

Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Evolution and key elements of the Brazilian pharmacovigilance system: a scoping review beginning with the creation of the Brazilian Health Regulatory Agency

Evolución y elementos-clave del sistema de farmacovigilancia de Brasil: una revisión de alcance a partir de la creación de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

Daniel Marques Mota ¹

Álvaro Vigo ²

Ricardo de Souza Kuchenbecker ³

doi: 10.1590/0102-311X00000218

Resumo

Esta revisão de escopo objetiva descrever e caracterizar o sistema de farmacovigilância do Brasil (SINAF) e averiguar o atendimento aos requisitos mínimos propostos pela Organização Mundial da Saúde para um desempenho funcional de sistemas nacionais dessa natureza. A estratégia de pesquisa bibliográfica utilizou recomendações do STARLITE e termos de busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Google, Imprensa Nacional e website da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), compreendendo o período entre 1999, ano de criação da Anvisa, e março de 2016. Foram incluídas 47 (4,4%) publicações, de um total de 1.068 identificadas, prevalecendo, nesta ordem: 14 normas jurídicas (29,8%), 13 (27,6%) documentos técnicos e 10 (21,3%) artigos científicos. Os estudos e documentos técnicos analisados compreenderam a criação, em âmbito federal, da primeira unidade técnica de farmacovigilância do sistema de notificação de eventos adversos, o Centro Nacional de Monitorização e a Câmara Técnica de Medicamentos. A taxa de notificação de eventos adversos a medicamentos no Brasil correspondeu, em 2013, a 36 notificações/1 milhão de habitantes, bastante inferior à meta proposta na literatura internacional, que sugere 300 notificações/1 milhão de habitantes. Este estudo identificou aspectos estruturais e funcionais que podem comprometer o desempenho do SINAF, como a falta de legislação que institua oficialmente o próprio sistema e suas finalidades.

Avaliação em Saúde; Sistemas de Informação em Saúde; Farmacovigilância; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Correspondência

D. M. Mota

Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
SIA trecho 5, Área especial 57, Lote 200, Bloco E, 3º andar,
Sala GGREG, Brasília, DF 71205-050, Brasil.
dmarques2003@yahoo.com.br

¹ Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, Brasil.

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

³ Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.



Introdução

O sistema de farmacovigilância é parte essencial de políticas de regulação de medicamentos ¹ e de farmacogovernança, que é compreendida como as estruturas de governo, instrumentos de políticas, regimentos, normas e autoridade institucional instituídos são gerenciados de maneira a promover tanto os interesses da sociedade em relação à segurança dos pacientes quanto a proteção aos eventos adversos a medicamentos (EAMs) ². Tem o propósito de identificar, avaliar, analisar e prevenir EAMs ³, relevantes causas de morbidade e de mortalidade ^{4,5,6}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem exercido estímulo à implantação de sistemas nacionais de farmacovigilância sustentáveis ^{1,7}, intensificados após a “epidemia da talidomida”, ocorrida em 1961/1962. Diferentes abordagens têm caracterizado os estudos que analisam os sistemas de vigilância de saúde pública ^{8,9,10}, notadamente os sistemas de farmacovigilância ^{1,11,12}. Em 2010, a OMS propôs recomendações para os requisitos e atribuições mínimas de sistemas nacionais de farmacovigilância ¹³.

Há um arcabouço legal razoavelmente abrangente que fundamenta as ações de farmacovigilância no Brasil. No entanto, há notória escassez de estudos que avaliem as ações de farmacovigilância, sobretudo na perspectiva dos sistemas de notificação e processamento, bem como da análise e do retorno das informações aos notificadores, mediante ações efetivas que ampliem o uso racional dos medicamentos e a segurança dos pacientes. O objetivo deste estudo foi descrever e caracterizar o sistema de farmacovigilância do Brasil, denominado Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) ^{14,15}, com ênfase nas ações desenvolvidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e também averiguar o cumprimento dos requisitos mínimos nacionais de farmacovigilância propostos pela OMS ¹³.

