

Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas

Drug surveillance: topics for discussion and prospects

Suely Rozenfeld ¹

¹ Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
Rua Leopoldo Bulhões 1480, 8º andar, Rio de Janeiro, RJ 21041-900, Brasil.
rozenfeld@ensp.fiocruz.br

Abstract *Drug surveillance can be grouped into two areas. The first includes registration and inspection, activities that are more familiar to society at large. The second involves research and monitoring of adverse effects. Brazilian legislation has regulated this subject since 1970. A recent directive also provides for a national pharmaceutical surveillance system. This current article provides an overview of the history, definitions, pharmacological concepts, classification, and diagnosis of the adverse effects of drugs. An analysis is presented of the goals and sources of information for drug monitoring as well as some Brazilian experience in this field.*

Key words *Pharmacology; Drug Surveillance; Drugs; Secondary Effects*

Resumo *A vigilância de medicamentos subdivide-se em dois grupos. O primeiro consiste nas ações de registro e fiscalização, que são as mais conhecidas da sociedade. O segundo grupo consiste nas ações de farmacovigilância, que são as de pesquisa e monitoramento de reações adversas. Essas últimas estão previstas na legislação federal do setor saúde que vigora desde a década de 70. Do mesmo modo, uma portaria recente prevê a criação do sistema nacional de monitoramento. O texto aborda de maneira panorâmica elementos da história, dos conceitos, das definições, da classificação, dos mecanismos de ação e do diagnóstico de reações adversas. São descritos os objetivos e as fontes de informação para os estudos de farmacovigilância, bem como a experiência nacional no campo.*

Palavras-chave *Farmacologia; Farmacovigilância; Medicamentos; Efeitos Secundários*

Introdução

As atividades governamentais destinadas a garantir a qualidade dos medicamentos e a assegurar o seu uso seguro e eficaz são conhecidas internacionalmente como *Drug Regulation* e no Brasil como Vigilância Sanitária de Medicamentos.

O termo vigilância (*surveillance*) é empregado em saúde pública há cerca de um século para o acompanhamento dos contatos de casos de doenças transmissíveis sem o isolamento dos pacientes, e ao diagnóstico precoce. A partir da década de 50 adquiriu um sentido mais abrangente, significando o acompanhamento sistemático de doenças ou de eventos adversos na comunidade (Waldman, 1991).

Embora o registro e a fiscalização de medicamentos em nosso país existam desde a época do Brasil Colônia, o campo estruturou-se na década de 70. Criou-se, no âmbito do Ministério da Saúde (MS) o que passou a ser conhecido como Vigilância Sanitária, talvez pela tendência neste período de empregar vigilância como acompanhamento de malformações congênitas, envenenamentos na infância, leucemia, abortos, acidentes, doenças profissionais, problemas ambientais e resultantes da utilização de tecnologias médicas, entre elas os medicamentos (Waldman, 1991).

Várias leis e decretos sacramentaram a criação da 'velha-nova' área, entre eles as Leis nº 6.229 de 1975, nº 6.360 de 1976 e nº 5.991 de 1973, e os Decretos nº 79.094 de 1977 e nº 79.056 de 1976 (MS, 1978). As atividades dispersas foram sistematizadas e estabeleceu-se um corpo normativo e institucional responsável por: elaborar normas, executar inspeções, conceder registros e certificados, divulgar as decisões regulatórias, identificar fraudadores e aplicar penalidades. A legislação vigora até hoje e atinge os processos de prescrição, produção, transporte, distribuição, importação e exportação de medicamentos. Tais ações são privativas da autoridade sanitária dotada de poder de polícia e incidem sobre o agente potencialmente causador do dano, vale dizer, cada um dos elementos da cadeia de produção.

Mas a legislação prevê também a atuação da vigilância sobre os usuários dos produtos. Diz o artigo 79 da Lei 6.360 de 1976 que "*todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente*". Portanto, subentende-se que a notificação de reações adversas para um Sistema Nacional de Farmacovigilância é obrigatória. Farmacovigilância é o conjunto de métodos e técnicas que têm por

objetivo a identificação e a avaliação dos efeitos do uso, agudo ou crônico, do tratamento farmacológico no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (Tognoni & Laporte, 1989). Diferentemente do registro e da fiscalização – atos privativos das autoridades sanitárias com poder de polícia – o monitoramento de reações adversas pode ser executado nas universidades, nos institutos de pesquisa ou na rede de assistência à saúde. Não obstante o enorme leque de possibilidades institucionais, a notificação ainda é incipiente no País e inexistente o sistema nacional.

Há indícios, entretanto, de que o panorama está se transformando. A Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, através da Portaria SVS nº 40 de 09/05/95, criou uma comissão para propor a implantação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância (Arrais, 1995). Em razão disso, é oportuno revisar os aspectos básicos ligados ao elemento central da farmacovigilância, a saber, as reações adversas. Ao final, será oferecida uma visão das condições atuais do campo em nosso meio.

Definições e conceitos

O estudo dos efeitos adversos causados pelas substâncias químicas nos organismos vivos é a Toxicologia. A Farmacologia Clínica é a disciplina que trata dos benefícios e dos danos potenciais dos fármacos nos seres humanos (Goodman & Gilman's, 1996). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) fármaco é qualquer substância ou produto usado ou que se pretende usar para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício de quem o recebe (WHO, 1972).

O tratamento adequado ao tema requer a apresentação da terminologia oficial no Brasil (MS, 1978). Segundo a Lei nº 5.991/73, droga é uma substância ou matéria-prima com finalidade medicamentosa ou sanitária; medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico; insumo farmacêutico é uma droga ou matéria-prima aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada a emprego em medicamentos, quando for o caso, e seus recipientes. Apesar das definições legais, não é recomendável empregar a palavra droga para se referir à matéria-prima, dada a sua evidente associação com as drogas ilícitas, preferindo-se fármaco, substância ativa ou princípio ativo. O termo especialidade farmacêutica é sinônimo de produto medicamentoso.

Em meados da década de 60, considerava-se reação adversa ou efeito indesejável como sendo a piora do estado clínico ou biológico de um indivíduo, que o médico atribuía à tomada de um medicamento em doses habitualmente utilizadas e que demandava uma terapêutica, a diminuição da dose ou ainda a suspensão do tratamento, senão geraria um risco incomum no caso de tratamento posterior com o mesmo medicamento (Dangoumau et al., 1978). Trata-se de uma definição que tem a marca da sua época: ênfase nos aspectos biológicos e no diagnóstico atribuído ao médico. Posteriormente, a OMS definiu reação adversa como sendo aquela que é nociva, involuntária e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos (WHO, 1972). A maioria delas é leve e não requer o uso de antídotos; um número menor é de gravidade moderada, podendo causar ou prolongar a internação hospitalar ou demandar o uso de antídotos; num número ainda menor, a reação é grave, pois ameaça a vida ou leva à morte.

Há várias expressões usadas para caracterizar os eventos adversos. As palavras acidentes e intoxicações sugerem inadequações na produção, na circulação ou no uso de produtos farmacêuticos. Nestes casos, é costume atribuí-los a medicamentos fraudados, contaminados, adulterados ou falsificados. Tais expressões são empregadas na própria legislação brasileira sugerindo intencionalidade dos produtores, dos distribuidores, dos provedores de atenção à saúde ou dos usuários, tais como, ingestão de doses anormais com finalidade não terapêutica; prescrição ou dispensação quando há restrições de uso ou contra-indicações; adulteração na fabricação, na comercialização ou no transporte dos produtos por motivações comerciais. Conforme consta no artigo 48 da Lei nº 5.991/1973 (MS, 1978), uma vez “*comprovada a alteração, falsificação, adulteração ou fraude, será lavrado, de imediato, auto de infração e notificada a empresa para início do processo*”. A palavra “acidente” usada nestes casos seria, portanto, inadequada, uma vez que atribui aos eventos o caráter aleatório.

