

Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil

Investigation in field pharmacoepidemiology: a proposal for the actions of pharmacovigilance in Brazil

Resumo

O presente artigo tem como objetivos propor e descrever a investigação em farmacoepidemiologia de campo como função primordial de farmacovigilância a ser conduzida pelas vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e/ou federal frente à notificação, comunicação e ou rumores nos meios de comunicação social de casos de eventos adversos relacionados com medicamentos. Inicialmente fazemos uma contextualização da farmacovigilância, incluindo definição, eventos de interesse e principais funções. Na sequência, descrevemos a investigação em farmacoepidemiologia de campo orientada para a execução dos doze passos da investigação. Logo a seguir, apresentamos uma caracterização geral de investigações em farmacoepidemiologia de campo realizadas no Brasil. Finalmente, argumentamos que a investigação em farmacoepidemiologia de campo constitui importante instrumento para o aperfeiçoamento das ações de farmacovigilância visando a melhoria da segurança de pacientes no país.

Palavras-chave: Epidemiologia dos Serviços de Saúde. Farmacoepidemiologia. Vigilância de Produtos Comercializados. Vigilância Sanitária. Surto. Toxicidade de drogas.

Daniel Marques Mota

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG).
Coordenação do SNGPC.

Trabalho realizado na ANVISA.

Conflito de interesse: não há.

Fonte de financiamento: não houve.

Correspondência: Daniel Marques Mota. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – NUVIG, Coordenação do SNGPC. SIA Trecho 5 – Área Especial 57, Lote 200, Bloco D - 1º andar, Sala NUVIG, Brasília, DF CEP 71.205-050. E-mail: dmarques2003@yahoo.com.br

Abstract

The present article aims to propose and to describe the investigation in field pharmacoepidemiology as having a major role in pharmacovigilance by municipal, state and federal governments to manage drug-related reports, communication and information in the media. First, pharmacovigilance is put into context, by including its concepts, events of interest and main functions. Subsequently, field pharmacoepidemiology investigation oriented to the twelve steps is described. Then, we present a general picture of the investigation in field pharmacoepidemiology conducted in Brazil. Finally, we argue that investigation in field pharmacoepidemiology is an important tool to improve measures in pharmacovigilance and to improve patient safety in the country.

Keywords: Health Services Epidemiology. Pharmacoepidemiology. Product Surveillance. Health Surveillance. Outbreak. Drug Toxicity.

Introdução

A farmacovigilância é definida como sendo um conjunto de atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de qualquer evento adverso relacionado com medicamentos (EAM), tais como reações adversas, erros de medicação, uso abusivo/indevido, inefetividade terapêutica, desvio de qualidade com consequências danosas a pacientes e intoxicações medicamentosas^{1,2}. O resultado de tais eventos se expressa como óbito, lesão, incapacidade e/ou prolongamento da internação hospitalar de pacientes, resultando em um aumento no consumo de recursos sanitários. Entre as principais funções que devem ser realizadas por sistema de farmacovigilância de qualquer país, destacam-se:

- coleta, processamento, análise e interpretação de dados;
- investigação em farmacoepidemiologia de campo;
- recomendação e avaliação de ações de controle; e
- retroalimentação e divulgação de informações³.

A investigação em farmacoepidemiologia de campo tem a finalidade de esclarecer a ocorrência dos EAM e, assim, contribuir para a adoção de medidas sanitárias que reduzam o impacto socioeconômico da morbimortalidade por esses produtos e a sobrecarga dos serviços de saúde. Outros objetivos podem ser:

- prevenir casos adicionais do problema;
- ampliar o conhecimento sobre o referido agravo;
- servir como ferramenta de capacitação em farmacoepidemiologia em serviço;
- avaliar as estratégias de prevenção existentes; e
- produzir recomendações para a prevenção de EAM futuros similares⁴.

A “epidemia” de focomelia em recém-nascidos causada pela talidomida na Europa entre 1958 e 1962, que resultou em cerca de 10 a 15 mil crianças malformadas, pode

ser considerada um exemplo de investigação em farmacoepidemiologia de campo bem-sucedida. Lenz, um médico alemão que vinha acompanhando uma série de casos da nova síndrome, estabeleceu, pela primeira vez, a correlação entre o consumo da talidomida por gestantes e o aparecimento das malformações congênitas. Embora tenham acontecido outras tragédias induzidas pelo uso de medicamentos antes e depois dessa, nenhuma delas atingiu tantas vidas nem teve tamanho impacto sobre os organismos reguladores⁵.

Em um informe recente da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente cita-se a necessidade de desenvolver diferentes tipos de investigação para melhorar a segurança do paciente com o objetivo de compreender os seguintes aspectos:

- determinar a magnitude do dano e o número e tipos de eventos adversos que prejudicam os pacientes;
- entender as causas fundamentais dos danos ocasionados aos pacientes;
- identificar soluções para alcançar uma atenção sanitária mais segura; e
- avaliar o impacto das soluções em situações da vida real⁶.

Neste sentido, a estratégia de desenvolvimento e fortalecimento da função de investigação em farmacoepidemiologia de campo pelos organismos de vigilância sanitária tem muito a contribuir para o alcance desse objetivo.

No Brasil, as atividades de farmacovigilância realizadas por autoridades de saúde compõem o escopo de atuação das vigilâncias sanitárias nos níveis municipal, estadual e federal, sendo que as competências de cada nível apresentam especificidades variáveis. Esse tipo de vigilância tem ampliado as ações clássicas de vigilância sanitária como educação, controle, regulamentação e fiscalização/inspeção para incluir ações de notificação, investigação de casos, monitoramento e divulgação de informações, características da vigilância epidemiológica no nosso país.

