diagnóstico inédito do sistema de monitoramento de eventos adversos associados a medicamentos (farmacovigilância) mantido pela Anvisa indica baixa frequência de notificação de casos

A Tese de doutorado do farmacêutico Daniel Marques Mota traz um diagnóstico inédito e detalhado do Sistema Brasileiro de Farmacovigilância (SINAF), coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Análise das Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) registradas no SINAF no período de 2008 a 2013 identificou uma taxa de notificação de RAMs de 22,8/ 1 milhão de habitantes/ano, bastante inferior a países de alta renda como Nova Zelândia, Suécia, Austrália e Suíça que possuem mais de 300 notificações por milhão; e também em relação a países de média renda, como a África do Sul, com taxa de 77 por milhão de habitantes. A população feminina (60,5%) prevaleceu no total de casos, assim como, a raça/cor branca (58,1%). A idade variou de 0 a 112 anos (mediana = 46 anos). Quase 1/3 (32,5%) das suspeitas de RAMs ocorreram em populações vulneráveis (idosos e crianças). Foram avaliados 54.288 pares de medicamento-reação adversa, onde prevaleceram as reações adversas graves (59,2%), com destaque para as que resultaram em efeito clinicamente importante (83,1%).

O estudo realizado por Mota, também, descreve a evolução histórica do SINAF e avalia o desempenho do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa-medicamento). Entre as propostas do estudo está a criação de uma comissão técnico-científica exclusiva para dar suporte ao SINAF, conforme sugerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e de uma lista-referência de códigos da CID-10 (Classificação Internacional de Doenças) para vigilância de RAMs e intoxicações medicamentosas. A ideia é tornar mais eficiente o SINAF – por exemplo, com a diversificação das fontes notificadoras pelo Notivisa-Medicamento – e aumentar sua credibilidade na produção de informações e adoção de avaliações baseadas em parâmetros internacionais. O material é dividido em seis artigos científicos, com métodos aplicados, resultados, discussões temáticas e sugestões para corrigir falhas e aperfeiçoar ações que visam a garantir a segurança no uso de medicamentos pelo consumidor brasileiro – principal missão do SINAF. O estudo contou com a orientação dos Professores Ricardo de Souza Kuchenbecker e Álvaro Vigo, do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em Porto Alegre.

Se depois de eu morrer. Quiserem escrever a minha biografia, não há nada mais simples.

Tenho só duas datas: a de minha nascença e a de minha morte.

Entre uma e outra todos os dias são meus.

Fernando Pessoa

Daniel Marques Mota nasceu em Irauçuba, no Ceará, em 22 de março de 1971. É filho de Izaías Gonçalves da Mota e Antônia Marques Mota, irmão de Marques, Marilene, Izaildo, Almeida, Márcia, Marquélino, Josias e Tassim e pai dos gêmeos, João Guilherme e Pedro Henrique. Saiu da sua terra natal aos 14 anos de idade para estudar o 2º grau no Colégio Liceu do Ceará em Fortaleza, capital do estado do Ceará. Em 1994, ele completou sua graduação em Farmácia na Universidade Federal do Ceará (UFC), obtendo mais tarde o grau de equivalência em Ciências Farmacêuticas na Universidade de Coimbra, Portugal (1999) e o título de Farmacêutico-bioquímico na UFC (2000). Seu primeiro mestrado em Bioquímica na UFC foi concluído em 1997 e o segundo em Economia da Saúde e Gestão Sanitária na Universidade Pompeu Fabra em Barcelona, Espanha, em 2003. Entre um mestrado e outro, atuou como professor da UFC e da Escola de Saúde Pública do Ceará. Ao regressar ao Brasil, formou-se em Ciências Econômicas pela Universidade Católica de Brasília (2011). Desde abril de 2005 é servidor público da carreira de Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, tendo participado em 2009 do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de
Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA/UFRGS)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hospitalizações e óbitos por medicamentos e fatores associados à prescrição/venda: contribuições para estratégias de farmacovigilância no Brasil

Pesquisador: Ricardo de Souza Kuchenbecker

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40256114.0.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 950.737

Data da Relatoria: 03/02/2015

Apresentação do Projeto:

Projeto para a obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS. Este estudo será baseado, principalmente, em análises de bases de dados administrativos-assistenciais, estatística vital e para fins regulatórios integradas, respectivamente, ao Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), Sistema de Informações sobre Mortalidade do SUS (SIM-SUS) e SNGPC-Anvisa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Conhecer e explicar o perfil epidemiológico e sociodemográfico das admissões hospitalares no SUS e óbitos relacionados à ocorrência de reações adversas e intoxicações associadas ao uso de medicamentos em populações humanas no Brasil entre 2006 e 2013 e identificar fatores associados à prescrição/venda (venda é utilizado como proxy de consumo) desses medicamentos nas capitais brasileiras e DF (ou em outras unidades da federação) entre 2009 e 2013.

Objetivo Secundário:

a. Quantificar a frequência dos desfechos finais (hospitalização e óbito) por EAM e analisá-los por

Página 01 de 05

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 950.737

- pessoa, tempo e lugar;
- b. Estimar as taxas de hospitalizações e de óbito por EAM brutas e ajustadas por idade;
 - c. Comparar as características e o total de hospitalizações e óbitos por reação adversa e intoxicação a medicamentos e entre bases de dados;
 - d. Identificar os principais códigos CID-10 e medicamentos ou grupos farmacológicos responsáveis pelas hospitalizações e óbitos;
 - e. Estimar, por tipo de EAM, o total de pacientes hospitalizados que foram a óbito;
 - f. Estimar os APVP por EAM comparando com outras causas de óbitos;
 - g. Caracterizar as prescrições/venda dos medicamentos por unidades da federação;
 - h. Determinar os fatores associados significativamente à prescrição/venda;
 - i. Propor estratégias de prevenção e controle em farmacovigilância.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Possíveis Riscos:

Este projeto de pesquisa será realizado nos termos da Resolução Nº 466/2012, de 12 de dezembro de 2012, que estabelece os aspectos éticos e de proteção dos sujeitos de pesquisa no Brasil. Esta intenção de pesquisa não trará qualquer malefício ou riscos ao indivíduo ou a coletividade. Na situação de uso de bases de dados nominais será vetada a divulgação da identidade dos pacientes registrados nos sistemas de informações a serem utilizados no estudo. Ademais, a identificação e publicitação das variáveis a serem estudadas não colocarão os indivíduos em situação de constrangimento, O acesso aos dados será feito apenas pelos pesquisadores envolvidos com a pesquisa, os quais firmarão um termo de compromisso com a utilização dos dados.

Possíveis Benefícios:

Apesar dos pacientes registrados nas bases de dados a serem utilizados no estudo não serem beneficiados diretamente pela pesquisa, as informações que serão produzidas a partir das análises dos dados poderão contribuir para um maior entendimento sobre a governança e a responsabilidade na segurança de medicamentos pós-comercialização no Brasil e em outros países emergentes. Este estudo poderá ainda auxiliar os formuladores e gestores de saúde nas políticas e investimentos em farmacovigilância para prevenir EAM e a melhorar a segurança do paciente e coletividade.