Os termos reações ou efeitos adversos, colaterais ou indesejáveis focalizam os resultados da utilização dos produtos e relacionam-se às suas características intrínsecas e à prescrição. Às vezes, emprega-se a palavra iatrogenia, que significa qualquer malefício ocasionado pelos procedimentos médicos. Tais termos sugerem o emprego de medicamentos em circunstâncias nas quais o conhecimento clínico-farmacológico é insuficiente para evitar o dano, dado o estágio atual das pesquisas no plano interna-

cional; ou ainda, nos casos em que a análise benefício/risco é favorável, em que os benefícios superam os riscos.

O controle dos problemas daí decorrentes envolve mecanismos de defesa criados pela sociedade para salvaguardá-la dos danos potenciais dos medicamentos, mecanismos estes que podem ser agrupados sob o rótulo de ‘estratégias para o uso racional’. Com relação aos ‘acidentes’ e ‘intoxicações’, o controle é feito por meio da aplicação rigorosa da lei, identificando as irregularidades e punindo os infratores. As autoridades sanitárias responsáveis atuam nas vigilâncias sanitárias municipal, estadual ou federal (Rozenfeld, 1989) e nos Conselhos de Classe. Embora as reações adversas aos medicamentos sejam definidas pela OMS como evento involuntário, não há como desconsiderar a sua ocorrência por imperícia, imprudência ou negligência.

Reações adversas – alguns marcos históricos

A história da identificação das reações adversas está articulada à da criação pelo Estado de normas para garantir a qualidade dos remédios e proteger a saúde da população contra o charlatanismo e a fraude. Isso ocorreu ao longo dos tempos tendo como pano de fundo as mudanças sociais, o avanço das ciências básicas e, particularmente, a atuação da saúde pública através dos seus órgãos de controle e de regulamentação. Tais órgãos estão hoje implantados na maioria dos países. Há também instituições internacionais participando deste esforço, tais como, a OMS, a Organização das Nações Unidas (ONU) e a Comunidade Econômica Européia.

Tempos Antigos – O registro das reações adversas e o das punições aos responsáveis é tão antigo quanto a história do homem e da medicina. O Código de Hammurabi da Babilônia, datado de 2200 aC, dizia que um médico que causasse a morte de um paciente perderia as mãos. Hipócrates (460-570 aC) preconizava “*Não causem dano*”, e Galeno (131-201 dC) advertia contra os perigos das prescrições mal escritas e obscuras. Os efeitos tóxicos do arsênico e dos unguentos de mercúrio eram conhecidos. Em 1224 o Imperador de Hohenstaufen, Frederico II, implantou a inspeção regular dos compostos preparados nas farmácias e declarou que a vida de um fornecedor seria sacrificada caso o consumidor morresse. No Renascimento (1500-1750) surgiram as farmacopéias. Os autores da primeira Farmacopéia de Lon-

dres, em 1618, condenavam as pessoas que vendiam as mais repugnantes misturas sob a designação de remédio, embora eles mesmos incluíssem vermes, serpentes secas e pulmão de raposa no catálogo de medicamentos aceitáveis (Davies, 1987).

No século XVII, pela primeira vez, uma droga foi proscrita por causa da sua toxicidade. Os membros da Faculdade de Medicina de Paris foram proibidos de usar antimônio, mas o banimento não foi mantido, pois atribuiu-se ao antimônio a cura de um ataque de febre tifóide sofrido por Luís XIV. Escritores famosos pontificavam sobre o assunto; Voltaire dizia que os médicos “*entornavam drogas que pouco conheciam em corpos que conheciam menos ainda*”. Uma epidemia de febre amarela em alguns estados norte-americanos conferiu notoriedade ao mercúrio; os médicos acreditavam que a cura da doença estava na expulsão de substâncias biliares fermentadas no trato gastrointestinal e por isso recomendavam-no em altas doses misturado com outros purgantes. Alguns pacientes apresentaram perda dos dentes, úlcera ou gangrena da boca e face e osteomielite da mandíbula. Ainda assim, ele continuou sendo usado pelos médicos por muitos anos (Davies, 1987).

No Brasil, as ordenações do Reino do século XVI estabeleceram que a distribuição de drogas era privativa de boticários. Em 1744 o regimento do físico-mor do Reino proibiu a distribuição de drogas por estabelecimentos não habilitados, fixando multas e apreendendo estoques nos casos de violação da lei; criou a figura do profissional responsável; exigiu que as boticas possuíssem balanças, pesos, medidas, medicamentos galênicos, produtos químicos, vasilhames e livros elementares e criou a fiscalização sobre a conservação das drogas e dos vegetais medicinais (Zubioli, 1992).

Entre 1750 e 1830, na Europa, surgiram os primeiros registros nacionais de mortalidade e os inquéritos regionais. Acirrou-se a competição entre os produtores, gerando a necessidade de regulamentação para evitar a concorrência fraudulenta. No campo da administração, Johann Peter Frank e Franz Anton Mai assentaram as bases da polícia médica exercida pelo Estado, marco inaugural da medicina social (Rosen, 1994) e ancestral direto da vigilância sanitária.

No início do século XIX, dois acontecimentos marcaram o desenvolvimento industrial farmacêutico e a regulamentação dos medicamentos: a lei de patentes e o isolamento da morfina pura a partir do ópio em 1805 (Lee & Herzstein, 1986). Surgiram novas farmacopéias em vários países e pela primeira vez estabele-

ceram-se os padrões de pureza dos fármacos. Em 1848 foi criado o primeiro estatuto de controle da qualidade dos fármacos nos Estados Unidos após o episódio de importação para o Exército de quinina adulterada (Davies, 1987).

Enquanto isso, no Brasil, criou-se em 1809 no Rio de Janeiro a cadeira de Medicina Clínica teórica que continha matéria médica e farmacêutica, polícia médica, higiene e terapêutica. As visitas às boticas e as inspeções sanitárias eram exercidas pelo físico-mor e cirurgião-mor do Império até 1828, e posteriormente pelas Câmaras Municipais. Mais tarde, a Sociedade de Medicina passou a exercer algumas ações de regulamentação, tais como aplicar multas aos que faziam propaganda em lugares públicos, anunciavam a cura pela imprensa ou vendiam remédios não aprovados pela Sociedade ou por uma faculdade de Medicina (Machado et al., 1978).

Nos últimos anos do século XIX e no início do século XX, apareceram na Inglaterra, na Suíça e nos Estados Unidos as primeiras legislações e órgãos específicos de controle de medicamentos, com ênfase na proteção do consumidor contra as fraudes. Mas a Noruega e a Suécia foram pioneiras no desenvolvimento de uma regulamentação voltada não somente para a segurança, mas também para a eficácia dos fármacos (Lee & Herzstein, 1986). Neste período ocorreram importantes inquéritos sobre suspeitas de reações adversas, tais como os referentes às mortes súbitas durante anestesia por clorofórmio e à icterícia após o uso de arsenicais no tratamento da sífilis. Assim, a *American Medical Association* criou o *Council on Pharmacy and Chemistry*, e finalmente surgiu o *American Food, Drug and Insecticide Administration*, que mais tarde originou a agência norte-americana de regulamentação, o *Food and Drug Administration/FDA* (Davies, 1987).

O surgimento de um dos órgãos de controle mais influentes no mundo não impediu a ocorrência, em 1937, de mais de cem mortes pelo dietilenoglicol contido no xarope de sulfanilamida, cujos efeitos tóxicos já estavam documentados. No rastro deste desastre, o Congresso norte-americano aprovou o *Food, Drug and Cosmetic Act*, alterando a regulamentação dos medicamentos e influenciando outros países. A nova legislação proibiu a comercialização de novos fármacos sem a autorização do FDA, concedida mediante comprovação de sua segurança pelo fabricante. Deixava-se a cargo do médico a avaliação da eficácia (Lee & Herzstein, 1986).