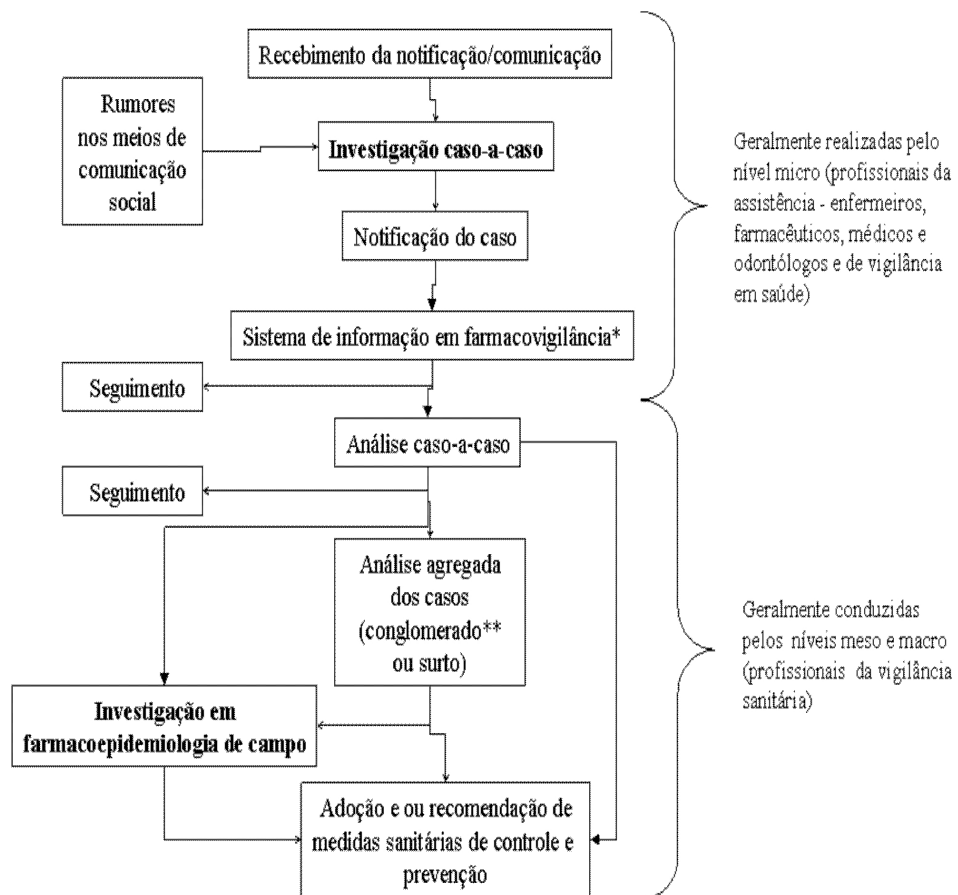
São poucas as investigações de campo

realizadas no país que tiveram medicamentos como objeto de estudo. No entanto, essas investigações revelaram-se como de grande impacto tanto na saúde pública quanto no aprimoramento das ações de vigilância sanitária no país. Os objetivos dessas investigações envolvem, geralmente, a confirmação ou o descarte do evento notificado (conglomerado ou surto), a descrição do evento por pessoa, tempo e lugar, a determinação da existência de outros possíveis fatores associados, a identificação do agente implicado e a proposição de medidas de controle e prevenção⁷⁻¹³. Além disso, essas investigações objetivam também não apenas buscar explicações para o problema, mas alterar as condições do risco sanitário encontrado¹³.

O objetivo deste artigo é propor e descrever a investigação em farmacoepidemiologia de campo como função primordial de farmacovigilância a ser conduzida pelas vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e ou federal frente à notificação, comunicação e/ou rumores nos meios de comunicação social de casos de EAM.

Investigação de EAM

Um aumento de casos inesperados de EAM é o principal fator para o desencadeamento de uma investigação em farmacoepidemiologia de campo, embora não haja regra definindo o número de casos necessários para a realização da mesma. No entanto, a decisão de investigar pode ser influenciada por outros fatores como limitações de recursos financeiros e humanos qualificados, pressão política local, regional ou nacional e interesses científicos e de saúde pública, como magnitude e gravidade do EAM¹⁴. A Figura 1 apresenta um fluxo para o estabelecimento da investigação em farmacoepidemiologia de campo, tendo como critério o aumento de casos inesperados de EAM e destaca a investigação caso-a-caso como uma função fundamental de farmacovigilância que antecede a investigação em farmacoepidemiologia de campo.



* **Sistema de informação em farmacovigilância** - conjunto de dados, procedimentos e atores articulados entre si por tecnologias de informação, com a finalidade de aperfeiçoar a concretização dos objetivos propostos para a farmacovigilância de uma determinada instituição¹⁵.

****Conglomerado** - é a agregação rara, real ou aparente, de eventos de saúde que estão agrupados no tempo e/ou no espaço²².

***Pharmacovigilance Information System** - set of data, procedures and players interlinked by information technologies, to improve reaching the objectives proposed for the pharmacovigilance of a specific institution¹⁵.

** **Cluster** - a rare, real or apparent aggregation of health events grouped in time and/or space²².

Figura 1 – Fluxo para o estabelecimento de investigação em farmacoe epidemiologia de campo
Figure 1 - Flow Chart for the establishment of Investigation in field pharmacoepidemiology

Investigação caso-a-caso

A investigação caso-a-caso tem a finalidade, entre outras, de melhorar a qualidade das notificações de casos a serem registradas em um sistema de informação. A melhoria é tanto em termos de confiabilidade dos dados quanto do preenchimento de todas as variáveis que compõem a ficha de notificação. Essa investigação deve ser conduzida, preferencialmente, por entidades que compõem a vigilância sentinela (hospitais, farmácias e profissionais da saúde) e/ou por profissionais da vigilância sanitária local, por exemplo. Esse tipo de

investigação de rápida execução deve ser realizado toda vez que se recebe uma notificação/comunicação de suspeita de EAM ou devido a rumores noticiados nos meios de comunicação social. Além disso, a forma criteriosa na sua execução pode orientar com mais precisão e confiança a necessidade de novas ações a serem adotadas pelo sistema de farmacovigilância, como a investigação em farmacoe epidemiologia de campo¹⁶.