Página 02 de 05

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)359--7640

Fax: (513)359--7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 950.737

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa na área de farmacovigilância. Apresenta algumas limitações que estão relacionadas principalmente com os tipos de delineamento do estudo e as fontes de dados a serem utilizadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto:

Foi apresentada e está assinada pelo pesquisador.

#TCUD:

Foi apresentado um TERMO DE COMPROMISSO/CONSENTIMENTO DE USO DE BANCOS DE DADOS elaborado pelos pesquisadores.

Recomendações:

SUGESTÃO DO CEP:

O projeto apresenta muitas siglas. Sugere-se elaborar um siglário.

RESPOSTA DO PESQUISADOR:

A recomendação foi atendida pelos autores do projeto e consta na nova versão do documento (23 de janeiro de 2015) na página 3 e foi denominada de Lista de siglas e abreviaturas.

SUGESTÃO ATENDIDA.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresenta algumas pendências:

1) Esclarecer os seguintes questionamentos:

COMENTÁRIO DO CEP:

a) Como se dará o "processo de linkagem de bases de dados", caso necessário?

RESPOSTA DO PESQUISADOR:

Para explicar essa indagação, os autores criaram o item 5.3 Linkage e validação das bases de dados na seção de Métodos do projeto de pesquisa, página 14.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

COMENTÁRIO DO CEP:

b) Não ficou claro no projeto, quais bases de dados estão disponíveis em sítios eletrônicos e quais bases dedados serão obtidas por meio de solicitação formal às autoridades de saúde competentes do país.

RESPOSTA DO PESQUISADOR:

Página 03 de 05

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)359--7640

Fax: (513)359--7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 950.737

Os autores mudaram a redação do parágrafo do item 5.2 Fontes de dados da seção de Métodos do projeto de pesquisa, página 13 (último parágrafo), veja como ficou:

"As bases de dados do SIH-SUS, SIM-SUS e SNGPC-Anvisa serão obtidas por meio de solicitação formal às autoridades de saúde competentes do país. No entanto, caso os autores, por questões de dificuldades ao acesso, decidam utilizar a base de dados não nominal do SIM-SUS, a mesma será obtida em sítio eletrônico do MS. Salienta-se que haverá um esforço de obtenção das bases de dados nominais junto aos órgãos competentes a fim de que todos os objetivos específicos da pesquisa sejam alcançados, bem como problemas metodológicos sejam minimizados. " PENDÊNCIA ATENDIDA.

COMENTÁRIO DO CEP:

c) Como o pesquisador pretende manejar as limitações da pesquisa?

RESPOSTA DO PESQUISADOR:

Primeiramente, informamos que ocorreram pequenas mudanças na redação deste item (5.8 Limitações do estudo, páginas 19 e 20) do projeto de pesquisa. Diante de algumas das limitações da pesquisa já apontadas no projeto de pesquisa, os autores têm as seguintes considerações. As limitações referentes aos delineamentos dos estudos estão diretamente relacionadas com escolhas metodológicas adotadas pelos pesquisadores. Neste sentido, identificar e reconhecer os limites desses tipos de estudos ajudarão no estabelecimento de conclusões adequadas ao estudo.

Em relação às limitações referentes as fontes de dados, alguns aspectos inerentes as bases de dados, como incompletude de campos, não poderão ser ajustados e nem minimizados. Neste caso, os autores se comprometerão em relatar tal problema nas seções Resultados e Discussão do estudo. Quanto aos problemas de precisão dos dados, alguns artigos científicos publicados têm citados avanços na melhoria deste aspecto nas bases de dados de âmbito nacional, muito embora, ainda persista o problema. Novamente, nesse caso, os autores se comprometerão em descrever o problema na seção Resultados e Discussão do estudo. Diante da possibilidade dos dados não corresponderem ao universo dos desfechos estudados, as conclusões do estudo aplicaram-se apenas a população estudada, não podendo os resultados serem generalizados. Finalmente, em relação a validação das bases de dados, o processo de linkage será utilizado como uma forma de validação da base de dados do SIH-SUS, utilizando o SIM-SUS como padrão ouro.

Salientamos que as limitações do nosso estudo que não conseguirmos manejar, pensamos que devem ser apontadas no estudo e consideradas em trabalhos futuros.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Página 04 de 05

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)359--7640

Fax: (513)359--7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Continuação do Parecer: 950.737

O projeto não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão do projeto de 26/01/2015 e demais documentos submetidos até a presente data, que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deverá estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada. A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

PORTO ALEGRE, 11 de Fevereiro de 2015

Assinado por:
José Roberto Goldim
(Coordenador)

Página 05 de 05

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

ANEXO B – Notificação de aceite e aprovação das modificações do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA/UFRGS)

LISTA DE APECIAÇÕES DO PROJETO

Apreciação	Pesquisador Responsável	Versão	Submissão	Modificação	Situação	Exclusiva do Centro Coord.	Ações
E1	Ricardo de Souza Kuchenbecker	3			Em Edição	Sim	[Print] [Refresh] [Delete]
N1	Ricardo de Souza Kuchenbecker	2	22/01/2016	25/01/2016	Notificação Aceita	Sim	[Print]
PO	Ricardo de Souza Kuchenbecker	2	26/01/2015	11/02/2015	Aprovado	Não	[Print] [Refresh]

HISTÓRICO DE TRÂMITES

Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
N1	25/01/2016 14:21:29	Aceitação do PP	2	Secretária	PESQUISADOR	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	
N1	22/01/2016 12:32:59	Notificação enviada	2	Pesquisador	PESQUISADOR	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	Dar ciência ao CEP/HCPA/UFRGS, na pessoa de seu cooper mais >>
PO	11/02/2015 09:27:31	Parecer liberado			Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS		De acordo com o parecer
PO	04/02/2015 13:39:13	Parecer do colegiado emitido			Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	
PO	28/01/2015 09:32:47	Parecer do relator emitido			Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	
PO	28/01/2015 09:22:52	Aceitação de Elaboração de Relatoria			Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	
PO	28/01/2015 08:19:08	Confirmação de Indicação de Relatoria			Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	
PO	27/01/2015 12:03:23	Indicação de Relatoria			Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	
PO	27/01/2015 12:03:07	Aceitação do PP			Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	
PO	26/01/2015 17:05:21	Submetido para avaliação do CEP			Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS	

Ocorrência 1 a 10 de 20 registro(s)

APÊNDICES

APÊNDICE A – Carta encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa do
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA/UFRGS)

Porto Alegre - RS, 21 de janeiro de 2016

Prezado Coordenador,

Ref. Parecer nº: 950.737, de 11 de fevereiro de 2015

Título do projeto: Hospitalizações e óbitos por medicamentos e fatores associados à prescrição/venda: contribuições para estratégias de farmacovigilância no Brasil.