No Brasil, entre a segunda metade de século XIX e a primeira metade do século XX, apa-

receram as primeiras regulamentações para garantir a qualidade dos medicamentos. Elas são contemporâneas de denúncias como a que se segue, publicada em 1918 por Monteiro Lobato: “*Em matéria de drogas nem é bom falar. Iodofórmio adulterado com enxôfre. Emetina fabricada com sais de quina. Quinino e aspirina feitos com lactose. Óleos minerais e medicinais clarificados com ácido sulfúrico impuríssimo, contendo arsênico. E, cúmulo, 914 em ampolas que não passa de finíssimo fubá de milho amarelo... São Paulo virou o paraíso da fraude bromatológica. Indefesa como está a cidade, confiada a uns fiscais que fiscalizam para si, os desalmados envenenam-nos por todas as vias e amontoam fortunas colossais à custa da saúde alheia... São duas coisas que, arre! valem a pena: falsificar e fiscalizar*” (Lobato, 1964).

No plano federal, o Decreto nº 19.606/1931 estabeleceu as normas para o controle sanitário e a atuação da indústria farmacêutica no Brasil, inovando em alguns aspectos, entre os quais o condicionamento da venda dos produtos que agem sobre o sistema nervoso central e causam dependência física ou psíquica à retenção da receita médica na farmácia (Zubioli, 1992). Em 1934, o Relatório da Inspeção de Farmácias menciona o fechamento de um laboratório devido à denúncia de “*intoxicação de um cidadão por aplicação ao mesmo de duas ampolas de auto-vacina estafilocócica do laboratório em questão que após procedidas todas as formalidades legais foi multado e fechado, pois também tinha o agravante de não possuir licença da Diretoria Geral de Saúde*” (Guedes, 1990).

No plano regional, os Estados do Paraná e de São Paulo foram pioneiros. No Paraná, a legislação de 1864 regulamentou a concessão de habilitação para o exercício da medicina e da farmácia (Guedes, 1990). Em São Paulo, criou-se no final do século XIX um corpo de delegados para fiscalizar as profissões médicas, e em 1938 o Serviço de Laboratórios de Saúde Pública, abrangendo o Instituto Butantã, o Instituto Bacteriológico e o Laboratório de Análises Químicas e Bromatológicas; os dois últimos fundiram-se dois anos depois para dar origem ao Instituto Adolfo Lutz, órgão de referência para o controle de qualidade até os dias atuais (Waldman, 1991).

Apesar da criação dos órgãos de controle e da divulgação dos graves acidentes relacionados ao uso dos medicamentos no Brasil e no mundo, a difusão de informações sobre toxicidade sempre foi tardia e muitas vezes de efeito transitório. Assim é que foram necessários 47 anos para se descobrir que o analgésico ami-

dopirina produzia intoxicação medular; a aspirina foi usada durante 39 anos antes de ser incriminada como responsável por causar hemorragia gástrica e outros vinte para que a notícia se espalhasse; os perigos do cloranfenicol foram observados no início da década de 50, mas décadas depois as advertências ainda eram desconsideradas (Davies, 1987).

Graças ao acúmulo de conhecimento no campo das ciências biomédicas e à concentração de recursos financeiros engendrada no Pós-Guerra, testemunhou-se, entre as décadas de 30 e 60, o mais intenso desenvolvimento de toda a história das descobertas de agentes profiláticos e terapêuticos. Surgiram os antibióticos e os tranqüilizantes que revolucionaram a própria prática médica. Paralelamente, aparece em 1952 o primeiro livro inteiramente dedicado às reações adversas e, no mesmo ano, o *Council on Pharmacy and Chemistry* da *American Medical Association* implanta uma organização para monitorar as discrasias sanguíneas induzidas por fármacos (Davies, 1987).

Tempos Modernos – Em 1961, surgiram as primeiras notícias dos efeitos danosos da talidomida – o nascimento de bebês com deformidades dos membros. O episódio marcou tragicamente o início de uma nova era no controle das reações adversas aos fármacos, caracterizada pelo lançamento de estratégias mais inteligentes e menos policiais e pela diversificação e expansão dos mecanismos de regulamentação e monitoramento. Multiplicaram-se as iniciativas em todos os níveis da organização social: nacional, supranacional e regional. Muitos países criaram agências para tratar da segurança no uso dos fármacos e praticamente todos os países europeus desenvolveram regulamentos específicos (Lee & Herzstein, 1986).

Os EUA aprovaram, em 1962, a emenda Kefauver-Harris, reforçando os requisitos do FDA para comprovar a segurança dos fármacos, mediante a exigência de apresentação pelos fabricantes de extensos estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos e estudos clínicos bem controlados. Ademais, a emenda determinou a revisão da eficácia de todos os produtos aprovados entre 1938 e 1962; disso resultou o *Drug Efficacy Study Implementation*, desenvolvido pela *National Academy of Sciences*, que recentemente concluiu o trabalho, resultando na remoção de milhares de produtos ineficazes e de associações em doses fixas (Strom, 1994a). Associações em doses fixas são combinações de duas ou mais substâncias ativas na mesma fórmula.

Na área hospitalar, o FDA começou, a partir de 1960, a coletar os registros de reações adver-

sas e a patrocinar programas de monitoramento de fármacos (Davies, 1987). Nas universidades iniciou-se a vigilância de antibióticos e de anticoagulantes. Estudos prospectivos pioneiros estimaram a incidência de reações adversas durante a internação na faixa de 10% a 15%; ademais, 5% dos pacientes eram internados com reações adversas, sendo a maioria delas responsável pela internação (Seidl et al., 1965, 1966; Hurwitz, 1969). Atualmente, a *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations* requer que cada hospital tenha um programa de monitoramento de reações adversas e um programa de avaliação do uso de fármacos (Strom, 1994b).

No Brasil, nas décadas de 60 e 70, o Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia e a Comissão de Biofarmácia do Ministério da Saúde proscreveram ou restringiram vários produtos, tais como: acetato de medroxiprogesterona de uso intramuscular, óleo de vaselina de uso nasal, arsenicais inorgânicos, procaína oral, cálcio, sais de cobalto, penicilina tópica, sulfato de neomicina em preparações extemporâneas, clorpromazina associada a dipirona e aminopirina, metiltestosterona de uso oral, silicone líquido, sulfas, cromatos e bicromatos de uso tópico, anticoncepcionais sequenciais, cloranfenicol associado, naproxeno, corante Bordeuax S, alguns anti-helmínticos, sementes de cânhamo, hexaclorofeno de uso em mucosas e talidomida. Nas décadas de 70 e 80, a Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde impôs restrições a: uretana, carbamato de etila, clorofórmio, dihidroestreptomina, fernormin em associação, estrógeno-progestágeno para diagnóstico da gravidez, vitaminas em produtos dietéticos, níveis de ciclamato e sacarina em produtos edulcorantes. Na década de 80, o Conselho Federal de Entorpecentes impôs restrições aos produtos com substâncias estimulantes do sistema nervoso central.

Além dos atos normativos específicos, surgiu a legislação geral que vigora até hoje. Destacam-se duas leis. A Lei nº 5.991/1973 dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e prevê a colheita periódica de materiais e a interdição do estoque em estabelecimentos suspeitos de fraude. A Lei nº 6.360/1976 regula os atos relacionados à cadeia de produção desde a fabricação até a propaganda; determina a transmissão à autoridade sanitária competente dos acidentes ou reações nocivas, define produto alterado, adulterado ou impróprio para o consumo e tipifica as infrações (MS, 1978).