Investigação em farmacoe epidemiologia de campo

A farmacoe epidemiologia de campo pode

ser definida como investigação realizada na comunidade ou em unidades de saúde em resposta especialmente a problemas emergenciais em saúde pública relacionados com medicamentos e que se utiliza principalmente dos métodos da farmacoepidemiologia para dar respostas às ações de farmacovigilância. Cabe lembrar que a farmacoepidemiologia é definida como a aplicação do método epidemiológico em estudos sobre o uso clínico de medicamentos nas populações¹⁷.

Os achados da investigação em farmacoepidemiologia de campo podem sugerir uma relação causal comum entre os casos, complementar a notificação, possibilitar a descoberta de novos casos, produzir informações científicas e, conseqüentemente, subsidiar com novas evidências a tomada de decisão em vigilância sanitária^{3,14,18,19}. Neste artigo, faremos uso do termo “surto” para nos referirmos a uma emergência em farmacoepidemiologia, ou seja, um aumento inesperado ou em taxas não esperadas de casos de EAM ocorridos em área geográfica delimitada ou unidades de saúde, em período de tempo estabelecido. Originalmente, o termo “surto”, utilizado na vigilância epidemiológica, caracteriza um aumento inesperado na incidência de uma doença em espaço e tempo delimitados.

A identificação de um surto deve ser comunicada oportunamente às diferentes esferas que compõem o sistema de farmacovigilância, e a investigação em farmacoepidemiologia deve ser iniciada imediatamente após a notificação, com a finalidade de obter dados mais precisos para a análise do agravo. Por ser uma função de fundamental importância para a farmacovigilância, faz-se necessária a capacitação de profissionais em programas de (farmaco) epidemiologia de campo, a exemplo do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde (EPISUS)²⁰.

Embora a investigação em farmacoepidemiologia de campo possua semelhanças com a pesquisa em farmacoepidemiologia, distingue-se desta principalmente por três

diferenças, descritas a seguir^{18,21}:

- a investigação inicia-se, com frequência, sem hipótese clara, requerendo o uso de estudos descritivos para a formulação de hipóteses que, posteriormente, poderão ser testadas por meio de estudos analíticos, como estudos de coorte retrospectiva ou de caso-controle;
- a investigação é demandada imediatamente a partir de problemas identificados na rotina das autoridades sanitárias ou dos profissionais de serviços de saúde, sendo que a gravidade do evento representa um fator que condiciona a urgência no curso da investigação e na implantação de medidas de controle; e
- na maioria das vezes, devido à necessidade urgente de se dispor de informações complementares para que possam ser instituídas medidas de controle, a investigação para ser realizada não é precedida da elaboração de projeto de pesquisa aprovado em comitês de ética em pesquisas, como verificado nos estudos de cunho acadêmico.

Como forma de nortear a investigação em farmacoepidemiologia de campo é listado, com algumas variações, um roteiro com doze passos^{4,14,16,18,19,21-23}, a saber:

1. Preparar-se para o trabalho de campo;
2. Formar uma equipe de investigação “in loco”;
3. Estabelecer a existência do surto;
4. Verificar o diagnóstico do evento notificado;
5. Estabelecer a definição de casos e a busca intensiva de casos;
6. Tabular os dados segundo tempo, lugar e pessoa;
7. Implantar e avaliar as medidas de controle;
8. Formular hipóteses preliminares;
9. Realizar uma investigação ambiental: caracterização do medicamento suspeito e investigação de rastreabilidade;
10. Providenciar a coleta de amostras para laboratório;
11. Testar as hipóteses definidas; e
12. Comunicar os achados.

A execução desses passos não pressupõe um modelo hierárquico e rígido, pois, dependendo da situação, alguns deles podem ser realizados antes que outros ou até mesmo de forma simultânea. Ademais, nem todos esses passos são necessariamente passíveis de serem desenvolvidos em uma investigação e os mesmos podem se repetir na medida em que se recebe novas informações^{4,14,16,17,19,21-23}.

PASSO 1. Preparar-se para o trabalho de campo

Este passo constitui uma atividade fundamental para iniciar o trabalho de investigação e os profissionais designados para a mesma devem atentar para os seguintes aspectos^{22,23}:

- **Administrativos**

As questões a serem abordadas nesse aspecto envolvem as seguintes decisões:

- ✓ Definir a pertinência de investigar o problema, pois os recursos destinados a essa investigação poderão comprometer a oportunidade de investigar outros assuntos de maior relevância em termos de saúde pública;
- ✓ acertar, junto aos superiores, os papéis dos profissionais no processo de investigação, principalmente o líder da equipe e o segundo investigador;
- ✓ gerenciar o deslocamento da equipe de investigação para o local de ocorrência do agravo (emissão de passagens, definição de diárias e local de estadia); e
- ✓ estabelecer uma comunicação com as autoridades locais para, entre outros aspectos, providenciar a realização de uma reunião inicial com diferentes atores do sistema de saúde para a definição de várias ações necessárias à investigação, entre elas, o interlocutor com os meios de comunicação social.

- **Investigativos**

Após a definição e pactuação da necessidade de investigação do problema, a equipe deverá desenvolver pelo menos as seguintes atividades pré-campo:

- ✓ buscar informações acerca do problema como forma de prever itens que compõem o suporte logístico da investigação;
- ✓ revisar a literatura sobre aspectos clínicos e (farmaco) epidemiológicos do evento a investigar, bem como investigações realizadas de eventos similares.
- ✓ pesquisar sobre a existência de protocolos clínicos e de gerenciamento do risco;
- ✓ preparar uma minuta de protocolo da investigação que deverá ser apresentada na reunião inicial pelo líder da equipe a todos os envolvidos direta ou indiretamente com o evento, de modo que fique claro o objetivo da investigação, particularmente para os integrantes que comporão a equipe “in loco”; e
- ✓ reunir informações preliminares como especificação da área onde será realizada a investigação, incluindo a descrição da infra-estrutura do sistema de saúde e o número de casos acometidos, entre outros dados pertinentes.