Método

Trata-se de revisão de escopo, realizada entre abril e maio de 2016. São caracterizados a evolução do SINAF e seus elementos-chave, baseados em lista não exaustiva do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças ⁹. Os resultados da revisão das evidências documentais foram utilizados para averiguar em que medida o SINAF atende aos requisitos mínimos sugeridos pela OMS para a caracterização de um sistema de farmacovigilância considerado como “funcional”, compreendendo: (1) centro nacional de farmacovigilância; (2) sistema nacional de notificações espontâneas; (3) base de dados nacional ou sistema de informação para coleta e armazenamento de dados; (4) comitê assessor de farmacovigilância; e (5) estratégia de comunicação para as ações de farmacovigilância ¹³. No presente estudo, os termos “mínimo” e “funcional” foram interpretados como o que se deve realizar, no mínimo, para assegurar que um sistema nacional de farmacovigilância exista e seja capaz de fornecer alguma garantia de segurança aos usuários ¹³.

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

Fase 1: identificação da questão de pesquisa

A revisão foi orientada pela seguinte questão de pesquisa: “Como se caracterizam, em âmbito federal, o SINAF e seus elementos-chave, entre 1^o de janeiro de 1999 e 31 de março de 2016?”. Esse intervalo foi escolhido por representar, na visão dos autores, o período em que houve mudanças nas práticas de farmacovigilância influenciadas a partir da criação da Anvisa, concluindo em 2016 por ocasião do término da estratégia de busca e análise documental da pesquisa. O SINAF foi definido como um conjunto de ações, coordenadas pela Anvisa, capazes de detectar e notificar EAMs, investigar casos, como também coletar, analisar e interpretar dados, incluindo identificação, monitoramento de sinais de segurança, retroalimentação e divulgação de resultados e respostas, mediante ações de prevenção e controle.

Fase 2: identificação das publicações

A estratégia da pesquisa bibliográfica para a identificação das publicações observou recomendações do STARLITE (*Standards for Reporting Literature searches*)¹⁸ (Quadro 1).

As buscas foram realizadas em abril de 2016, compreendendo 15 termos de pesquisa adequados a cada fonte de dados. As diferentes combinações definidas ocorreram por meio de “tentativa e erro” até atingir um arranjo final desejado.

Na base de dados MEDLINE/PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), foram utilizados 11 termos de pesquisas em inglês, compreendendo 21 combinações acrescidas da expressão “*Not animal*”. Na Imprensa Nacional do Brasil (<http://portal.imprensanacional.gov.br>), foram utilizados dois termos: farmacovigilância e câmara técnica de medicamentos. Nessa fonte de dados, cada resultado da busca feita anualmente caracterizou-se como um documento, ao passo que, na etapa de seleção, um documento que poderia ter apresentado mais de um resultado foi incluído como uma publicação. No Google (<https://www.google.com/>), fez-se uso de uma única combinação de termos escritos entre aspas (“farmacovigilância” AND “Brasil”) e apenas os primeiros cem resultados (classificados por relevância pelo Google) foram verificados. Os documentos selecionados compuseram o conjunto de publicações desta pesquisa.

Quadro 1

Descrição sumária STARLITE da pesquisa bibliográfica.