No plano internacional, acumularam-se iniciativas nas últimas décadas. A garantia de qualidade das especialidades farmacêuticas tem estado presente nas estratégias de integração da Comunidade Econômica Européia, embora motivada por razões de ordem econômica. Desde 1965, representantes dos países-membros elaboram normas para harmonizar dispositivos legais e reguladores. Difundiu-se para todos os países a obrigatoriedade da autorização pré-comercialização, posterior à comprovação pelo fabricante da qualidade, da inocuidade e da eficácia, mediante os resultados dos ensaios e dos testes experimentais e clínicos (*Ministério de Sanidad y Consumo*, 1984). A Organização Mundial da Saúde organizou encontros regionais e globais entre as agências regulamentadoras dos vários países e entre os pesquisadores das universidades e dos centros de investigação. Deve-se também registrar a sua recomendação para limitar o uso àqueles medicamentos de eficácia e segurança comprovadas, com os menores custos e que atendam ao leque mais amplo de necessidades sanitárias (WHO, 1977). A ONU publica, desde 1982, uma lista cumulativa das substâncias que sofreram restrições à comercialização por razões de segurança, nos últimos trinta anos, onde figura o nome dos países responsáveis pela decisão e as justificativas. Ela contém hoje cerca de trezentos princípios ativos (United Nations, 1991).

Importantes estudos destinados a avaliar a dimensão do problema nos países subdesenvolvidos têm sido realizados. A OMS, em 1983, promoveu o encontro de autoridades dos países asiáticos para discutir a regulamentação de fármacos, no qual sugeriu-se agregar à legislação elementos referentes ao monitoramento de reações adversas e à compensação para as vítimas dos fármacos (Jayasuriya, 1985). Posteriormente, a OMS patrocinou um inquérito para avaliar os resultados do Programa de Ação de Medicamentos Essenciais e da Implantação da Lista de Medicamentos Essenciais em 104 países subdesenvolvidos; os resultados mostraram que o controle de qualidade laboratorial existia em 70% dos países, embora na maioria deles não funcionasse adequadamente; 65% dos países não possuíam mecanismos de monitoramento de reações adversas e 19% possuíam mecanismos assistemáticos (WHO, 1988). O *Office of Technology Assessment*, órgão do Congresso norte-americano, realizou um inquérito para examinar as práticas usuais de rotulagem – na qual a bula é o componente mais importante – das companhias farmacêuticas norte-americanas em países subdesen-

volvidos, incluindo o Brasil; foram analisados os impressos de 273 produtos correspondentes a 18 grandes empresas. Como resultado, constatou-se o comportamento diferenciado conforme sejam dirigidos a países do primeiro mundo ou subdesenvolvidos. No campo dos efeitos adversos, 25% do material apresentaram problemas, entre os quais 59% foram considerados graves, como, por exemplo, a ausência de alerta quanto à agranulocitose ou à Síndrome de Stevens-Johnson (OTA, 1993).

Resumindo, pode-se afirmar, como Lee & Herzstein (1986), que os fármacos estão entre os produtos mais pesadamente regulamentados da sociedade. Isso se deve, em parte, ao impacto da difusão dos eventos adversos. Embora o impulso inicial da regulamentação tenha derivado da necessidade de normatizar a competição entre os fabricantes, quanto aos nomes de marca, por exemplo, ela evoluiu posteriormente para a proteção dos consumidores contra as fraudes e para a incorporação dos resultados dos estudos epidemiológicos.

Há um debate recorrente que coloca, de um lado, argumentos combatendo a 'mão pesada' do Estado, tais como: os elevados custos industriais para a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos; a restrição à liberdade de produção e de prescrição de novidades terapêuticas e o atraso tecnológico gerado pela demora na concessão governamental da licença para comercialização. Do outro lado, há o entendimento de que o reforço às agências reguladoras é o antídoto mais eficaz para combater os efeitos danosos dos medicamentos, sejam eles o resultado de fraude, negligência ou insuficiência do conhecimento científico. Nesta linha de argumentação, recomenda-se: a difusão das informações clínico-farmacológicas; os registros sistemáticos das reações adversas; o desenvolvimento de sistemas de vigilância pós-comercialização; a necessidade de basear as decisões terapêuticas em ensaios clínicos controlados e em estudos observacionais bem desenhados.

Entretanto, basta dar uma olhada no alentado volume de substâncias que sofreram restrições nas últimas décadas e nas respectivas justificativas, ou então observar a frequência e o perfil das reações adversas, sobretudo em grupos populacionais mais vulneráveis, para fazer a balança pender inexoravelmente para o segundo grupo de argumentos.

Apesar dos custos econômicos do investimento na regulamentação de fármacos é preciso compreender, como Lee & Herzstein (1986), que "*the potential benefits and hazards of modern drugs are too important to be left to the*

marketplace and the unregulated functioning of the pharmaceutical industry". Ou, se nenhum destes argumentos for suficiente, é bom lembrar que, por mais rigorosos que sejam os ensaios clínicos e os estudos observacionais, por mais racionais que sejam as prescrições e por mais éticos que sejam os que prescrevem, dispensam, transportam ou vendem medicamentos, ainda assim, estamos diante de substâncias cujos riscos de efeitos tóxicos não podem ser totalmente eliminados ou, às vezes, sequer conhecidos.

Classificação e mecanismos de produção de reações adversas

Não há substância química totalmente segura ou totalmente tóxica. O dimensionamento do risco requer a compreensão dos mecanismos de produção dos efeitos tóxicos que embasam as classificações.

No Brasil, um dos pioneiros no estudo das reações adversas foi o professor Paulo Dias da Costa, que publicou um trabalho sobre alergia à penicilina em 1948 e, posteriormente, sintetizou classificações antigas de reações adversas (Costa & Souza, 1985). Nessa síntese, observa-se que os efeitos indesejáveis mais conhecidos eram as manifestações alérgicas e por isso as primeiras classificações enfatizavam este mecanismo; mas havia autores que, no início da década de 40, alertavam para o erro de atribuir todas as manifestações indesejáveis às alergias e levantavam outras possibilidades, tais como os efeitos tóxicos, os efeitos cumulativos, a hipersensibilidade, os processos desconhecidos ou a combinação desses mecanismos. Ainda segundo Costa & Souza (1985), Naranjo, em 1965, apresentou uma classificação baseada nos seguintes grupos: reações do tipo tóxico – intoxicações e idiossincráticas; efeitos colaterais ou secundários – o mesmo efeito produzido por distintas drogas ou efeitos produzidos por um mesmo grupo farmacodinâmico; reações por hábito – dependência física ou psíquica; reações por sensibilização – alérgicas, anafiláticas ou por liberação de histamina; reações fotoinduzidas; reações teratogênicas ou embriotóxicas.

Há uma classificação que, embora didática, tem escassa aplicabilidade prática clínica ou epidemiológica, além de dificultar o enquadramento de certos tipos de reação, como, por exemplo, a teratogênica: 1) superdosagem relativa – resulta da concentração superior de um fármaco administrado em doses normais, por razões farmacocinéticas; 2) efeitos colaterais –

são inesperados e inerentes à própria ação farmacológica; 3) efeitos secundários – são consequência do efeito desejado mas não se relacionam à ação farmacológica principal; 4) idiosincrasia – é uma sensibilidade peculiar a um produto motivada pela estrutura do sistema enzimático e geralmente de base genética; 5) hipersensibilidade alérgica – ocorre após a sensibilização prévia mediada por mecanismo imunológico; 6) tolerância – é o fenômeno pelo qual a administração repetida na mesma dosagem diminui a intensidade dos efeitos (Capellà & Laporte, 1989). Comparando esta classificação com a de Naranjo, nota-se que as reações idiossincráticas e as intoxicações não figuram mais no mesmo grupo; isto é compreensível, pois o avanço no campo da genética realça as idiossincrasias como explicação dos eventos indesejáveis.