- **Logísticos**

Para esse aspecto, os profissionais deverão reunir ou prever materiais e equipamentos necessários para a investigação de campo, lembrando que cada investigação é única e, por isso, os itens que irão compor o suporte logístico variam de acordo com o evento e o local a ser estudado. Como exemplos, contar com:

- ✓ equipamentos de proteção individual (luvas de látex, máscaras cirúrgicas e protetores oculares);
- ✓ medicamentos e insumos para atendimento de primeiros socorros;
- ✓ materiais e equipamentos para o transporte adequado de amostras clínicas ou de medicamentos;
- ✓ meios de transporte para o deslocamento da equipe; e
- ✓ equipamentos eletrônicos como computador, telefone e GPS (Sistema de Posicionamento Global).

Alguns itens não previstos poderão ser adquiridos junto aos laboratórios de saúde pública ou em departamentos das Secreta-

rias Estaduais e Municipais de Saúde, bem como em unidades de saúde.

PASSO 2. Formar uma equipe de investigação “in loco”

Deve-se formar uma equipe multidisciplinar que inclua representantes das diferentes vigilâncias em saúde, bem como dos níveis de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, o tamanho e a composição da equipe podem variar, dependendo da magnitude e complexidade do evento²³. A equipe deverá contar com um líder, de preferência com experiência em investigação de campo e em (farmaco) epidemiologia, que irá reunir os integrantes, apresentar as informações até então disponíveis, esboçar um plano de investigação e estabelecer a necessidade de ação conjunta com outras entidades parceiras¹⁴. A condução da equipe é um fator crítico para o sucesso da investigação, e o líder deverá designar função e responsabilidade aos membros da equipe.

PASSO 3. Estabelecer a existência do surto

Para a confirmação de um surto de enfermidades infecciosas é necessário verificar o número de casos observados e comparar com aqueles usualmente encontrados na população de estudo para um mesmo período. Em surtos de EAM, essa comparação em geral não se faz necessária, uma vez que esses eventos não apresentam um comportamento sazonal. Assim, para estabelecer a existência do surto deve-se determinar o número real de casos. Para isso, é preciso esgotar as fontes de informações do sistema de farmacovigilância, como sistemas de informação, consulta a hospitais sentinela e centros de informações de assistência toxicológicas, entre outras estratégias que tenham informação processada. Não contando com esse tipo de informação, devem ser verificados os registros médicos (prontuários, fichas de atendimento) e laboratoriais das unidades de saúde. Pode-se, ainda, realizar entrevistas abertas com informantes-chaves, como profissionais da saúde que prestaram algum

tipo de atendimento aos pacientes. Assim, desenvolvidas essas estratégias de busca, pode-se estabelecer a existência de surto de importância farmacoepidemiológica com os casos identificados. Ressalta-se que algumas dessas estratégias poderão ser revisitadas em outro momento da investigação (Passo 5).

PASSO 4. Verificar o diagnóstico do evento notificado

O diagnóstico do EAM deve ser examinado com precaução e fundamentado em evidências clínico-(farmaco) epidemiológicas e ambientais, pois o objetivo desse passo é garantir que o problema foi diagnosticado corretamente e, assim, dar prosseguimento à investigação. Neste sentido, é conveniente identificar informações relevantes, tais como vínculo comum entre os casos, sinais e sintomas clínicos semelhantes, e parâmetros laboratoriais com resultados similares. Essas informações credenciam a equipe a dar seguimento à investigação do problema sem o conhecimento definitivo do agente implicado¹⁴. No entanto, se os casos parecerem não estar relacionados e também não apresentarem exposição comum, pode-se deduzir não se tratar de conglomerado ou surto.

Até este passo, os investigadores estão à procura de elementos que justificarão a continuidade ou não da investigação de forma sistemática e com um rigor metodológico a ser seguido.

PASSO 5. Estabelecer a definição de caso e a busca intensiva de casos

Esse passo é essencial para o sucesso da investigação, pois a identificação dos casos deve considerar o enquadramento de pacientes em uma dada definição de caso. Essa definição, imprescindível para qualquer investigação em farmacoepidemiologia de campo, permitirá fazer uma discriminação dos casos que pertencerão ao surto daqueles que não o são. A definição de caso, em algumas situações, é complexa, particularmente se o evento notificado for novo e as manifestações clínicas não forem

conhecidas⁴. Ademais, deve-se estar atento para que, na definição de caso, não seja incluída uma exposição ou fator de risco que se deseje testar em um futuro estudo farmacoepidemiológico analítico, lembrando que a definição de caso é única para cada situação e deverá incluir características básicas, ou seja: pessoa, lugar e tempo¹⁴.

Para a elaboração da definição de caso, deve-se considerar os seguintes critérios^{19,23}:

- clínico – sintomas e sinais mais frequentes manifestados pelos pacientes;
- (farmaco) epidemiológico – o início do evento no tempo, em determinado local, as características dos indivíduos acometidos e exposição do caso a alguma fonte suspeita. Neste último caso, não se faz necessário realizar estudos analíticos; e
- laboratorial – refere-se à evidência do agravo e inclui amostras clínicas e de produtos.

Os mesmos critérios citados anteriormente também são usados para especificar as categorias de casos, que podem variar segundo a situação farmacoepidemiológica específica de cada agravo, a saber²³:

- Suspeito: caracteriza-se por incluir os critérios clínicos e (farmaco) epidemiológicos relacionados com o agravo. De todas as categorias de casos, a de suspeito é uma definição mais sensível, geralmente, utilizada no início da investigação;
- Provável: caracteriza-se por incluir critérios clínicos e (farmaco) epidemiológicos mais específicos, podendo ainda apresentar informações sobre dados laboratoriais ou até mesmo de tratamento farmacológico;
- Confirmado: a principal característica é a inclusão de parâmetros laboratoriais para caso suspeito ou provável; e
- Descartado: indivíduos que, embora enfermos, não satisfazem os critérios clínicos ou laboratoriais dos casos sob investigação.

Uma vez estabelecida a definição de caso, inicia-se a realização da busca inten-

siva dos mesmos com o propósito de determinar a verdadeira magnitude do surto. Essa busca deve ocorrer em todos os lugares que tenham tido alguma relação com o surto investigado¹⁴. Para isso, faz-se necessária a elaboração de questionário e ou formulário contendo variáveis importantes que consigam a captação sistemática dos dados, para posterior análise e formulação de hipóteses. As variáveis devem incluir características demográficas, socioeconômicas, clínicas e fatores de risco.