S	Estratégia amostral (<i>sampling strategy</i>) seletiva Buscou identificar estudos científicos, dissertações, teses, livros, documentos técnico-jurídicos etc. (doravante denominados de publicações) sobre aspectos que pudessem descrever e caracterizar o SINAF como parte de um sistema de vigilância sanitária e dentro dos limites especificados a seguir.
T	Tipos de publicações Quaisquer estudos qualiquantitativos, descritivos, avaliativos, legislações, diretrizes, material de palestras, conteúdos de <i>website</i> etc.
A	Abordagens Pesquisas em bases de dados eletrônicas, citação em referências, pesquisas na Internet, publicações conhecidas pelos autores e conhecimento empírico de informantes-chave.
R	Intervalo (<i>range</i>) de anos Identificadas publicações a partir do ano de criação da Anvisa (1999) até 31 de março de 2016, totalizando um pouco mais de 17 anos.
L	Limites Publicações nos idiomas português, inglês e espanhol e não envolvendo estudos em animais.
I	Inclusão Publicações que contribuam para a descrição e caracterização do SINAF quanto à evolução e elementos-chave. Exclusão Publicações referentes a: (i) estudos sobre farmacoterapia; (ii) estudo de caracterização de EAMs; (iii) estudos de qualquer natureza sobre vacinas; e (iv) estudos sobre política de medicamentos e assistência farmacêutica.
T	Termos (palavras-chaves – MeSH e DeCS) <i>Brazil</i> (MeSH), <i>Pharmacovigilance</i> (DeCS), Anvisa, <i>Health Surveillance National Agency</i> , Notivisa, <i>Notification System in Health Surveillance</i> , <i>Adverse drug reaction reporting systems</i> (MeSH), <i>Postmarketing drug surveillance</i> (MeSH), <i>Adverse drug event</i> (MeSH), Vigilância sentinela (MeSH e DeCS), reação adversa (DeCS), Sistema de vigilância sanitária (DeCS), Sistema Nacional de Farmacovigilância, Medicamento (DeCS) e Câmara técnica de medicamentos.
E	Fontes eletrônicas de dados (<i>electronic sources</i>) MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud (SIETES), Imprensa Nacional (<i>Diário Oficial da União</i>), Banco de Tese da Capes/Ministério da Educação, Google e <i>website</i> da Anvisa.

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Capes: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; DeCS: Descritores em Ciências da Saúde; EAMs: eventos adversos a medicamentos; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MeSH: *Medical Subject Headings*; SciELO: Scientific Electronic Library Online; SINAF: Sistema Nacional de Farmacovigilância; STARLITE: *Standards for Reporting Literature searches*.

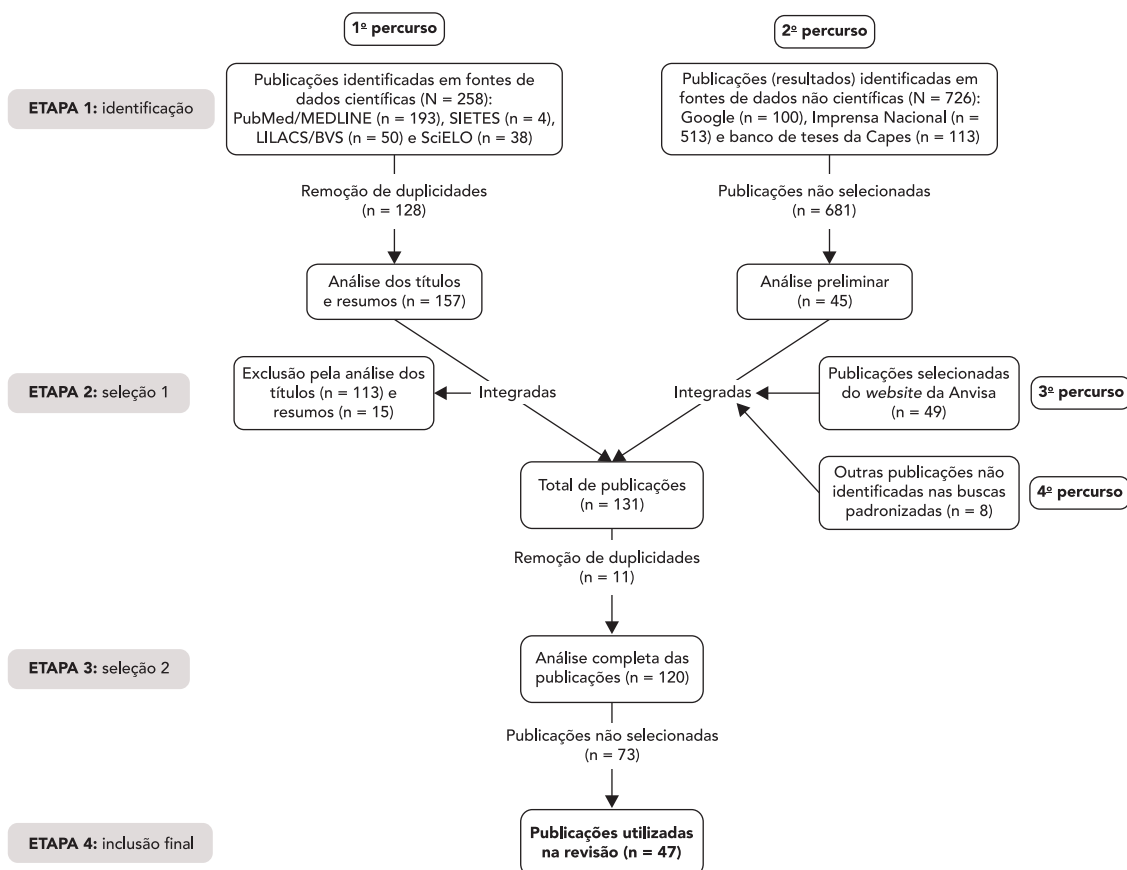
No *website* da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/>), a identificação das publicações ocorreu sem o uso dos termos de pesquisa, dadas as limitações do sistema de busca, com foco em documentos contidos em duas páginas de Internet: (i) área técnica de farmacovigilância (<http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/>); e (ii) Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa; <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa/>).