Atualmente, a classificação mais empregada é a de Rawlins e Thompson (Davies, 1987), que agrupa as reações adversas naquelas que são ações farmacológicas normais, porém aumentadas (tipo A), e nas que são efeitos dos fármacos totalmente anormais, bizarros (tipo B). As reações do tipo A são farmacologicamente possíveis de prever, são dose-dependente, têm altas incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se a dose. As reações do tipo B não são farmacologicamente previsíveis, não são dose-dependente, têm incidência e morbidade baixas, alta mortalidade e devem ser tratadas com suspensão do fármaco.

Reações adversas do tipo A (aumentada) – Ocorrem por causas farmacêuticas; farmacocinéticas, ligadas ao modo anormal pelo qual o organismo de alguns indivíduos ‘conduzem’ os fármacos; farmacodinâmicas, determinadas por fatores genéticos ou doenças que alteram a sensibilidade dos órgãos-alvo. A bradicardia com os -bloqueadores adrenérgicos, a hemorragia com os anticoagulantes ou a sonolência com os benzodiazepínicos são reações do tipo A. Às vezes, a ação farmacológica primária do fármaco ocorre num órgão ou tecido que não é aquele para o qual estava destinado; é o caso da úlcera péptica e hemorrágica com os antiinflamatórios não esteróides ou da osteoporose com os glicocorticóides. Muitas delas ocorrem graças a uma propriedade da substância não relacionada ao efeito terapêutico: algumas fenotiazinas, muitos anti-histamínicos H e a maioria dos antidepressivos tricíclicos têm propriedades anticolinérgicas que resultam numa reação do tipo atropina com boca seca, dificuldade de acomodação visual e retenção urinária. O mesmo ocorre com as propriedades antian-

drogênicas da cimetidina, a ação de bloqueio neuromuscular dos aminoglicosídeos ou a teratogenicidade da talidomida. Pode haver variabilidade individual com a administração da mesma quantidade de fármaco. Isso ocorre, por exemplo, com o salicilato: observa-se pequeno sangramento gastrointestinal, facilmente compensado, em praticamente todas as pessoas, após a ingestão de uma única dose de aspirina, mas alguns indivíduos perdem quantidades apreciáveis de sangue, podendo desenvolver anemia franca por deficiência de ferro. O zumbido ocorre em todos os que tomam doses elevadas de aspirina; a susceptibilidade individual a este sintoma, entretanto, é muito grande – a para produzi-lo varia de 3g a 29g (Davies, 1987).

Reações adversas do tipo B (bizarras) – Caracterizam-se por alguma diferença qualitativa no fármaco, no paciente ou em ambos. As reações do tipo B por causas farmacêuticas ocorrem por: decomposição de constituintes ativos; efeito de aditivos, solubilizantes, estabilizantes, corantes e excipientes; efeitos de produtos secundários aos constituintes ativos, provenientes do processo de fabricação. A tetraciclina, quando armazenada em temperaturas elevadas, degrada-se, transformando-se numa massa viscosa marrom e produz uma síndrome do tipo Fanconi com aminoacidúria, glicosúria, acetonúria, albuminúria, piúria, elevação do -aminonitrogênio plasmático e fotossensibilidade. O propilenoglicol usado como solvente em fármacos injetáveis pode ser parcialmente responsabilizado pela hipotensão que se segue à injeção endovenosa de fenitoína. As reações por causas farmacocinéticas, isto é, anormalidades na absorção, na distribuição ou na eliminação, são escassas, pois a absorção e a distribuição são predominantemente processos passivos e anormalidades na eliminação podem surgir quando o metabolismo de um fármaco origina um metabolito novo e raro. Nas causas farmacodinâmicas, fatores como peso, idade, sexo, via e tempo de administração influenciam a resposta dos órgãos-alvo a um dado fármaco, produzindo diferenças quantitativas nas respostas. A presença de doença pode resultar em diferenças qualitativas ou quantitativas, sendo que as primeiras podem ser genéticas, imunológicas, neoplásicas ou teratogênicas. Entre as causas genéticas, uma das mais conhecidas é a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, que resulta em hemólise e envolve um grande número de fármacos, tais como, as aminoquinolonas, as sulfonamidas e sulfonas, os nitrofuranos, os analgésicos (incluindo a aspirina) (Davies, 1987). Entre as causas imunológicas estão:

as anemias hemolíticas induzidas por penicilina; a anemia hemolítica auto-imune induzida por metildopa; a púrpura trombocitopênica induzida por quinidina; a granulocitopenia induzida por sulfonamida e o lupus eritematoso sistêmico induzido por procainamida ou por hidralazina (Goodman & Gilman's, 1996). No que se refere às reações neoplásicas e as teratogênicas, é preciso considerar que uma resposta qualitativamente anormal a um fármaco pode ocorrer pela presença de tecido potencialmente neoplásico ou teratológico no organismo (Davies, 1987).

Diagnóstico das reações adversas

Esta é uma das questões mais problemáticas da área. A dificuldade para decidir se um determinado quadro clínico foi induzido por um fármaco pode ser ilustrada com o estudo de eventos suspeitos a partir dos resumos médicos de alta hospitalar: quinhentos deles foram avaliados por três farmacologistas clínicos usando definições explícitas e testadas de reações adversas, e em apenas um quinto dos casos os registros estavam indubitavelmente corretos (Davies, 1987). Na verdade, a falta de uniformidade no diagnóstico se estende por toda a prática médica. O diagnóstico de reações adversas é apenas um caso particular de diagnóstico diferencial, onde o fator implicado é uma substância paradoxalmente indicada para curar. Um dos elementos-chave para o entendimento das diferenças entre os diagnósticos de vários clínicos para um mesmo caso é a subjetividade presente nos processos de decisão diagnóstico e terapêutico.

Procurando compreender as diferenças na preferência dos médicos entre várias opções terapêuticas, Denig et al. (1993) concluíram que um modelo de decisão que inclui apenas valores e expectativas biomédicas é capaz de prever o tratamento em não mais do que 53% dos casos; a inclusão de aspectos sociais, tais como a aprovação dos colegas e dos pacientes e a experiência, sobretudo a própria, aumentam a capacidade de previsão do modelo para 77%. O mesmo estudo revelou uma grande variação nas expectativas quanto às reações adversas: 94% de todas elas foram citadas por menos de 50% dos entrevistados.

A inconsistência das decisões médicas entre os profissionais levou à busca de critérios objetivos para diagnosticar as reações adversas. Surge o algoritmo de Karch & Lasagna (1977), apresentado no formato de três tabelas de decisão:

1) exclusão dos envenenamentos, dos suicídios e do não-cumprimento da prescrição;

2) aplicação de cinco critérios: seqüência temporal apropriada, curso clínico consistente com o efeito conhecido de doenças ou de terapias não farmacológicas, curso clínico consistente com o efeito conhecido do fármaco, efeito da redução ou da suspensão da dose e efeito do reinício da terapia. De acordo com esses elementos, a reação é classificada como definida, provável, possível, condicional ou não relacionada.

3) identifica as causas: cumprimento atípico da prescrição, erro de prescrição, interação, doença terminal, uso do fármaco apropriado.

O algoritmo foi testado por meio do estudo de pacientes internados com suspeita de reação adversa, comparando-se o laudo elaborado por três farmacologistas clínicos com o algoritmo aplicado por um investigador independente, havendo concordância em 71% dos casos. O método, embora confira objetividade ao diagnóstico, é inútil para identificar as reações desconhecidas e não fornece critérios para julgamentos individuais ou dados para a reprodutibilidade da avaliação (Karch & Lasagna, 1977).