A estratégia de busca intensiva de casos pode ser de dois tipos: “ativa” e “passiva”. Uma forma ativa requer a solicitação aos centros de saúde e laboratórios que notifiquem à equipe de investigação os casos adicionais que atendam a definição de caso. Um exemplo de busca passiva, menos agressiva e dispendiosa, é examinar a base de dados da vigilância regional ou local para identificar casos notificados¹⁴. Salienta-se que a busca intensiva de casos é essencial, pois os casos que até então foram notificados podem representar apenas uma pequena fração (ponta do iceberg) do número total de casos relacionados com o surto de EAM¹⁴.

PASSO 6. Tabular os dados segundo tempo, lugar e pessoa

Uma vez constatada a existência do surto, pode-se iniciar a caracterização do mesmo por tempo, lugar e pessoa (farmacoepidemiologia descritiva) e de acordo com as diferentes definições de caso utilizadas na investigação. Esse passo é importante para a formulação de hipóteses e deverá ser organizado de tal maneira que permita responder as perguntas apresentadas no Quadro 1^{19,21}.

Salienta-se a importância de se recorrer à elaboração de elementos gráficos, como curva epidêmica e mapas. O primeiro ajuda na caracterização de como os casos estão distribuídos no tempo, segundo a data do início dos sintomas, bem como a maneira como o agravo se propaga e sua amplitude. O período pré-surto deve ser sempre incluído na curva epidêmica como

Caracterização descritiva do surto	Perguntas	Representação gráfica
Tempo	1. Qual é o período exato do surto?	Curva epidêmica
	2. Qual o período provável da exposição?	
	3. Existe ainda um incremento de casos?	
	4. O surto se deve a uma fonte comum, propagada ou ambas?	
	5. Qual é a sequência no tempo para o aparecimento dos achados clínicos?	
Lugar	1. Qual é a distribuição geográfica mais significativa dos casos (lugar de residência, hospital, escola ou outro lugar)?	Mapas
	2. Há casos novos em outras áreas?	
	3. Quais são as taxas de ataque* por local de exposição?	
Pessoas	1. Quais são as taxas de ataque específicas por idade e sexo?	Tabelas e gráficos
	2. Quais são os grupos, segundo idade e sexo, que apresentaram maior e menor risco de adoecer?	
	3. Quais são as características que distinguem os casos da população geral?	
	4. Quais fatores podem ter contribuído para a ocorrência dos casos?	

* Medida de frequência do agravo, expresso em porcentagem, que estabelece a proporção de pessoas expostas que adoeceram.

*Frequency measure of a condition, expressed in percentage, which establishes the proportion of individuals who were exposed and became sick.

forma de ilustrar o número basal de casos¹⁴. Já os mapas, que identificam os casos por lugar de exposição, ajudam a evidenciar locais onde as pessoas têm maior risco de adoecimento. Além disso, a caracterização dos casos pode dar pistas sobre as pessoas mais susceptíveis de adoecimento. Tais características são: idade, sexo, grupo étnico, lugar de residência, profissão, estado civil, situação econômica, co-morbidade e uso de medicamentos, entre outras¹⁴.

PASSO 7. Implantar e avaliar as medidas de controle

As medidas de controle têm por objetivo reduzir oportunamente o aparecimento de casos adicionais e óbitos. Nesse sentido, na maioria das vezes, a implantação dessas medidas pode anteceder o início da investigação farmacoepidemiológica de campo. Supondo um melhor cenário, a adoção das medidas de controle seria feita de acordo com os resultados da investigação farmacoepidemiológica. No entanto, esse enfoque,

inadmissível a partir de uma perspectiva de saúde pública, pode comprometer a prevenção de casos adicionais e óbitos⁴. Por outro lado, uma ação precipitada, como o fechamento de um laboratório farmacêutico, também pode ter efeitos negativos, incluindo implicações econômicas e legais para o dono e empregados do estabelecimento. Assim, o equilíbrio da responsabilidade na prevenção de novos casos com a necessidade de proteger a credibilidade e reputação de uma instituição é o grande desafio desse passo da investigação¹⁴.

Entre as medidas de controle que podem ser adotadas em surtos de EAM estão:

- suspensão do uso do medicamento suspeito pelos pacientes; e
- interdição cautelar de lotes do medicamento.

Tais medidas, com base no princípio da precaução, têm o propósito de cessar a exposição da população a riscos, até que seja concluída a investigação²⁴.

Antes de estabelecer a estratégia de controle, é necessário conhecer o curso do surto, se os casos estão aumentando ou se o surto já foi controlado. A partir dessa informação, o objetivo da investigação deve ser definido. A resposta a essa questão condicionará o objetivo da investigação. Assim, na primeira situação o objetivo será prevenir casos novos com prioridade para a adoção de medidas de controle. Caso o surto esteja controlado, o objetivo passa a ser prevenir eventos semelhantes no futuro; portanto, a investigação deverá centralizar seus esforços principalmente em identificar os fatores de risco que contribuíram para a ocorrência do evento²¹. Geralmente, na segunda situação descrita anteriormente, pode-se ainda realizar um estudo de avaliação econômica do tipo custo-efetividade ou custo-benefício das medidas de controle adotadas. Esse estudo pode ser visto como um complemento da informação (farmaco) epidemiológica e também como um instrumento para dar credibilidade à atuação dos profissionais da vigilância sanitária local.

PASSO 8. Formular hipóteses preliminares

Uma investigação em farmacoepidemiologia de campo inicia-se, em geral, sem hipótese clara e com suposições de conjecturas sobre como as pessoas adoeceram. A análise das características de tempo, lugar, pessoa e de resultados laboratoriais dos casos possibilita a formulação de hipóteses mais consistentes e precisas, que posteriormente poderão ser testadas por meio de estudos analíticos^{14,21}. Estes dados foram coletados, em geral, por meio de entrevistas com os casos/familiares utilizando-se questionário padronizado.