Pesquisador responsável: Kuchenbecker, Ricardo de Souza

Assunto: Dar ciência sobre nova prioridade do projeto de pesquisa.

Caro Dr. Goldim,

Atendendo às informações fornecidas no parecer consubstanciado, submeto esta carta, em versão eletrônica, para atualizar o Comitê de Ética em Pesquisa sobre a intenção de desenvolvermos novos percursos investigativos no projeto de pesquisa em epígrafe. Dessa forma, e considerando:

- A necessidade de cumprimento de prazo assumido para a finalização da pesquisa, pois os estudos previstos no projeto de pesquisa compõem a tese de doutorado de Daniel Marques Mota, aluno do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e membro da equipe do projeto, cujo prazo final para a defesa é fevereiro de 2017.
- As dificuldades no acesso às bases de dados nominais dos dois principais sistemas de informações em saúde do país, o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/SUS), do projeto original para obter os dados sobre hospitalizações e óbitos ocasionados por medicamentos no país. Até a presente data desta carta, não foi dada nenhuma resposta do Ministério da Saúde às demandas submetidas aos órgãos governamentais responsáveis pela gestão dos sistemas.
- A necessidade de obtenção de acesso à base de dados nominal do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), somente ocorrida em junho de 2015. Este sistema de informação, gerenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), estava previsto no projeto original, conforme o seguinte texto: *Salienta-se que um processo de relacionamento probabilístico/determinístico de bases de dados poderá ser necessário, bem como o uso de outras bases de dados para atender ao propósito da investigação, como do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN-MS) e do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) da Anvisa (página 12).*

A nova prioridade do projeto de pesquisa estabelecida em função das adversidades e êxitos encontrados no percurso de desenvolvimento da pesquisa, bem como para atender, especificamente, a demanda da tese do aluno Daniel Marques Mota é:

- O Notivisa passa a ser o principal sistema de informação do projeto de pesquisa, a partir do qual será elaborado pelo menos dois artigos científicos que irão compor a

tese de doutorado, a saber: i) avaliação da qualidade dos dados do Notivisa e de seu desempenho enquanto sistema de notificação de suspeita de eventos adversos ocasionados por medicamentos (EAM); e ii) análise epidemiológica descritiva das notificações de EAM registradas no Notivisa.

A seguir, visando aclarar a nova prioridade do processo de investigação, faz-se um breve detalhamento de cada um dos potenciais estudos. Em relação ao primeiro item, serão avaliados diferentes atributos de desempenho de um sistema de vigilância, como utilidade, simplicidade, flexibilidade, sensibilidade, representatividade, consistência, clareza metodológica, completude, erro preditivo positivo e validade. Estes atributos estão previstos em diretrizes publicadas na literatura científica e apenas na avaliação do atributo “validade”, está previsto o uso de dados de identificação do paciente, como nome e iniciais do nome. No entanto, os resultados do estudo não farão quaisquer menções que possam identificar ou constranger o paciente. A avaliação do formulário para notificação de EAM está também prevista neste item.

A análise epidemiológica descritiva das notificações, entre 2008 e 2013, objetiva, entre outros possíveis achados, conhecer: a) evolução das notificações, segundo critérios de gravidade (inclui admissão hospitalar e óbito) e tipo de EAM; b) evolução das notificações, segundo fontes notificadoras, entre outras variáveis de interesse; c) distribuição das notificações de reações adversas e outros tipos de EAM, segundo sexo e faixa etária; e d) distribuição dos medicamentos envolvidos com os eventos adversos, segundo Classificação ATC da Organização Mundial da Saúde.

Informo ainda que para a realização dos estudos sobre dados do Notivisa, será utilizada a base de dados nominais do sistema, cuja versão do Termo de compromisso/consentimento de uso de bancos de dados não sofreu qualquer alteração, sendo utilizada aquela aprovada pelo CEP/HCPA/UFRGS na íntegra.

Gostaria de aproveitar esta oportunidade para expressar os sinceros ao Comitê de Ética e Pesquisa por estabelecer nas informações fornecidas no parecer do projeto a possibilidade de um canal de diálogo entre pesquisador e CEP/HCPA/UFRGS. Estamos à disposição para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,


Ricardo de Souza Kuchenbecker

Ilmo. Sr.
Dr. José Roberto Goldim
Coordenador

Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde – CEP/HCPA/UFRGS

APÊNDICE B – Coautoria de artigo científico publicado durante a trajetória como aluno de doutorado do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da UFRGS

Commentary

Miracle drug: Brazil approves never-tested cancer medicine

Ricardo S Kuchenbecker and Daniel M Mota

JOURNAL OF
ONCOLOGY
PHARMACY
PRACTICE

J Oncol Pharm Practice
0(0) 1–2

© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1078155216665246
opp.sagepub.com



Abstract

Background: Brazil recently approved synthetic phosphoetanalamine, a popularly dubbed 'cancer pill', a substance that has been shown to kill cancer cells in lab animal models but was not yet formally accessed in humans, and thus despite the existence of any evidence of its efficacy and safety.

Methods: The authors describe the recent decision of Brazil to approve phosphoetanalamine in the context of growing 'judicialization' to promote access to medicines and thus reinforcing a growing sense of legal uncertainty.

Results: The approval of phosphoetanalamine despite the existence of any evidence of its efficacy and safety represents to the authors one of the saddest and surrealistic episodes in Brazil's recent public health history. Brazil's current economic crisis is fueling the 'judicialization' to promote access to medicines and thus reinforcing a growing sense of legal uncertainty in the context of rising economic constraints and a progressive failing state. The authors state that the Phosphoetanalamine's approval bill violates current legal prohibition of commercialisation of drugs without the Brazilian national drug regulatory agency's approval and thus may represent a potential menace to Brazil's pharmacogovernance and the country's governance to health technology assessment at the Brazilian national health systems.

Conclusion: Phosphoetanalamine's approval illustrates that the combination of flawed decision making, economic crisis and political interference may threaten weak governance mechanisms for drug regulation and health technology assessment and thus representing an extra burden in the sustainability of universal access-based national health systems.