Fase 3: seleção das publicações

A partir das publicações encontradas, um dos autores (D.M.M.) procedeu à identificação daquelas potencialmente elegíveis (Figura 1), conforme os critérios de inclusão e exclusão, prevendo a análise do texto completo, quando necessário, para confirmar a relevância em relação à questão da pesquisa. O ordenamento para a escolha das publicações quando o mesmo tema aparecia em diferentes documentos foi: (i) primeiro documento publicado sobre o tema (documento primário), em casos de não publicação de artigo científico; e (ii) artigos científicos frente aos resumos de congresso, boletins, entre outros, caso não houvesse dados mais atualizados. Não foi possível cegar o revisor em relação a qualquer parte das publicações.

Figura 1

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



Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; BVS: Biblioteca Virtual de Saúde; Capes: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; SciELO: Scientific Electronic Library Online; SIETES: Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud.

Fases 4, 5 e 6: extração dos dados, análise e síntese das publicações e participação de informante-chave

A extração das evidências qualitativas das publicações baseou-se em processo seletivo e iterativo, ou seja, os autores se alternaram entre ler os documentos primários e extrair informações, análise, síntese e interpretação em vários ciclos a partir dos temas-chave definidos¹⁹. Uma planilha-sumário padronizada foi utilizada para a extração dos dados, compreendendo primeiro autor, ano, título e/ou outra parte do conteúdo, tipo de documento (artigo científico, legislação, documento técnico etc.) e fonte de dados.

A pesquisa ainda contou com o conhecimento empírico de um dos autores do artigo (D.M.M.), que atuou como técnico da área de farmacovigilância da Anvisa entre 2005 e 2010. As informações provenientes do técnico, denominado informante-chave, no texto final, foram identificadas pela abreviatura IC.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob parecer nº 950.737/2015.

Resultados

Dados da revisão de escopo

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

Evolução da conformação do SINAF

As atividades regulatórias de farmacovigilância foram efetivamente organizadas no Brasil a partir da criação da Anvisa (*Lei nº 9.782*, de 26 de janeiro de 1999²⁰), que tem, entre outras funções, “*estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica*”. Naquele ano, foi criada a primeira unidade técnica de farmacovigilância do país, em âmbito federal, denominada de Gerência de Farmacovigilância (GFARM), no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos da Diretoria de Medicamentos e Produtos²¹.

De acordo com os documentos analisados, em outubro de 1999, foram iniciadas as tratativas para a criação do SINAF e foi reunida a bibliografia necessária para o funcionamento do Centro Nacional de Farmacovigilância, visando à adesão do Brasil ao Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS²².

Em 2000, o método de notificação espontânea para monitoramento de EAMs com abrangência nacional foi implantado pela primeira vez, por meio do formulário de notificação no *website* da Anvisa²². O documento compreendia basicamente notificações de reações adversas e de desvio de qualidade do medicamento que ocasionou danos ao paciente, avaliadas e armazenadas manualmente em banco de dados (“Bdfarm”) ²³. Naquele ano, a GFARM passou a ser denominada de Unidade de Farmacovigilância (UFARM) (*Portaria nº 593*, de 25 de agosto de 2000²⁴).