Quando as evidências (farmaco) epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e ambientais são suficientes para apoiar as hipóteses, torna-se desnecessário o seu teste formal, pois os fatos estabelecidos são suficientes. Entretanto, quando as circunstâncias são menos evidentes, deve-se lançar mão da farmacoepidemiologia analítica, cuja característica principal é a utilização de um

grupo de comparação. Chama a atenção que a formulação de hipóteses é um passo crítico em uma investigação de campo. Além disso, é um processo criativo que requer a realização de um balanço entre manter uma atitude aberta (por que não!) e seguir pistas científicas válidas com o objetivo de minimizar o uso de escassos recursos financeiros e humanos¹⁴.

PASSO 9. Realizar uma investigação ambiental: caracterização do medicamento suspeito e investigação de rastreabilidade

Um dado importante em investigação de EAM é a identificação do medicamento suspeito. Devem ser coletados dados sobre número do lote, data de fabricação e vencimento, empresa produtora, aspecto físico do produto e resultado dos procedimentos de controle de qualidade. Outro aspecto fundamental é fazer uma revisão dos aspectos operativos relacionados com o medicamento suspeito, incluindo avaliação de armazenamento, manipulação do produto, uso de diluente, técnica de administração e posologia.

Outro ponto importante na investigação ambiental é a investigação da rastreabilidade do produto, que pode ser definida como o processo utilizado para determinar onde ocorreram problemas na cadeia de produção, distribuição e comercialização do medicamento implicado no surto¹⁴.

A investigação da rastreabilidade começa com informações dos casos e se estende de forma retrospectiva. Todos os pontos da produção, distribuição, comercialização e uso do medicamento devem ser considerados. Durante a investigação podem ser necessárias visitas aos diferentes lugares por onde passou o medicamento. Como esse tipo de atividade toma muito tempo da equipe, deve-se assegurar que o medicamento em questão está efetivamente implicado com o surto. Em geral, as fontes de informações para essa parte da investigação são: informação do produto, entrevistas com empregados e gerentes, procedimentos escritos, observações e medições diretas, e

provas de laboratório para o medicamento¹⁴. Inspeção investigativa – expressão muito utilizada pelos profissionais de vigilância sanitária que atuam na área de inspeção sanitária – é outro nome dado à investigação ambiental²⁴.

PASSO 10. Providenciar a coleta de amostras para laboratório

Amostras clínicas (sangue, urina, saliva etc.) e do produto suspeito devem ser coletadas o mais rápido possível para análise laboratorial. Esses resultados podem confirmar os achados (farmaco) epidemiológicos da investigação. Se o surto estiver em curso no momento da investigação, os resultados da própria investigação poderão conduzir à coleta das amostras a serem enviadas ao laboratório¹⁴. Ressalta-se que devido à demora na obtenção dos resultados laboratoriais, esse passo torna-se crítico na conclusão final de qualquer investigação em farmacoepidemiologia de campo.

Nas amostras clínicas pode-se proceder a provas bioquímicas, toxicológicas e de farmacocinética. Em relação às amostras de produtos, podem ser realizadas análises farmacopéicas e de identificação de outras substâncias químicas. O ideal é que a coleta de amostras de produtos siga o rito para uma análise fiscal, cujos resultados poderão fortalecer os achados (farmaco) epidemiológicos. Sempre que o resultado de uma análise fiscal for condenatório será imprescindível a investigação das causas do desvio de qualidade do medicamento²⁴.

Não encontrar o agente causal em uma amostra ambiental não descarta de maneira conclusiva uma fonte como causa do problema, pois, em parte, a amostra coletada e examinada pode não representar a fonte do surto, as técnicas laboratoriais podem ser pouco sensíveis, e na lista de produtos pesquisada pode não constar a real substância responsável pelo evento^{14,19}.

Vale ressaltar que a combinação das informações de estudos farmacoepidemiológicos, ambiental e laboratorial ajuda a complementar o quadro do surto de EAM¹⁴.

PASSO 11. Testar as hipóteses definidas

Neste passo, um estudo farmacoepidemiológico analítico deve ser realizado para provar as hipóteses estabelecidas. Para isso, deve-se recorrer aos estudos de caso-controle ou coorte retrospectiva. O objetivo desses estudos é avaliar a relação entre uma exposição e o evento notificado e, desse modo, estabelecer uma força de associação. Outros critérios de causalidade estabelecidos por Bradford Hill devem ser considerados, como plausibilidade biológica, efeito dose-resposta (maior exposição, maior risco para o adoecimento) e relação temporal (intervalo entre a exposição e o aparecimento do evento)⁴. Devem ser formuladas hipóteses adicionais nos casos em que o estudo farmacoepidemiológico analítico não tiver encontrado nenhum fator de risco associado entre a exposição testada e o evento estudado. Algumas possíveis explicações para isso são:

- exposição pretensamente causal não se encontra entre aquelas testadas;
- número pequeno de casos que influencia no poder estatístico do estudo;
- informação inexata disponibilizada pelos entrevistados devido à falta de conhecimento, memória deficiente, entre outras razões; e
- erros de classificação da exposição⁴.

PASSO 12. Comunicar os achados

Terminado o trabalho de campo, é essencial informar os achados da investigação às autoridades de saúde, à empresa produtora, ao público (incluindo os notificadores do problema) e aos meios de comunicação social. Inicialmente deve-se elaborar um relatório com dados preliminares, que deve ser apresentado também verbalmente às autoridades locais de saúde na saída da equipe do campo. A elaboração de informes e notas técnicas poderá ser necessária durante a permanência da equipe no campo.

Após um prazo máximo pactuado da chegada da equipe do campo, um relatório final deve ser preparado com a inclusão das análises complementares, divulgado para as autoridades sanitárias. Além disso,

a publicação de um resumo ampliado da investigação na forma de boletim eletrônico pode ser uma estratégia importante de retroalimentação para o sistema de farmacovigilância do país e para os meios de comunicação social⁷⁻¹³. Outro ponto importante é registrar no sistema de informação em farmacovigilância as principais conclusões da investigação.