Outros autores criaram um método semelhante denominado imputabilidade, com dois componentes; imputabilidade intrínseca, sustentada nos critérios do algoritmo citado acima, acrescido de exames complementares, características constitucionais ou congênitas e antecedentes patológicos; e imputabilidade extrínseca, baseada na literatura. Atribuem-se pontos a cada um dos critérios a fim de criar combinações numéricas que descrevem nove situações. Uma delas enquadra uma reação como verossímil, segundo as características do caso, e como duvidosa, segundo a literatura, o que sugere uma reação adversa nova. A complexidade do método pode ser ilustrada com as possíveis situações intermediárias quanto à regressão dos sintomas com a suspensão do tratamento: a tardia; a provocada por tratamento corretivo com enfraquecimento da relação entre o sintoma e o medicamento e a regressão irreversível, como na surdez por aminoglicosídeos (Dangoumau et al., 1978).

No final da década de 70, surge um novo algoritmo empregando os mesmos critérios anteriormente citados, acrescido do "nível do fármaco e evidência de superdosagem" (Kramer et al., 1979). A reprodutibilidade e a validade do algoritmo foram testadas (Hutchinson et al., 1979) em trinta casos hospitalares de suspeita de reações adversas; três profissionais não especializados em farmacologia clínica aplica-

ram um questionário com 56 perguntas derivadas do algoritmo e concordaram com a probabilidade atribuída à reação em 67% dos casos, com concordância entre os pares variando de 73% a 87%. Ademais, dois farmacologistas clínicos avaliaram os casos e concordaram em 47% das vezes quando não empregaram o algoritmo, e em 63% quando o empregaram. A maior fonte de discordância consistiu no julgamento das alternativas etiológicas. Este mesmo algoritmo foi submetido a testes por Leventhal et al. (1979) com oito clínicos que revisaram trinta casos implicitamente e dois meses depois aplicando o algoritmo; a reprodutibilidade da avaliação dos clínicos mais experientes melhorou, embora a melhora na avaliação dos internos não tenha sido estatisticamente significativa.

Na busca de métodos mais simples para uso de não-especialistas, Naranjo et al. (1981) criou uma escala de probabilidades com dez perguntas e respostas do tipo sim-não, baseadas nos critérios tradicionais de avaliação de reações adversas. Dois médicos e quatro farmacêuticos julgaram independentemente 63 supostas reações. Após seis e 22 semanas, reavaliaram usando a escala de probabilidades e estimaram os coeficientes de concordância, bem como a validade consensual, de conteúdo e concorrente, tendo concluído que os valores obtidos eram altos e que o método oferecia uma alternativa sensível de monitoramento. Como no caso anterior, a maior fonte de discordância foi a avaliação das causas alternativas.

Na década de 80, os esforços para aprimorar o diagnóstico de reações adversas continuaram. O método de imputabilidade foi testado por Begaud et al. (1982) através da revisão de duas mil observações de um centro de farmacovigilância e da identificação do número de vezes em que cada critério era atribuído sem ambigüidade. Em mais da metade dos casos (52%), a estimativa global repousou em apenas dois critérios – a cronologia e a bibliografia.

Concluindo, é possível afirmar que os diferentes métodos não evitam a subjetividade das decisões médicas, porém diminuem as dúvidas. Os critérios propostos por Karch & Lasagna (1977) serviram de base para as tentativas subsequentes; entre eles, a reexposição raramente é feita por razões de ordem ética e o *timing* e a bibliografia têm sido os mais úteis. Os métodos que atribuem pontos a cada critério são mais vantajosos, pois permitem a comparação entre *scores* de dois ou mais fármacos suspeitos e a medição da reprodutibilidade. Os algoritmos permitem estabelecer dados de in-

cidência mais acurados, facilitam as atividades epidemiológica e de monitoramento e a tomada de decisão política. Entretanto, a comparação entre os distintos estudos nem sempre é fácil, já que há diferenças entre as características das populações submetidas aos inquéritos, entre as técnicas empregadas e entre os critérios e as definições. O julgamento clínico e a experiência são fundamentais para o uso do algoritmo; segundo Hutchinson et al. (1979), sua utilidade maior reside nos estudos de avaliação da toxicidade de fármacos individuais. O uso do algoritmo pode melhorar com o manual de instruções e com o conhecimento da lógica que presidiu a sua construção (Leventhal et al., 1979).

Perspectivas atuais da farmacovigilância

Retomando a questão da criação de sistemas de monitoramento de reações adversas em nosso meio, têm-se agora elementos para discutir o panorama no campo da farmacovigilância. Conceitualmente ela pertence à Farmacoe epidemiologia ou Epidemiologia dos Medicamentos, e pode ser denominada vigilância pós-comercialização. Entre seus objetivos destacam-se: a determinação da frequência dos eventos adversos e dos fatores de risco e a detecção precoce de reações novas e graves. A descrição pormenorizada dos seus métodos e técnicas escapa aos objetivos do presente trabalho, mas são acessíveis nos livros e coletâneas citados.

Com relação à sua necessidade, muito se tem dito a respeito da insuficiência dos ensaios clínicos controlados pré-comercialização para detectar reações adversas. Eles possuem o poder conferido pela randomização, que é o de evitar o confundimento pela indicação e tornar os grupos comparáveis (Greenland & Morgenstern, 1988; Miettinen, 1989), porém possuem algumas fraquezas. Como expressou Rogers (1989), eles padecem dos cinco 'muitos': muito poucos, muito simples, muito idade 'média', muito estreitos e muito curtos. Isso significa que o número de pacientes expostos é pequeno, aqueles com complicações ou em uso de outras terapias são excluídos, os muito idosos e os muito jovens não participam, as indicações expressas nos protocolos são bem definidas e o tempo de experimentação costuma ser muito curto. Tais condições não expressam nem de longe o que se passa no cotidiano da terapia farmacológica.

Na medida em que cresce a consciência dos profissionais de saúde com respeito às insufi-

ciências apontadas acima, amplia-se o interesse pelos estudos pós-comercialização. Impulsiona também este interesse a descoberta dos efeitos latentes ou que aparecem após o uso prolongado, dos modificadores da eficácia, e dos demais elementos que definem a eficiência de um tratamento. Na avaliação das condições para o desenvolvimento de sistemas da farmacovigilância, um dos tópicos que merece destaque é a obtenção das informações.

Nos Estados Unidos, além dos sistemas de registros espontâneos, estão disponíveis os seguintes bancos de dados: populacionais; dos programas de atenção à saúde; coletados continuamente para estudos de farmacoepidemiologia; previamente coletados como parte de estudos *ad hoc*; coletados *ad hoc* para estudos de farmacoepidemiologia (Strom, 1991). Cada um apresenta vantagens e desvantagens e, em conjunto, permitem cobrir um amplo leque de opções metodológicas e de objetivos. Exemplificando, o sistema de notificações espontâneas é útil para identificar reações raras ou novas (Biriell & Olsson, 1989); os conjuntos de dados populacionais são preciosos para identificar tendências seculares (Katschinski & Logan, 1991). Ademais, há novos métodos de detecção baseados em dados coletados na rotina dos serviços de saúde, tais como a revisão diária e sistemática dos diagnósticos de um serviço de urgência, usando uma lista de diagnósticos suscetíveis de ser reações adversas (Armadans et al., 1988; Ibañez et al., 1991).

No Brasil, algumas destas fontes, como os bancos de dados populacionais, dos programas de atenção à saúde ou das contas hospitalares, não dispõem de registros do uso de medicamentos. Eventualmente, os programas de assistência farmacêutica em sistemas locais de saúde possuem informações sobre a distribuição de fármacos, mas é incomum encontrar as variáveis de uso de fármacos associados às variáveis de morbidade ou sócio-econômicas, de tal forma que se possam estimar os riscos associados às exposições. Apesar das lacunas, existem em nosso meio sistemas de registros de eventos adversos (não relacionados apenas ao uso de medicamentos) com experiência acumulada, e alguns estudos de farmacoepidemiologia, como se verá adiante.