Keywords

Pharmacovigilance, pharmacogovernance, drug safety, health technology assessment, rational use of medicines

Brazil is known by its public-funded national health system Sistema Único de Saúde (SUS) that provides free universal access to health care. Brazilian Constitution guarantees access to essential medicines including high-cost drugs such as anti-cancer and anti-retrovirals for AIDS treatment free of charge. Accordingly, the country's pharma market is considered the second largest in the emerging world representing an attractive opportunity for pharmaceutical companies.¹ On such a context, doctors are increasingly prescribing and patients demanding new drugs, some of them of questionable benefit, promoting a 'judicialisation of the right to health resulting in substantial administrative and fiscal burdens'.²

That is the case of synthetic phosphoetanalamine, a popularly dubbed 'cancer pill', a substance that has been shown to kill cancer cells in lab animal models, but was not yet formally accessed in humans. Some groups of Brazilian patients and activists hail the substance as a miracle cancer drug although its efficacy and

safety have never been proved. Phosphoetanalamine was produced in-house in a chemistry lab situated at the most important university in Brazil, the *Universidade de São Paulo* (USP) over the last 20 years.³ Since then, it has been distributed free of charge to cancer patients until 5 April 2016, when the Brazilian Supreme Court decided that even considering the 'lack of scientific studies', USP should stop the production 'but not before ending stocks'.⁴

Graduate Studies in Epidemiology, Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Ricardo S Kuchenbecker, Graduate Studies in Epidemiology, Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/21507, Porto Alegre CEP 90035-903, Brazil.
Email: rsk@hcpa.edu.br

After protests from patient advocacy groups, a bill that authorised the production, distribution and use of phosphoetanalamine in Brazil was supported by the Brazilian Senate. Following the final adjournment of the Brazilian Congress, the President Dilma Rousseff signed the bill on 13 April authorising the production and distribution of the substance, and stated its 'public relevance'. According to the bill, diagnosed cancer patients have 'free will' to use the substance upon a 'medical report' attesting cancer and provided that 'informed consent is given'.⁵

The approval of phosphoetanalamine despite the existence of any evidence of its efficacy and safety represents to us one of the saddest and surrealistic episodes in Brazil's recent public health history. In our opinion, the episode has several meanings. First, after 28 years of its creation, SUS remains chronically underfunded, and thus there are frequent situations where essential medicines remain out of stock at public pharmacies and large proportions of cancer patients still wait too long to have access to health care.

Second, Brazil's current economic crisis is fuelling the 'judicialisation'² to promote access to medicines and thus reinforcing a growing sense of legal uncertainty in the context of rising economic constraints and a progressive failing state. In our view, that context per se has distorted the decision-making process involving the Republic's three powers: executive, legislative and judiciary during the aforementioned episodes. Further, in our opinion the episode affected, in somehow, their republican independency. The judicialisation to promote access to phosphoetanalamine despite the lack of evidence of its efficacy and safety was succeeded by the legislative and executive decision to approve the bill that represents a clear interference in the legal autonomy of the Brazilian Health Surveillance Agency Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), the National Drug Regulatory Authority in its mandate to drug regulation in the country. To us, the bill violates current legal prohibition of commercialisation of drugs without ANVISA's approval and thus may represent a potential menace to Brazil's pharmacogovernance⁶ and the country's governance to health technology assessment at SUS.⁷ Moscou et al.⁶ define pharmacogovernance as 'the manner in which governing structures; policy instruments and institutional authority are managed to promote societal interests for patient safety and protection to adverse drug events'. The authors assessed the relationships between pharmacogovernance and ANVISA and concluded that inconsistencies in the former may result in less power of the latter in its regulatory agenda.⁶ In our view, that is exactly the case of phosphoetanalamine's intempestive approval that, in somehow, was supported by Brazil's legislative, judiciary and executive.

In 2011, Brazil created its national health technology assessment body, the Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) – a National Committee for Incorporation of Technologies in the SUS. Like ANVISA, CONITEC has a central role in the governance of health technologies assessment.⁷ To date, phosphoetanalamine was not evaluated at CONITEC. Without CONITEC's assessment, the substance cannot be incorporated by SUS and, therefore, must be purchased by the patient. Finally, on 19 May 2016, the Brazilian Supreme Court suspended phosphoetanalamine bill.⁸ In our view, that may represent another weird loop in the growing judicialisation spiral in Brazil. Phosphoetanalamine's approval illustrates that the combination of patients' wishful thinking, flawed decision making, economic crisis and political interference may threaten weak governance mechanisms for drug regulation and health technology assessment and thus representing an extra burden in the sustainability of universal access-based national health systems.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Agarwal S, d'Almeida J and Francies T. Capturing the Brazilian pharma opportunity, <http://goo.gl/Re6F0B> (accessed 17 April 2016).
2. Biehl J, Petryna A, Gertne A, et al. Judicialisation of the right to health in Brazil. *Lancet* 2009; 373: 2182–2183.
3. de S Paulo F. USP fecha laboratório que produzia 'pílula do câncer', <http://goo.gl/n0sTnL> (2016, accessed 17 April 2016).
4. Supremo Tribunal Federal do Brasil. Presidente do STF garante distribuição de estoque da fosfoetanalamina a pacientes de câncer, <http://goo.gl/shdaqL> (accessed 17 April 2016).
5. Brasil. Lei número 13.269 de 13/04/2016.
6. Moscou K, Kohler JC and MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *J Pharm Policy Pract* 2016; 9: 3.
7. Kuchenbecker R and Polanczyk CA. Institutionalizing health technology assessment in Brazil: challenges ahead. *Value Health Reg Issues* 2012; 1: 257–261.
8. Supremo Tribunal Federal do Brasil. STF suspende eficácia da lei que autoriza uso da fosfoetanalamina, <http://goo.gl/i6vEnw> (accessed 19 July 2016).

APÊNDICE C – Características gerais dos estudos e demais documentos incluídos na revisão de escopo, segundo primeiro autor, ano, título, tipo de documento e fonte de dados, Brasil 1999 a março de 2016

Autor, ano (referência[§])	Título	Tipo de documento	Fonte de dados
Presidência da República do Brasil, 1999 (21)	Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências	Legislação	Outras
Anvisa, 1999 (22)	Resolução Nº 1, de 24 de abril de 1999 - Aprovar o Regimento Interno e Quadro de Distribuição de Cargos em Comissão e Funções Comissionadas de Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária na forma, respectivamente, dos Anexos I e II.	Legislação	Imprensa Nacional
Coelho et al., 1999 (36)	Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência	Artigo científico	SciELO
Anvisa, 2000 (28)	Portaria Nº 593, de 25 de agosto de 2000 - Ficam aprovados o Regimento Interno e o Quadro Demonstrativo de Cargos em Comissão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária na forma, respectivamente, dos Anexos II e III.	Legislação	Imprensa Nacional
Anvisa, 2001 (23)	Portaria Nº 239, de 17 de maio de 2001 - Altera o Anexo II e III da Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, sobre regimento interno da Anvisa.	Legislação	Imprensa Nacional
Ministério da Saúde do Brasil, 2001 (30)	Portaria Nº 696, de 7 de maio de 2001 - Instituir o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA	Legislação	Outras
Anvisa, 2001 (31)	Resolução Nº 89, de 8 de maio de 2001 - Fica instituída a Câmara Técnica de Medicamentos - CATEME, vinculada à Agência Nacional de Vigilância Sanitária.	Legislação	Imprensa Nacional
Anvisa, 2001 (32)	Resolução Nº 90, de 8 de maio de 2001 - Institui o Banco de Consultores Ad hoc de Medicamentos.	Legislação	Imprensa Nacional
Arrais et al., 2002 (29)	Sistema nacional de farmacovigilância: propostas de contribuição do Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Sismed)	Artigo científico	Lilacs
Arrais, 2002 (34)	O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil	Artigo científico	Pubmed e SciELO
Anvisa, 2002 (38)	Resolução Nº 278, de 24 de outubro de 2002 - A importação das matérias primas, a fabricação, a distribuição, a comercialização, a prescrição médica e a aplicação dos medicamentos à base de gangliosídeos, serão controlados pela ANVISA.	Legislação	Imprensa Nacional
Anvisa, 2005 (24)	Portaria Nº 406, de 14 de outubro de 2005 - Altera o regimento interno da Anvisa	Legislação	Imprensa Nacional
Dias, 2005 (26)	A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e o Sistema Nacional de Farmacovigilância	Documento técnico	Lilacs e Website da Anvisa
Anvisa, 2006 (39)	Resolução Nº 40, de 8 de março de 2006. Institui o Comitê Assessor do Programa Farmácias Notificadoras	Legislação	Imprensa Nacional
Anvisa, 2008 (15)	Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância	Documento técnico	Website da Anvisa