Alguns autores defenderam a participação dos centros (ou serviços) de informações sobre medicamentos (CIM/SIM), distribuídos em diferentes estados brasileiros, na implementação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância²⁵. A participação de representantes da UFARM nos Encontros dos CIM/SIM, em outubro de 1999 e novembro de 2000, produziu propostas de cooperação, visando, entre outras atividades, à divulgação do método de notificação espontânea em unidades de saúde²⁵,

como forma de dar publicidade às ações de farmacovigilância que ora se iniciavam sob coordenação da Anvisa.

Em 2001, foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na UFARM (*Portaria nº 696*, de 7 de maio de 2001²⁶), cujas atribuições são: (i) descentralizar a coleta e análise das notificações, com capacitação e suporte às Vigilâncias Estaduais para esse fim; (ii) desenvolver base de dados e análises periódicas para avaliar o uso racional e seguro de medicamentos e gerar sinais e hipóteses; (iii) encaminhar as notificações ao Centro de Monitoramento de Uppsala (Suécia), em formulário da OMS; e (iv) disseminar informações para profissionais de saúde, a partir de alertas, boletins e informes, com melhoria de processo decisório clínico e notificações²⁶.

A Câmara Técnica de Medicamentos (Cateme), criada em 2001, constituiu um banco de consultores *ad hoc* de medicamentos^{27,28}, cujas atribuições incluem, entre outras, “*manifestar-se sobre questões relacionadas à farmacovigilância de medicamentos...*”²⁸. Ainda em 2001, o Brasil tornou-se o 62º membro oficial do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, coordenado pelo Centro de Monitoramento de Uppsala^{22,29}, referendando as primeiras ações de farmacovigilância da Anvisa. Foi atribuída à UFARM a responsabilidade pela implantação e coordenação do SINAF, prevendo a participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, “hospitais sentinelas” e “médicos sentinelas”^{14,30}.

Algumas vigilâncias sanitárias estaduais contam com Centros Estaduais de Farmacovigilância, com destaque para os estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina e Bahia^{2,31}. Outros estados, como o Ceará, implantaram Centro de Farmacovigilância, sediado na Universidade Federal do Ceará, que, desde 1996, é um dos mais ativos na realização de ações de farmacovigilância no Brasil³².

A criação do projeto Hospitais Sentinela (atualmente denominado de Rede Sentinela) pela Anvisa, em 2002, fortaleceu organizacionalmente o SINAF. Trata-se da primeira iniciativa da Anvisa para obter informações sobre a segurança de medicamentos e outros produtos. Chegou a contar com 180 hospitais brasileiros³³.

Foi encontrada uma norma, revogada em seguida, que previa ações de “médicos sentinelas” no monitoramento e notificação de evento clínico ou laboratorial, falha terapêutica ou reações adversas a medicamentos (RAMs)³⁴. Segundo a norma³⁴, o “médico sentinela” caracterizava-se como “*o profissional médico de determinada especialidade de interesse da Anvisa que, voluntariamente, aceita os termos do projeto ‘Médicos Sentinelas’, contribuindo periodicamente com informações sobre reações adversas (segurança), resultados do tratamento medicamentoso (efetividade) e dados de utilização de produtos de saúde selecionados para vigilância*”.

Como resultado das ações de farmacovigilância, houve aumento de 4.517% nas notificações espontâneas de casos suspeitos de RAMs analisadas pelo CNMM/UFARM, no período de 2000 a 2004. Essas notificações correspondem a respectivamente 76 para 3.585 eventos, a maior parte proveniente dos hospitais sentinelas²².