Um importante sistema com fluxo contínuo de informações é o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox). Foi constituído em 1980 e divulga anualmente os casos de intoxicações e envenenamentos humanos provenientes de 31 centros regionais. Até 1995 estavam registrados 386.861 casos; dentre estes, os ocasionados por medicamen-

tos estão em segundo lugar, sendo seguidos pelos acidentes com animais peçonhentos (Bortoletto, 1997). Segundo uma avaliação recente (Marques et al., 1993), trata-se de um sistema complexo, em construção, limitado, entre outros fatores, pela subnotificação, dado que um grande número de casos é registrado na rede de serviços de saúde. Como é um sistema voltado para as intoxicações, o registro dos problemas relacionados ao uso terapêutico de fármacos possivelmente não aporta a ele.

Um outro sistema permanente é o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (Eclamc), que registra os nascimentos hospitalares na região para investigar fatores de risco para malformações congênitas; foi criado em 1967 e já diagnosticou mais de 75.000 delas. Funciona no Brasil desde 1972, sediado na Fiocruz (Castilla et al., 1994). Entre as diretrizes para a prevenção primária dos defeitos congênitos, preconiza monitorar vários agentes, entre eles, os medicamentos; para isso, recomenda coletar dados de uso de fármacos durante a gravidez, registrando o nome, a dose, a indicação e a semana de gravidez da exposição (Castilla et al., 1991). Trata-se de um sistema da maior relevância para a saúde pública, embora restrinja-se no campo dos fármacos à identificação das reações teratogênicas e mutagênicas.

Como ilustração de ações de monitoramento temporário, é interessante citar a experiência de vigilância dos efeitos do tratamento da hanseníase com múltiplos fármacos, desenvolvida pelo Programa de Controle da Hanseníase da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Foi criado um fluxo de informações entre os diversos níveis do sistema que registrou as reações durante trinta meses, em 550 unidades de saúde (Brasil et al., 1996). A despeito da possível subnotificação, o sistema chamou a atenção dos médicos participantes para esses eventos (Brasil, 1997).

Quanto aos dados coletados especificamente para estudos de farmacoepidemiologia, têm sido realizados alguns trabalhos com distintas abordagens, como, por exemplo, estudos transversais (Fuchs et al., 1977); observação de coortes de usuários (Koifman et al., 1987); análise de série de casos (Fonseca et al., 1991); estratégias de casos e controles (Rozenfeld, 1997).

Um vez constatada a existência em nosso meio de experiência acumulada, resta indagar das condições materiais de viabilização de um sistema permanente de notificação de reações adversas e de investigação epidemiológica da ocorrência e dos fatores associados às reações adversas. Para que tais ações não ocorram em

caráter episódico, é importante que sejam institucionalizadas em Centros de Informação sobre Medicamentos (CIM), criando um ambiente favorável e culturalmente transformador. Segundo o trabalho desenvolvido no Conselho Federal de Farmácia (Vidotti, 1997), os CIMs consistem em um serviço prestado à comunidade, sendo sua principal meta o uso racional de medicamentos. Diferentemente das bibliotecas e dos centros de documentação, os CIMs não se limitam a proporcionar documentos ou referências bibliográficas, mas soluções para problemas concretos sobre medicamentos. Suas funções são: responder perguntas, revisar o uso de fármacos, elaborar publicações, realizar atividades educativas, de pesquisa e de coordenação de programas de notificação. Segundo o mesmo autor, vem sendo estruturada no País uma rede (Sismed) que possui dez CIMs, cujo objetivo é potencializar a troca de informações e de experiências, além de desenvolver projetos colaborativos de investigação; alguns deles, sediados em universidades, estão iniciando atividades de notificação espontânea, como os da Universidade Federal do Ceará, da Universidade Federal de Mato Grosso e da Universidade Estadual de Maringá (Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, 1997).

Concluindo, é possível assegurar que há condições para que a Portaria SVS nº 40 de 09/05/95 seja plenamente implantada nos próximos anos. Só não o será se preponderarem mais uma vez os vícios do campo da Vigilância Sanitária, que têm sido sobretudo de natureza política, como já foi apontado anteriormente (Luchesi, 1992; Souto, 1996). Segundo Waldman (1991), têm preponderado desde a sua criação os aspectos burocráticos sobre os técnicos, desconsiderando-se as atividades de pesquisa, a vigilância de eventos adversos, a monitorização da qualidade dos produtos, dos insumos e dos serviços e a orientação sanitária. Espera-se que a estruturação do campo de vigilância em saúde (OPAS, 1994) no contexto da descentralização dos serviços e o advento da nova Portaria possam propiciar novas práticas no setor. O volume de informação hoje disponível é de tal magnitude, que dificilmente justifica-se que um país com a qualificação científico-tecnológica do Brasil não possua programas permanentes de farmacovigilância e um sistema nacional de notificação de reações adversas.

Agradecimentos

Agradeço as valiosas sugestões e opiniões do Prof. Dr. Luis Antonio Bastos Camacho, da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

Referências

- ARMADANS, L.; CARNÉ, X. & LAPORTE, J. R., 1988. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Método y resultados. *Medicina Clinica*, 91: 124-127.
- ARRAIS, P. D. S., 1995. Farmacovigilância no Brasil. *Boletim Farmacológico-GPUIM - Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos*, 4:3.
- BEGAUD, B.; HARAMBURU, F.; PÈRE, J. C. & DANGOUMAU, J., 1982. Les critères d'imputabilité confrontés à la pratique: a propos de 1000 observations. *Thérapie*, 37:415-420.
- BIRIELL, C. & OLSSON, S., 1989. O programa de farmacovigilância da OMS. In: *Epidemiologia do Medicamento* (J. R. Laporte, G. Tognoni & S. Rozenfeld, orgs.), pp. 153-176, Rio de Janeiro: Abrasco/Hucitec.
- BORTOLETTO, M. E., 1997. *Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1995*. Rio de Janeiro: Multimeios/CICT/Fiocruz.
- BRASIL, M. T. L. B. F.; OPROMOLLA, D. V. A.; MARZLI- AK, M. L. C. & NOGUEIRA, W., 1996. Results of a surveillance system for adverse effects in Leprosy's WHO/MDT. *International Journal of Leprosy*, 64:97-104.
- BRASIL, M. T. L. F. B., 1997. Comunicação Pessoal.
- CAPELLÀ, D. & LAPORTE, J. R., 1989. Mecanismos de produção e diagnóstico clínico dos efeitos indesejáveis produzidos por medicamentos. In: *Epidemiologia do Medicamento* (J. R. Laporte, G. Tognoni & S. Rozenfeld, orgs.), pp. 115-124, Rio de Janeiro: Abrasco/Hucitec.
- CASTILLA, E. E.; LOPEZ-CAMELO, J. S.; DUTRA, G. P. & PAZ, J. E., 1991. Birth defects monitoring in un-