[§]Corresponde ao número que consta na seção “Referências” do artigo científico 1

APÊNDICE C – Características gerais dos estudos e demais documentos incluídos na revisão de escopo, segundo primeiro autor, ano, título, tipo de documento e fonte de dados, Brasil 1999 a março de 2016 (continuação)

Autor, ano (referência⁸)	Título	Tipo de documento	Fonte de dados
Anvisa, 2008 (55)	Manual do Usuário versão 7 - Notivisa	Documento técnico	Website da Anvisa
Anvisa, 2009 (42)	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	Legislação	Imprensa Nacional e Google
Anvisa, 2009 (51)	Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 44, de 17 de agosto de 2009 – Dispõe sobre 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 e dá outras providências	Legislação	Imprensa Nacional e Website da Anvisa
Balbino et al., 2010 (27)	Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos	Artigo científico	Lilacs, Scielo e Website da Anvisa
Anvisa, 2010 (46)	Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos	Documento técnico	Imprensa Nacional e Website da Anvisa
Mota et al., 2010 (57)	Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância	Artigo científico	Pubmed, Scielo, Google e Website da Anvisa
Mota, 2011 (48)	Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil	Artigo científico	Pubmed, Scielo e Google
Penido et al., 2011 (49)	Brazilian National Pharmacovigilance Center: an overview of case safety reports assessment	Resumo/pôster	Website da Anvisa
Penido et al., 2012 (52)	Experiences from consumer reports in Brazil	Resumo/pôster	Website da Anvisa
Anvisa, 2012 (58)	Boletim de farmacovigilância	Documento técnico	Website da Anvisa e Google
Mariz et al., 2012 (63)	Estudo descritivo e comparativo de procedimentos em farmacovigilância no Brasil	Artigo científico	Google
Anvisa, 2013 (43)	Resolução Nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências	Legislação	Outras
Anvisa, 2014 (44)	Relatórios de notificações de 2006 a 2013	Documento técnico	Website da Anvisa
Anvisa, 2015 (47)	Nota técnica conjunta nº 02/2015	Documento técnico	Outras
Carmo, 2015 (50)	Monitoramento e Gestão de Risco Sanitário: os desafios do SNVS para o usuário que é sujeito, cidadão e cliente	Apresentação pública	Outras
Da Rocha et al., 2015 (53)	Farmacovigilância em tuberculose: relato de uma experiência no Brasil	Artigo científico	Outras
Botelho et al., 2015 (61)	Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos	Artigo científico	Pubmed, Lilacs e Scielo
Anvisa, 2015 (64)	Relatório de atividades 2014	Documento técnico	Outras

⁸Corresponde ao número que consta na seção “Referências” do artigo científico 1

APÊNDICE C – Características gerais dos estudos e demais documentos incluídos na revisão de escopo, segundo primeiro autor, ano, título, tipo de documento e fonte de dados, Brasil 1999 a março de 2016 (continuação)

Autor, ano (referência[§])	Título	Tipo de documento	Fonte de dados
Moscou et al., 2016 (2)	Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review	Artigo científico	Pubmed
Anvisa, s.d.* (14)	Farmacovigilância no Brasil. Unidade de farmacovigilância	Documento técnico	Website da Anvisa
Anvisa, 2016 (25)	Resolução N° 61, de 3 de fevereiro de 2016 - Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e dá outras providências	Legislação	Imprensa Nacional
World Health Organization (WHO), s.d. (33)	Uppsala Monitoring Centre	Página eletrônica	Outras
Anvisa, s.d. (35)	Centros de farmacovigilância	Página eletrônica	Website da Anvisa
Petramale, s.d. (37)	Projeto Hospitais Sentinela: uma estratégia de vigilância para a pós-comercialização de produtos de saúde	Relato de experiência	Outras
Anvisa, s.d. (40)	Apresentação do Notivisa	Página eletrônica	Website da Anvisa
Anvisa, s.d. (41)	Relatório de notificações de eventos adversos, intoxicações e queixas técnicas por Produto Motivo	Documento técnico	Website da Anvisa
Anvisa, s.d. (45)	Notivisa - Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária	Página eletrônica	Website da Anvisa
Anvisa, s.d. (54)	Guia de notificações de reações adversas no tratamento da hepatite C	Documento técnico	Website da Anvisa
Anvisa, s.d. (56)	Farmácias [notificadoras] participantes	Página eletrônica	Website da Anvisa
Anvisa, s.d. (59)	Formulário para notificação do cidadão	Documento técnico	Website da Anvisa
Anvisa, s.d. (60)	Manual do Usuário Notivisa – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária Anexo 3 (Indústria)	Documento técnico	Website da Anvisa
Anvisa, s.d. (62)	Informes de farmacovigilância	Documento técnico	Website da Anvisa

[§]Corresponde ao número que consta na seção “Referências” do artigo científico 1; *sem data (s.d.)

APÊNDICE D – Lista das variáveis do formulário para notificação de suspeita de evento adverso a medicamento do Notivisa-medicamento, incluindo aquelas do domínio “Notificador primário”[§]