Em 2005, o método de notificação espontânea incorporou duas formas de coleta de dados, além dos formulários para notificação de EAMs destinados aos profissionais de saúde, a saber: (i) comunicação de evento adverso feita por usuários de medicamentos (Sisfarmaco)²³; e (ii) Sistema de Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas Relacionados a Produtos de Saúde (SINEPS), para os hospitais sentinelas²². No mesmo ano, a Anvisa instituiu o projeto piloto Farmácias Notificadoras no Estado de São Paulo, com adesão inicial de 43 farmácias de um total de 14 mil, visando a aumentar o número de notificações espontâneas qualificadas sobre reações adversas e desvios da qualidade dos medicamentos^{2,22}. Posteriormente, o projeto foi ampliado para outras Unidades da Federação (UF), prevendo, ao menos, três modificações: (i) mudança de denominação para Programa Farmácias Notificadoras; (ii) criação de comitê assessor para apoiar a Anvisa no desenvolvimento do Programa; e (iii) promoção do uso seguro e racional de medicamentos no contexto da Farmácia Comunitária³⁵.

Em 2008, foi criado pela Anvisa o Notivisa, prevendo formulário eletrônico padronizado de coleta de dados sobre medicamentos que ocasionaram danos à saúde de pacientes (Notivisa-medicamento)^{2,23,36}. Além de ter substituído o SINEPS, esse novo sistema passou a ser a alternativa mais propagada entre as opções de notificações de EAMs. As intoxicações por medicamentos contam com um formulário próprio no Notivisa e seu acesso atém-se aos centros de informação e assistência toxicológica (CIATs)³⁷. Apesar de ser o principal repositório de dados sobre EAMs do país, permanecem ainda

muitas notificações do Estado de São Paulo não integradas ao referido sistema. Para essas notificações, a Anvisa possui acesso por meio de planilhas eletrônicas (IC).

O documento publicado pela Anvisa em março de 2008, intitulado *Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância*, caracteriza o SINAF como parte do Sistema Nacional de Notificação e Investigação (VIGIPOS), compreendido como um subsistema do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) ¹⁵. O documento harmonizou conceitos e processos de trabalho sobre gerenciamento de risco em farmacovigilância junto ao SNVS, que envolve a Anvisa, vigilâncias sanitárias estaduais, municipais e distrital ¹⁵.

Duas normas preencheram uma lacuna importante no marco legal de consolidação do SINAF. A *Resolução nº 4*, de 10 de fevereiro de 2009 ³⁸, determinou a realização de ações de farmacovigilância pelos detentores de registro de medicamentos (DRM), como a notificação mandatória de eventos adversos, a criação de uma estrutura mínima de farmacovigilância nos laboratórios farmacêuticos, a definição dos eventos adversos a serem notificados ao SNVS e a realização de inspeções sanitárias das atividades de farmacovigilância desenvolvidas pelos DRM ³⁸. A *Resolução nº 36*, de 25 de julho de 2013 ³⁹, instituiu ações para a segurança do paciente em serviços de saúde, com a exigência de que esses serviços notificassem os eventos adversos com óbito em até 72 horas a partir do ocorrido. Os aperfeiçoamentos do SINAF contribuíram para uma taxa média das notificações de EAMs no Notivisa-medicamento, no período de 2008 a 2013, de 25 para cada 1 milhão de habitantes, variando de 15 (2008) a 36 (2013) ⁴⁰.

Descrição de elementos-chave do SINAF

- **Finalidade e objetivos**

A caracterização explícita da finalidade e dos objetivos do SINAF não foi identificada nas publicações que compuseram este estudo. No entanto, alguns de seus componentes importantes, como o Notivisa-medicamento e CNMM, mencionam finalidades e objetivo que podem ser atribuídos ao SINAF, visando a orientar as ações de farmacovigilância desenvolvidas pelas autoridades de vigilância sanitária do país. As finalidades do Notivisa-medicamento são: (i) subsidiar o SNVS na identificação de reações adversas ou efeitos não desejados; (ii) aperfeiçoar o conhecimento sobre os efeitos dos produtos e, quando indicados, alterar recomendações sobre seu uso e cuidados; e (iii) promover ações de proteção à saúde pública por meio da regulação dos produtos comercializados no país ⁴¹. O principal objetivo do CNMM é “*identificar, precocemente, uma nova reação adversa ou aumentar o conhecimento de uma reação adversa pouco descrita que tenha uma possível relação de causalidade com os medicamentos comercializados*” ²⁶.