- derdeveloped countries: an example from Uruguay. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 2:271-288.
- CASTILLA, E. E.; PAZ, J. E.; ORIOLI, I. M.; LOPEZ-CAMELO, J. S. & DUTRA, G. P., 1994. El ECLAMC: Estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas. *Mendeliana*, 11(Supl.):8-11.
- COSTA, P. D. & SOUZA, S. A. A. M., 1985. Sobre as reações adversas aos medicamentos. Fixação de conceitos. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, 59: 439-441.
- DANGOUMAU, J.; EVREUX, J. C. & JOUGLARD, J., 1978. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*, 33:373-381.
- DAVIES, D. M., 1987. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford: Oxford University Press.
- DENIG, P.; HAAIJER-RUSKAMP, F. M.; WESSELING, H. & VERSLUIS, A., 1993. Towards understanding treatment preferences of hospital physicians. *Social Sciences and Medicine*, 36:915-924.
- FONSECA, W.; ALENCAR, A. J. C.; MOTA, F. S. B. & COELHO, H. L. L., 1991. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet*, 338:56.
- FUCHS, F. D.; TEDOLDI, C.; BANDEIRA DE MELLO, A. A. & SOARES, A. C., 1977. Efeitos indesejáveis de fármacos: um estudo da incidência em nosso meio. *Revista AMRIGS*, 21:101.
- GOODMAN & GILMAN'S, 1996. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw Hill.
- GREENLAND, S. & MORGENSTERN, H., 1988. Classification schemes for epidemiologic research designs. *Journal of Clinical Epidemiology*, 41:715-716.
- GUEDES, M. L. F., 1990. *Histórico da Vigilância Sanitária*. Monografia do Curso de Especialização em Vigilância Sanitária, Curitiba: Escola de Saúde Pública do Paraná.
- HURWITZ, N., 1969. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *British Medical Journal*, 1:531-540.
- HUTCHINSON, T. A.; LEVENTHAL, J. M.; KRAMER, M. S.; KARSCH, F. E.; LIPMAN, A. G. & FEINSTEIN, A. R., 1979. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. Part II - Demonstration of reproducibility and validity. *Journal of American Medical Association*, 242:633-638.
- IBAÑEZ, L.; LAPORTE, J. R. & CARNÉ, X., 1991. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety*, 6:450-459.
- JAYASURIYA, D. C., 1985. *Regulation of Pharmaceuticals in Developing Countries. Legal Issues and Approaches*. Geneva: World Health Organization.
- KARCH, F. E. & LASAGNA, L., 1977. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 21:247-254.
- KATSCHINSKI, B. D. & LOGAN, R. F. A., 1991. Changes in birth-cohort pattern of peptic ulcer mortality in England and Wales. *Post Graduate Medicine*, 67:825-828.
- KOIFMAN, S.; PAES, S. J. P.; OLIVEIRA, D. P.; VIANNA, N. F.; GIOVANINI, M. E.; CASTRO, M. L. O.; MOTA, L. G.; POYARES, J. A. M.; GOMES, F. M. P. & CASTRO, A. M. M., 1987. Avaliação do anticoncepcional Norplant no Município do Rio de Janeiro (Brasil). *Revista de Saúde Pública*, 21:513-522.
- KRAMER, M. S.; LEVENTHAL, J. M.; HUTCHINSON, T. A. & FEINSTEIN, A. R., 1979. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. Parte I - Background, description, and instructions for use. *Journal of American Medical Association*, 242:623-632.
- LEE, P. R. & HERZSTEIN, J., 1986. International drug regulation. *Annual Review of Public Health*, 7: 217-235.
- LEVENTHAL, J. M.; HUTCHINSON, T. A.; KRAMER, M. S. & FEINSTEIN, A. R., 1979. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. III - Results of tests among clinicians. *Journal of American Medical Association*, 242:1.991-1.994.
- LOBATO, M., 1964. *Mr. Slang e o Brasil e Problema Vital*. São Paulo: Brasiliense.
- LUCHESE, G., 1992. Vigilância sanitária: o elo perdido. *Divulgação em Saúde Para Debate*, 48-52.
- MACHADO, R.; LOUREIRO, A.; LUZ, R. & MURICY, K., 1978. *Danação da Norma: A Medicina Social e a Constituição da Psiquiatria no Brasil*. Rio de Janeiro: Graal.
- MARQUES, M. B.; BORTOLETTO, M. E.; FREITAS, C. M.; BEZERRA, M. C. C. & SANTANA, R. A. L., 1993. Intoxicações e envenenamentos acidentais no Brasil: análise epidemiológica dos casos registrados pelo Sinitox. *Informe Epidemiológico do SUS*, 2:59-96.
- MIETTINEN, O. S., 1989. Unlearned lessons from clinical trials: a duality of outlooks. *Journal of Clinical Epidemiology*, 42:499-502.
- MS (Ministério da Saúde), 1978. *Consultoria Jurídica. Legislação Federal do Setor Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde.
- MINISTÉRIO DE SANIDAD Y CONSUMO, 1984. *La Cooperacion Internacional en Materia de Medicamentos*. Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
- NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A.; JANECEK, E.; DOMECK, C. & GREENBLATT, D. J., 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46:239-245.
- OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde), 1994. *Planejamento e Programação Local de Vigilância Sanitária no Distrito Sanitário*. Brasília: OPAS.
- OTA (Office of Technology Assessment), 1993. *Drug Labeling in Developing Countries*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- ROGERS, A. S., 1989. Adverse drug events: identification and attribution. In: *Pharmacoepidemiology. An Introduction* (A. G. Hartzema, M. S. Porta & H. H. Tilson, eds.), pp. 13-18, Chapel Hill: Harvey Whitney Books.
- ROSEN, G., 1994. *Uma História da Saúde Pública*. São Paulo: Unesp.
- ROZENFELD, S., 1989. O uso de medicamentos no Brasil. In: *Epidemiologia do Medicamento* (J. R. Laporte, G. Tognoni & S. Rozenfeld, orgs.), pp. 21-42, Rio de Janeiro: Abrasco/Hucitec.
- ROZENFELD, S., 1997. *Reações Adversas aos Medicamentos*

- mentos na Terceira Idade: As Quedas em Mulheres como Introgenia Farmacoterapêutica*. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
- SEIDL, L. G.; THORNTON, G. F. & CLUFF, L. E., 1965. Epidemiological studies of adverse drug reactions. *American Journal of Public Health*, 55: 1.170-1.175.
- SEIDL, L. G.; THORNTON, G. F.; SMITH, J. W. & CLUFF, L. E., 1966. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. III. Reactions in patients on a general medical service. *Bulletin of Johns' Hopkins Hospital*, 119:299-315.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS, 1997. In: *Anais do IV Congresso Brasileiro de Vigilância de Medicamentos*, Brasília.
- SOUTO, A. C., 1996. *Saúde e Política – A Vigilância Sanitária no Brasil:1976-1994*. Tese de Mestrado, Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia.
- STROM, B. L., 1991. Postmarketing surveillance and other epidemiologic uses of drug prescription data in the United States. *Annali dell Istituto Superiore di Sanità*, 27:235-238.
- STROM, B. L., 1994a. What is pharmacoepidemiology. In: *Pharmacoepidemiology* (B. L. Strom, ed.), pp. 3-13, Chichester (England): Strom, B. L.
- STROM, B. L., 1994b. Preface for second edition. In: *Pharmacoepidemiology* (B. L. Strom, ed.), pp. xvii, Chichester (England): Strom, B. L.
- TOGNONI, G. & LAPORTE, J. R., 1989. Estudos de utilização de medicamentos. In: *Epidemiologia do Medicamento* (J. R. Laporte, G. Tognoni & S. Rozenfeld, orgs.), pp. 43-56, Rio de Janeiro: Abrasco/Hucitec.
- UNITED NATIONS, 1991. *Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted, or Not Approved by Government*. New York: United Nations.
- VIDOTTI, C. C. F., 1997. Sistema Brasileiro de Informações sobre Medicamentos – Sismed. *Texto distribuído no IV Congresso Brasileiro de Vigilância de Medicamentos*, Brasília.
- WALDMAN, E. A., 1991. *Vigilância Epidemiológica como Prática de Saúde Pública*. Tese de Doutorado. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.
- WHO (World Health Organization), 1972. *International Drug Monitoring, the Role of National Centers. Report of a WHO Meeting*. Geneva: WHO.
- WHO (World Health Organization), 1977. *Selección de Medicamentos Esenciales*. Geneva: WHO. (Technical Report Series, 615)
- WHO (World Health Organization), 1988. *The World Drug Situation*. Geneva: WHO.
- ZUBIOLI, A., 1992. *Profissão Farmacêutico. E Agora?* Curitiba: Editora Lovise.