Nº	Nome	Preenchimento	Tipo de variável
<i>1ª Domínio: Evento Adverso</i>			
1	Data em que a notificação foi recebida	Não obrigatório	Formato de data
2	Descreva detalhadamente o evento adverso	Obrigatório	Aberta
3	Evento adverso	Obrigatório	Aberta
4	Consultar WHOART	Não obrigatório	Aberta
5	Gravidade*	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher mais de uma
6	Data do óbito*	Não obrigatório	Formato de data
7	Citar causa mortis*	Não obrigatório	Aberta
8	Número do prontuário*	Não obrigatório	Aberta
9	Quanto tempo permaneceu hospitalizado? *	Não obrigatório	Aberta
10	Evento adverso descrito na bula	Obrigatório	Categórica
11	Data de início	Obrigatório em parte	Formato de data
12	Data do término	Não obrigatório	Formato de data
13	Duração do evento adverso	Obrigatório em parte	Aberta
14	Local de ocorrência	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
15	Endereço do local de ocorrência	Não obrigatório	Aberta
16	País onde ocorreu o evento adverso	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
17	UF (Unidade da Federação)	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
18	Município	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
19	Evolução do paciente relacionada ao evento adverso	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
<i>2ª Domínio: Medicamentos/ Empresa</i>			
1	Nome comercial	Obrigatório em parte	Aberta
2	Princípio ativo	Obrigatório em parte	Aberta
3	Consultar ATC	Obrigatório em parte	Aberta
4	Indicação terapêutica	Não obrigatório	Aberta
5	Consultar CID-10	Não obrigatório	Aberta
6	Suspeita de interação medicamentosa	Não obrigatório	Categórica
7	Continuação do tratamento [§]	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
8	Data de início	Não obrigatório	Formato de data
9	Data do término [§]	Não obrigatório	Formato de data
10	Tempo de utilização do medicamento suspeito até o início do primeiro evento adverso	Não obrigatório	Aberta
11	Intervalo de dose	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
12	Frequência	Não obrigatório	Aberta
13	Dose por administração	Não obrigatório	Aberta

[§]Excluídas as variáveis de preenchimento automático pelo sistema. ^{§§} A(s) variável(is) aparece(m) após responder a variável anterior

APÊNDICE D – Lista das variáveis do formulário para notificação de suspeita de evento adverso a medicamento do Notivisa-medicamento, incluindo aquelas do domínio “Notificador primário”[¶] (continuação)

Nº	Nome	Preenchimento	Tipo de variável
<i>2ª Domínio: Medicamentos/ Empresa</i>			
14	Dose total diária	Não obrigatório	Aberta
15	Via de administração	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
16	Forma farmacêutica	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
17	Lote No.	Não obrigatório	Aberta
18	Data de validade	Não obrigatório	Formato de data
19	Nome da empresa	Não obrigatório	Aberta
20	Nº CNPJ da empresa	Não obrigatório	Aberta
21	Endereço	Não obrigatório	Aberta
22	Nº telefone/SAC	Não obrigatório	Aberta
23	UF (Unidade da Federação)	Não obrigatório	Aberta
24	Município	Não obrigatório	Aberta
25	Há medicamentos concomitantes	Obrigatório	Categórica
26	Nome comercial	Obrigatório em parte	Aberta
27	Princípio ativo	Obrigatório em parte	Aberta
28	Nome da empresa	Não obrigatório	Aberta
29	Continuação do tratamento*	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
30	Data de início do tratamento	Não obrigatório	Formato de data
31	Data do término do tratamento*	Não obrigatório	Formato de data
32	Duração do tratamento	Não obrigatório	Aberta
33	Via de administração	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
34	O evento desapareceu ou melhorou com a retirada da medicação?	Não obrigatório	Categórica
35	O evento desapareceu com o ajuste da dose?	Não obrigatório	Categórica
36	O evento reapareceu após a reintrodução do medicamento?	Não obrigatório	Categórica
37	O evento desapareceu/melhorou após a substituição do medicamento? †	Não obrigatório	Categórica
38	Cite o medicamento utilizado na substituição†	Obrigatório	Aberta
39	...e o nome da empresa/fabricante†	Obrigatório	Aberta
<i>3ª Domínio: Paciente ou Usuário</i>			
1	Nome e iniciais ignorados	Não obrigatório	Categórica
2	Nome	Não obrigatório	Aberta
3	Iniciais	Obrigatório	Aberta
4	Sexo	Obrigatório	Categórica
5	Data de nascimento	Obrigatório em parte	Formato de data
6	Idade no momento do evento adverso	Obrigatório em parte	Aberta
7	Grupo de idade	Obrigatório em parte	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
8	Peso no momento do evento adverso	Não obrigatório	Aberta
9	Altura no momento do evento adverso	Não obrigatório	Aberta

[¶]Excluídas as variáveis de preenchimento automático pelo sistema. * † A(s) variável(is) aparece(m) após responder a variável anterior

APÊNDICE D – Lista das variáveis do formulário para notificação de suspeita de evento adverso a medicamento do Notivisa-medicamento, incluindo aquelas do domínio “Notificador primário”[‡] (continuação)

Nº	Nome	Preenchimento	Tipo de variável
<i>3ª Domínio: Paciente ou Usuário</i>			
10	Raça/cor	Não obrigatório	Categórica
11	Há conhecimento de histórica clínica do paciente	Obrigatório	Categórica
12	Histórico médico relevante para o caso*	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
13	Evento adverso ao medicamento*	Obrigatório	Aberta
14	Citar* (Procedimento cirúrgico)	Obrigatório	Aberta
15	Citar* (Outros)	Obrigatório	Aberta
16	Doença continua?	Não obrigatório	Categórica
17	Detalhes pertinentes	Não obrigatório	Aberta
18	Há resultados de exames complementares?	Obrigatório	Categórica
19	Exame [§]	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
20	Citar [§]	Obrigatório	Aberta
21	Comentário	Obrigatório	Categórica
<i>4ª Domínio: Outras informações**</i>			
1	Forma de orientação para aquisição do medicamento*	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
2	Se o uso foi motivado por propaganda comercial, qual foi o meio de divulgação? *	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher mais de uma
3	Citar*	Obrigatório	Aberta
4	Possui nota fiscal da compra do produto?	Não obrigatório	Categórica
5	Houve comunicação à indústria/distribuidor?	Obrigatório	Categórica
6	Não há um texto, embora, supõe que a partir da lista de opções de resposta seja relacionada com o meio utilizado para comunicação	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher mais de uma
7	O produto apresenta alteração	Obrigatório	Categórica
8	Não há um texto, embora, supõe que a partir da lista de opções de resposta seja relacionada com o tipo de alterações	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher mais de uma
9	Foram adotadas outras providências após a identificação do problema? [§]	Não obrigatório	Categórica
10	Citar [§]	Obrigatório	Aberta
11	Existem amostras íntegras para a coleta? [†]	Não obrigatório	Categórica
12	Quantas? [†]	Não obrigatório	Aberta
13	Existem rótulos do produto para coleta?	Não obrigatório	Categórica

[‡]Excluídas as variáveis de preenchimento automático pelo sistema. [§] A(s) variável(is) aparece(m) após responder a variável anterior; ^{**} Atenção: Apenas no formulário específico do notificador indústria farmacêutica, há uma variável, denominada de Justificativa de atraso, que é de preenchimento obrigatório em situações descritas no manual do usuário – indústria

APÊNDICE D – Lista das variáveis do formulário para notificação de suspeita de evento adverso a medicamento do Notivisa-medicamento, incluindo aquelas do domínio “Notificador primário”[¶] (continuação)