Exemplos de investigação em farmacoepidemiologia de campo no Brasil

Ainda são poucas as investigações de campo realizadas no país cujo objeto de estudo foi o medicamento. O Quadro 2 apresenta uma caracterização geral de sete investigações em farmacoepidemiologia de campo⁷⁻¹³.

Embora tenha ocorrido, em geral, a participação da vigilância sanitária nessas investigações, apenas a investigação do surto de intoxicação exógena com óbitos por ingestão de medicamento manipulado, ocorrido no estado do Paraná (Brasil), foi conduzida por representantes da vigilância sanitária, em parceria com a vigilância epidemiológica local.

A principal razão para a existência de poucas investigações de campo realizadas pode estar relacionada ao surgimento dessa prática e, conseqüentemente, ao acúmulo de experiência voltado para a investigação de surtos de doenças. Outra possibilidade é a separação do escopo de atuação das vigilâncias sanitária e epidemiológica no país²⁵, onde a primeira carece de pessoal qualificado para a realização de investigação em farmacoepidemiologia de campo. Além disso, as ações que há muito tempo caracterizam a atuação da vigilância sanitária no país são, principalmente, o controle, a regulamentação, a apreensão, a interdição, o poder de polícia, a fiscalização e a inspeção sanitária. As ações de notificação, investigação de casos, monitoramento e divulgação de informações caracterizavam, até então, a vigilância epidemiológica no nosso país.

Considerações finais

Devido à importância de intervir, de forma oportuna, nos riscos associados aos medicamentos, faz-se necessário e inadiável a incorporação da investigação em farmacoepidemiologia de campo como uma função obrigatória de qualquer sistema de farmacovigilância. Os resultados obtidos nessas investigações podem oferecer subsídios para a elaboração e/ou o aprimoramento de legislação específica, interdição e/ou apreensão de medicamentos, cancelamento do registro, restrição de uso e melhorias nos roteiros de inspeção das vigilâncias sanitárias. Outro aspecto importante a ser mencionado é que os resultados dessas investigações têm também subsidiado ações judiciais no país.

Apesar da investigação em farmacoepidemiologia de campo constituir importante instrumento para o aperfeiçoamento das ações de farmacovigilância, visando a melhoria da segurança de pacientes, observam-se algumas limitações nessa prática, a saber:

- em geral, não é possível utilizar protocolos de pesquisa bem planejados;
- é frequente a utilização de diferentes fontes em que a integralidade e precisão das informações variam, assim como o propósito com que foram originalmente registradas; e
- diferentemente dos estudos planejados, em que o tamanho da amostra é adequadamente estabelecido, o número de casos nessas investigações é geralmente pequeno, o que, sob diversos aspectos, dificulta a análise dos dados²¹.

Finalmente, a investigação em farmacoepidemiologia de campo é um estudo organizado, rápido e apropriado que pode incluir, além dos estudos farmacoepidemiológicos, explorações clínicas e farmacoterapêuticas, investigações ambientais e laboratoriais, estudos de conhecimentos, atitudes e práticas, e estudos de custo-enfermidade/agravo e de custo-efetividade de medidas sanitárias adotadas para o controle e pre-

Quadro 2 – Caracterização geral de investigações em farmacoepidemiologia de campo realizadas no país

Panel 2 - General characterization of investigation in field pharmacoepidemiology in Brazil

Investigação (local, ano)	Objetivos	Estudos fármaco-epidemiológicos realizados	Total de casos (óbitos)	Manifestações clínicas
Reações adversas graves associadas com o uso de Antimoniato de Meglumina (AM) contaminado com arsênio e chumbo (Teresina e Paraná, 2000)	<ul style="list-style-type: none"> Investigar a associação entre uso de AM e o desenvolvimento de nódulos e abscessos Avaliar a associação desta medicação com o desenvolvimento de reações adversas sistêmicas 	Dois estudos de coorte retrospectiva	46 * (0)	Formação de nódulos e abscessos e reações sistêmicas graves
Reações adversas (RAs) depois da administração do Sacarato de Hdróxido de Ferro III endovenoso em unidades de hemodiálise, Resultados preliminares (Fortaleza, 2002)	<ul style="list-style-type: none"> Caracterizar as RAs por tempo, lugar e pessoa Identificar a(s) causa(s) das RAs e/ou determinar a existência de contaminante(s) - bactéria, endotoxina ou resíduos - responsável pelas RAs Recomendar medidas de prevenção e controle 	Coorte retrospectiva	14 (0)	Rubor facial, hiperemia de esclera, sensação de calor súbito
Reações adversas após a administração endovenosa de soluções parentais contaminadas com endotoxina (Pernambuco, 2002)	<ul style="list-style-type: none"> Descrever o surto por tempo, pessoa e lugar Identificar a(s) fonte(s) causadoras de reações adversas Identificar o(s) agente(s) etiológico(s) e/ou toxina(s) associado(s) com reações adversas Recomendar e adotar medidas de prevenção e controle 	Estudo descritivo e Caso-controle	27 (5)	Sangramento anormal, tremor, calafrio
Investigação de surto de intoxicação pelo bário (Goias, 2003)	<ul style="list-style-type: none"> Descrever o surto por tempo, pessoa e lugar Identificar possíveis fatores de risco Recomendar medidas de prevenção e controle 	Coorte retrospectiva	44 (9)	Náusea, dor abdominal, diarreia, vômito, cefaléia, tontura, dispnéia, agitação e arritmia
Investigação de eventos adversos após administração de vacina tríplice viral (VTV) durante a campanha de seguimento contra sarampo em 2004 (Paraná e Santa Catarina, 2004)	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar a magnitude do evento Realizar o estudo epidemiológico (tempo, lugar e pessoa) dos casos Avaliar as características individuais associadas ao risco de eventos adversos de reações de hipersensibilidade em crianças vacinadas com a VTV do laboratório Chiron Avaliar, laboratorialmente, os componentes da vacina implicados na reação de hipersensibilidade Propor medidas de prevenção e controle 	Caso-controle não pareado	49 (0)	Manchas avermelhadas urticariformes e exantemáticas, hiperemia ocular, edema de face, prurido/coceira e febre
Investigação de eventos adversos à imunoglobulina humana intravenosa total (Minas Gerais, 2006)	<ul style="list-style-type: none"> Descrever a ocorrência dos eventos adversos após infusão de imunoglobulina, por pessoa, tempo e lugar Identificar os possíveis fatores associados aos eventos adversos após infusão de imunoglobulina Propor medidas de prevenção e controle 	Estudo descritivo de série de casos	16 (0)	Edema de laringe, dispnéia, taquicardia, tosse, tremores, rouquidão, cianose, vômito e calafrios
Surto de intoxicação exógena com óbitos por ingestão de medicamento manipulado. (Paraná, 2008)	<ul style="list-style-type: none"> Confirmar a existência do surto Descrever o evento por pessoa, tempo e lugar Descrever os eventos adversos, o produto sob suspeita e o processo de rastreamento da matéria-prima Identificar o possível agente químico implicado Propor medidas de controle e prevenção 	Estudo exploratório e descritivo de série de casos	10 (2)	Edema de membros inferiores, mal-estar geral, hipotensão, sede intensa/boca seca e vômito

* Total de casos em Teresina. O boletim não deixa claro o total de pacientes acometidos pelo evento no Paraná.

*Total number of cases in Teresina. The bulletin is not clear on the total number of patients affected by the event in the state of Paraná

venção do evento. Ressalta-se que promover a investigação de campo em vigilância sanitária é devolver a esta área da saúde pública o significado essencial de sua denominação, não raro esquecida, de “vigilância”. Ao mesmo tempo, esta natureza de investigação reapropria o significado mais ortodoxo de

“inteligência” para a vigilância¹³. Para isso, o principal desafio na concretização dessa prática é investir em um processo de capacitação de técnicos de vigilância sanitária para melhorar a capacidade de resposta frente aos EAM.

Referências

1. World Health Organization (WHO). *The Importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of medical products*. Geneva: WHO; 2002.
2. 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. Diário Oficial da União 2009; 11 de fevereiro*.
3. Braga UJ, Werneck GL. Vigilância Epidemiológica. In: Medronho RA et al. *Epidemiologia*. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p.103-121.
4. Reingold, A. Outbreak investigations - a perspective. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(1): 21-7.
5. Oliveira MA, Bermudez JAZ, Souza ACM. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cad Saúde Pública* 1999; 15(1): 99-112.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente. *La investigación en seguridad del paciente*. Geneva: OMS; 2008. 12p.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Reações adversas graves associadas com o uso de Antimoniato de Meglumina contaminado com arsênio e chumbo. *Boletim eletrônico epidemiológico* 2001; ano 1(1): 1-2.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Reações adversas após a administração endovenosa de soluções parentais contaminadas com endotoxina, Pernambuco, 2002. *Boletim eletrônico epidemiológico* 2002; ano 2(7): 1-4.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Investigação de surto de intoxicação pelo bário, Goiás - junho de 2003. *Boletim eletrônico epidemiológico* 2003; ano 3(3): 1-4.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Reações adversas depois da administração do Sacarato de Hdróxido de Ferro III endovenoso em unidades de hemodiálise, Fortaleza-CE, 2002 - Resultados preliminares. *Boletim eletrônico epidemiológico* 2003; ano 3(3): 1-3.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Investigação de eventos adversos após administração de vacina tríplice viral durante a campanha de seguimento contra sarampo em 2004. *Boletim eletrônico epidemiológico* 2005; ano 5(4): 1-5.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Investigação de eventos adversos à imunoglobulina humana intravenosa total no estado de Minas Gerais, Brasil. *Boletim eletrônico epidemiológico* 2007; ano 7(3): 1-5.
13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Surto de intoxicação exógena com óbitos por ingestão de medicamento manipulado. Paraná, setembro a outubro de 2008. *Boletim eletrônico de investigação em vigilância sanitária* 2009; ano 1(1): 1-5.
14. North Carolina Center for Public Health Preparedness. The North Carolina Institute for Public Health. *FOCUS on Field Epidemiology*. Volumen 1, 2 y 3. Disponível em http://nccphp.sph.unc.edu/focus/index_esp.htm. [Acessado em 12 de agosto de 2010]
15. Portugal. Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento (INFARMED). *Farmacovigilância em Portugal*. Lisboa: INFARMED; 2003: 451-69.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 37-64.
17. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed, Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2000.
18. Gregg M. *Field Epidemiology*, 3rd. New York: Oxford University Press; 2008: p. 81-96.
19. Curso de Brote de Enfermidades Ambientales y Ocupacionales. *Cómo investigar una epidemia o brote de una enfermedad*. p. 38-47. Disponível em: http://www.udg.mx/influenza/sites/default/files/como_investigar_una_epidemia.pdf. [Acessado em 12 de agosto de 2010]
20. Carmo EH, Penna G, Oliveira WK. Emergências de saúde pública: conceito, caracterização, preparação e resposta. *Estudos Avançados* 2008; 22(64): 19-32.
21. Waldman EA. Investigação de surtos epidêmicos. In: Vecina-Neto G, Cutait R, Terra V, organizadores. *Vigilância em Saúde Pública*. São Paulo: Fundação Peirópolis; 1998. p. 133-67.

22. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Módulos de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades. Módulo 5: *Pesquisa epidemiológica de campo* – aplicação ao estudo de surtos. Brasília: OPAS; 2010: 8-16 e 21-50.
23. Arrasco JCA, Gómez JLS. *Guía de investigación de brotes de infecciones respiratorias agudas e Influenza*. Lima: Ministerio de Salud del Peru; 2007: 24-48.
24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Diretrizes para investigação de queixas técnicas de medicamentos e aplicação de processo administrativo sanitário*. Brasília: Anvisa; 2010: 12-62.
25. Arreaza ALV, Moraes JC. Vigilância da saúde: fundamentos, interfaces e tendências. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010; 15(4): 2215-28.

Recebido em: 16/02/2011
Versão final apresentada em: 26/07/2011
Aprovado em: 22/08/2011