<i>5ª Domínio: Notificador primário**</i>			
1	Fonte de notificação*	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
2	Nome do notificador primário*	Obrigatório	Aberta
3	Iniciais do notificador primário*	Não obrigatório	Aberta
4	UF do notificador primário*	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
5	Nome do município de residência do notificador primário*	Obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
6	Telefone (DDD) para contato com notificador primário*	Não obrigatório	Aberta
7	E-mail do notificador primário*	Não obrigatório	Aberta
8	Fax (DDD) para contato com notificador primário*	Não obrigatório	Aberta
9	Nome da revista*	Não obrigatório	Aberta
10	Data de publicação*	Não obrigatório	Formato de data
11	Edição*	Não obrigatório	Aberta
12	...e Volume*	Não obrigatório	Aberta
13	Página de ... até ...*	Não obrigatório	Aberta
14	Categorial profissional*	Não obrigatório	Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma
15	Nº de inscrição no conselho*	Não obrigatório	Aberta
16	Descreva*	Não obrigatório	Aberta

** As variáveis foram identificadas no manual do usuário – indústria. Neste documento é considerado o 4ª domínio, precedendo o domínio “Outras informações”. Tais variáveis não foram encontradas na simulação-teste para notificação de suspeita de evento adverso no Notivisa-medicamento realizada em 27 de novembro de 2015, cujo número de notificação gerado pelo sistema foi 201511004579; [¶]Excluídas as variáveis de preenchimento automático pelo sistema. * A(s) variável(is) aparece(m) após responder a variável anterior.

APÊNDICE E – Consolidado e caracterização das variáveis do formulário para notificação de suspeita de evento adverso a medicamento do Notivisa-medicamento preenchido por um notificador – profissional da saúde (n= 92)

Domínio (*)	Bloco	Sub-bloco	Tipo de variável (**)
1ª Evento adverso (19)	Identificação da notificação	Nenhum	• Formato de data (1)
	Descreva detalhadamente o Evento Adverso	Nenhum	• Aberta (1)
	Dados do Evento Adverso	Cadastro de dados do evento adverso	• Formato de data (3) • Aberta (7) • Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma (4) • Lista com opções de resposta: pode escolher mais de uma (1) • Categórica [†] (1)
	Evolução do paciente	Nenhum	• Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma (1)
2ª Medicamentos/ Empresa (39)	Medicamentos suspeitos	Cadastro de medicação suspeita	• Formato de data (3) • Aberta (16) • Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma (4) • Categórica (1)
	Há medicamentos concomitantes?	Cadastro de medicação concomitante	• Formato de data (2) • Aberta (4) • Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma (2) • Categórica (1)
	Ações adotadas	Nenhum	• Aberta (2) • Categórica (4)
3ª Paciente ou Usuário (21)	Dados do paciente	Nenhum	• Formato de data (1) • Aberta (5) • Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma (1) • Categórica (3)
	Há conhecimento de história clínica do paciente?	Cadastro de histórico do paciente	• Aberta (4) • Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma (1) • Categórica (2)
	Há resultados de exames complementares?	Cadastro de resultado de laboratório	• Aberta (2) • Lista com opções de resposta: pode escolher apenas uma (1) • Categórica (1)
4ª Outras informações (13)	Outras informações	Nenhum	• Aberta (3) • Lista com opções de resposta: escolhe apenas uma delas (1) • Lista com opções de resposta: pode escolher mais de uma (3) • Categórica (6)

(*) Total de variáveis por domínio; (**) Distribuição do total de variáveis por bloco, segundo o tipo de variável;

[†] Tipo de variável com respostas dadas do tipo, Sim, Não e Ignorado

APÊNDICE F – Consolidado de códigos CID-10 para vigilância e controle de reações adversas a medicamentos (RAM) e intoxicações medicamentosas (IM) no Brasil (n= 691), segundo nexos causais

Nexo causal	Tipo de EAM*	Capítulos da CID-10	Códigos
Definido (n= 447)	RAM (n=256)	I; III; IV; V; VI; VII; IX; X; XI; XII; XIII; XIV; XV; XVI; XVII; XVIII, XIX, XX e XXI (n= 19)	A80.0; D52.1; D59.0; D59.2; D61.1; D68.3; E06.4; E16.0; E23.1; E24.2; E27.3; E66.1; F11.7; G21.0; G21.1; G24.0; G25.1; G25.4; G25.6; G44.4; G62.0; G72.0; H26.3; H40.6; I95.2; J70.2; J70.3; J70.4; K85.3; L10.5; L23.3; L24.4; L25.1; L43.2; L56.0; L56.1; L64.0; M02.2; M10.2; M32.0; M80.4; M81.4; M83.5; M87.1; N14.0; O29.3; O74.4; O74.5; O89.3; O89.4; P04.1; P96.2; Q86.1; Q86.2; R50.2; T88.0; T88.1; T88.2; T88.3; Y40; Y40.0; Y40.1; Y40.2; Y40.3; Y40.4; Y40.5; Y40.6; Y40.7; Y40.8; Y40.9; Y41; Y41.0; Y41.1; Y41.2; Y41.3; Y41.4; Y41.5; Y41.8; Y41.9; Y42; Y42.0; Y42.1; Y42.2; Y42.3; Y42.4; Y42.5; Y42.6; Y42.7; Y42.8; Y42.9; Y43; Y43.0; Y43.1; Y43.2; Y43.3; Y43.4; Y43.5; Y43.6; Y43.8; Y43.9; Y44; Y44.0; Y44.1; Y44.2; Y44.3; Y44.4; Y44.5; Y44.6; Y44.7; Y44.9; Y45; Y45.0; Y45.1; Y45.2; Y45.3; Y45.4; Y45.5; Y45.8; Y45.9; Y46; Y46.0; Y46.1; Y46.2; Y46.3; Y46.4; Y46.5; Y46.6; Y46.7; Y46.8; Y47; Y47.0; Y47.1; Y47.2; Y47.3; Y47.4; Y47.5; Y47.8; Y47.9; Y48; Y48.0; Y48.1; Y48.2; Y48.3; Y48.4; Y48.5; Y49; Y49.0; Y49.1; Y49.2; Y49.3; Y49.4; Y49.5; Y49.7; Y49.8; Y49.9; Y50; Y50.0; Y50.1; Y50.2; Y50.8; Y50.9; Y51; Y51.0; Y51.1; Y51.2; Y51.3; Y51.4; Y51.5; Y51.6; Y51.7; Y51.8; Y51.9; Y52; Y52.0; Y52.1; Y52.2; Y52.3; Y52.4; Y52.5; Y52.6; Y52.7; Y52.8; Y52.9; Y53; Y53.0; Y53.1; Y53.2; Y53.3; Y53.4; Y53.5; Y53.6; Y53.7; Y53.8; Y53.9; Y54; Y54.0; Y54.1; Y54.2; Y54.3; Y54.4; Y54.5; Y54.6; Y54.7; Y54.8; Y54.9; Y55; Y55.0; Y55.1; Y55.2; Y55.3; Y55.4; Y55.5; Y55.6; Y55.9; Y56; Y56.0; Y56.1; Y56.2; Y56.3; Y56.4; Y56.5; Y56.6; Y56.7; Y56.8; Y56.9; Y57; Y57.0; Y57.1; Y57.2; Y57.3; Y57.4; Y57.5; Y57.6; Y57.7; Y57.8; Y58; Y58.0; Y58.1; Y58.2; Y58.3; Y58.4; Y58.5; Y58.6; Y58.8; Y58.9; Y59.0; Y59.1; Y59.2; Y59.3; Z88.0; Z88.1; Z88.2; Z88.3; Z88.4; Z88.6; e Z88.7.
	IM (n= 187)	XIX e XX (n= 2)	T36; T36.0; T36.1; T36.2; T36.3; T36.4; T36.5; T36.6; T36.7; T36.8; T36.9; T37; T37.0; T37.1; T37.2; T37.3; T37.4; T37.5; T37.8; T37.9; T38; T38.0; T38.1; T38.2; T38.3; T38.4; T38.5; T38.6; T38.7; T38.8; T38.9; T39; T39.0; T39.1; T39.2; T39.3; T39.4; T39.8; T39.9; T40.2; T40.3; T40.4; T41; T41.0; T41.1; T41.2; T41.3; T41.4; T41.5; T42.0; T42.1; T42.2; T42.3; T42.4; T42.5; T43.0; T43.1; T43.2; T43.3; T43.4; T43.5; T44.0; T44.1; T44.2; T44.3; T44.4; T44.5; T44.6; T44.7; T44.8; T45; T45.0; T45.1; T45.2; T45.3; T45.4; T45.5; T45.6; T45.7; T45.8; T45.9; T46.0; T46.1; T46.2; T46.3; T46.4; T46.5; T46.6; T46.7; T46.8; T47.0; T47.2; T47.3; T47.4; T47.5; T47.6; T47.7; T48.0; T48.1; T48.3; T48.4; T48.5; T48.6; T49.0; T49.1; T49.2; T49.3; T49.4; T49.5; T49.6; T49.7; T49.8; T49.9; T50.0; T50.1; T50.2; T50.4; T50.5; T50.6; T50.7; T50.8; X40; X40.0; X40.1; X40.2; X40.3; X40.4; X40.5; X40.6; X40.7; X40.8; X40.9; X43; X43.0; X43.1; X43.2; X43.3; X43.4; X43.5; X43.6; X43.7; X43.8; X43.9; X60; X60.0; X60.1; X60.2; X60.3; X60.4; X60.5; X60.6; X60.7; X60.8; X60.9; X63; X63.0; X63.1; X63.2; X63.3; X63.4; X63.5; X63.6; X63.7; X63.8; X63.9; Y10; Y10.0; Y10.1; Y10.2; Y10.3; Y10.4; Y10.5; Y10.6; Y10.7; Y10.8; Y10.9; Y13; Y13.0; Y13.1; Y13.2; Y13.3; Y13.4; Y13.5; Y13.6; Y13.7; Y13.8; e Y13.9.
	RAM/IM (n= 4)	XVI; XIX e XXI (n=3)	P04.0; P93; T80.6; e Z03.6.

*Eventos adversos a medicamentos

APÊNDICE F – Consolidado de códigos CID-10 para vigilância e controle de reações adversas a medicamentos (RAM) e intoxicações medicamentosas (IM) no Brasil (n= 691), segundo nexos causais (continuação)

Nexo causal	Tipo de EAM*	Capítulos da CID-10	Códigos
Provável (n= 203)	RAM (n= 70)	III; IV; V; VI; IX; XI; XII; XIII; XIV; XV; XVI; XIX; XX; e XXI (n= 14)	D64.2; E03.2; F11; F11.2; F11.3; F11.4; F11.5; F11.6; F11.8; F11.9; F13; F13.2; F13.3; F13.4; F13.5; F13.6; F13.7; F13.8; F13.9; F15; F15.2; F15.3; F15.4; F15.5; F15.6; F15.7; F15.8; F15.9; F19; F19.2; F19.3; F19.4; F19.5; F19.6; F19.7; F19.8; F19.9; G04.0; G25.3; G40.5; G71.1; G95.8; I42.7; K03.2; K22.1; L27.0; L27.1; M34.2; N14; N14.1; N14.2; N14.4; O35.5 ; O68; P04.4; P58.4; P96.1; T80.8; T80.9; T88.6; T88.7; Y57.9; Y59; Y59.8; Y59.9; Y88.0; Z88; Z88.5; Z88.8; e Z88.9.
	IM (n= 133)	V; XIX; e XX (n= 3)	F11.0; F11.1; F13.0; F13.1; F15.0; F15.1; F19.0; F19.1; T40; T40.6; T42.6; T42.7; T42.8; T43; T43.6; T43.8; T43.9; T44; T44.9; T42; T46; T46.9; T47; T47.1; T47.8; T47.9; T48; T48.2; T48.7; T49; T50; T50.3; T50.9; T96; X41; X41.0; X41.1; X41.2; X41.3; X41.4; X41.5; X41.6; X41.7; X41.8; X41.9; X42; X42.0; X42.1; X42.2; X42.3; X42.4; X42.5; X42.6; X42.7; X42.8; X42.9; X44; X44.0; X44.1; X44.2; X44.3; X44.4; X44.5; X44.6; X44.7; X44.8; X44.9; X61; X61.0; X61.1; X61.2; X61.3; X61.4; X61.5; X61.6; X61.7; X61.8; X61.9; X62; X62.0; X62.1; X62.2; X62.3; X62.4; X62.5; X62.6; X62.7; X62.8; X62.9; X64; X64.0; X64.1; X64.2; X64.3; X64.4; X64.5; X64.6; X64.7; X64.8; X64.9; Y11; Y11.0; Y11.1; Y11.2; Y11.3; Y11.4; Y11.5; Y11.6; Y11.7; Y11.8; Y11.9; Y12; Y12.0; Y12.1; Y12.2; Y12.3; Y12.4; Y12.5; Y12.6; Y12.7; Y12.8; Y12.9; Y14; Y14.0; Y14.1; Y14.2; Y14.3; Y14.4; Y14.5; Y14.6; Y14.7; Y14.8; e Y14.9.
Possível (n= 18)	RAM (n= 7)	I; IV; VI; VIII; XII; e XVII (n= 6)	A04.7; E15; G93.7; H91.0; L51.1; L51.2; e Q73.1.
	IM (n= 11)	XI (n= 1)	K71; K71.0; K71.1 ; K71.2; K71.3; K71.4; K71.5; K71.6; K71.7; K71.8; e K71.9.
Ocasional (n= 23)	RAM (n= 23)	III; XI; XV; e XIX (n= 4)	D69.5; D69.6; D70; K25.0; K25.2; K26.0; K26.2; K26.4; K26.6; K27.0; K27.2; K27.4; O74.6; O74.8; O74.9; O89; O89.0; O89.1; O89.2; O89.5; O89.8; O89.9; e T88.5.

*Eventos adversos a medicamentos