- **Lista de eventos adversos a serem notificados**

A lista de EAMs foi identificada em norma de farmacovigilância destinada aos DRM, podendo ser estendida às demais fontes notificadoras. A lista completa inclui: (i) suspeita de reações adversas a medicamentos; (ii) eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos; (iii) eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; (iv) interações medicamentosas; (v) inefetividade terapêutica, total ou parcial; (vi) intoxicações relacionadas a medicamentos; (vii) uso abusivo de medicamentos; e (viii) erros de medicação, potenciais e reais ^{42,43}. No início das atividades de farmacovigilância no Brasil, apenas as RAMs e os desvios de qualidade de medicamentos com danos ao paciente eram notificados à Anvisa.

- **Definição de caso**

Nenhuma definição de caso padronizada para qualquer evento adverso sob vigilância foi encontrada na literatura pesquisada, nos moldes propostos pela vigilância em saúde. Essas definições deveriam incluir manifestações clínicas, resultados laboratoriais, informações epidemiológicas e/ou de comportamentos específicos, como também níveis de certeza do caso, como confirmado/definido, provável, possível ou suspeito ⁴⁴. Diferentes documentos da Anvisa orientam a notificação de eventos

“suspeitos” de RAMs. Os demais níveis de certeza são utilizados apenas na avaliação de causalidade de cada par reação adversa-medicamento¹⁵. As categorias de causalidade definidas pela OMS e utilizadas no SINAF são: (i) definida; (ii) provável; (iii) possível; (iv) improvável; (v) condicional/não classificada; e (vi) não acessível/não classificável^{15,45}.

No documento *Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância*, a Anvisa menciona a necessidade de “reavaliar causalidade/revisar definição de caso, diante de novos dados” na investigação em farmacovigilância¹⁵.

• Fontes notificadoras

Há a possibilidade de várias fontes notificadoras registrarem EAMs por meio de diferentes maneiras e, em especial, no Notivisa-medicamento. Essas fontes incluem profissionais liberais (como médicos, farmacêuticos e enfermeiros), profissionais de vigilância sanitária e/ou profissionais ligados aos hospitais da Rede Sentinela/Núcleo de Segurança do Paciente (NSP), além de outros hospitais, médicos sentinelas, farmácias notificadoras, DRM, CIATs, universidades e cidadão/paciente/familiar^{34,36,46,47}. Essa última fonte pode notificar em formulário avulso, disponível no *website* da Anvisa³⁶, mas não integrado eletronicamente ao Notivisa-medicamento.

Apesar dessa diversificação de fontes notificadoras, quatro merecem destaque, em ordem decrescente, em função do volume de notificações registradas no Notivisa-medicamento no período de 2008 a 2014: (i) profissionais da Rede Sentinela/NSP; (ii) profissionais liberais; (iii) profissionais de outros hospitais/NSP; e (iv) profissionais de vigilância sanitária⁴⁶. Nesse período, nenhuma notificação foi atribuída às farmácias do programa Farmácias Notificadoras ou aos médicos, ditos “Médicos Sentinelas”⁴⁶.

• Fluxo de dados e informações

Uma tentativa de mapeamento do fluxo dos dados e informações sobre casos de EAMs encaminhados ao SINAF pode ser conferida na Figura 2. Dadas as diferentes fontes notificadoras, o fluxo apresenta, ao menos, três rotas convergindo na Anvisa, podendo algumas notificações de RAMs, caso relevantes, serem transmitidas ao Centro de Monitoramento de Uppsala, da OMS²⁶.

Em relação à rota que envolve a notificação no Notivisa-medicamento, cada fonte cadastrada tem a possibilidade de acompanhar o conjunto das suas notificações registradas no sistema, cujos dados são transmitidos à Anvisa em tempo real. A capacidade de gerenciar e analisar os dados com repercussão municipal, estadual e nacional, assim como as divulgações de informações são de competência das respectivas autoridades sanitárias em seu nível de gestão (IC). Informações de EAMs relatadas por cidadão/paciente/familiar chegam ao conhecimento da Anvisa também pelo sistema de atendimento ao cidadão e ouvidoria da Anvisa (Figura 2)⁴⁸.

• Redes de vigilância

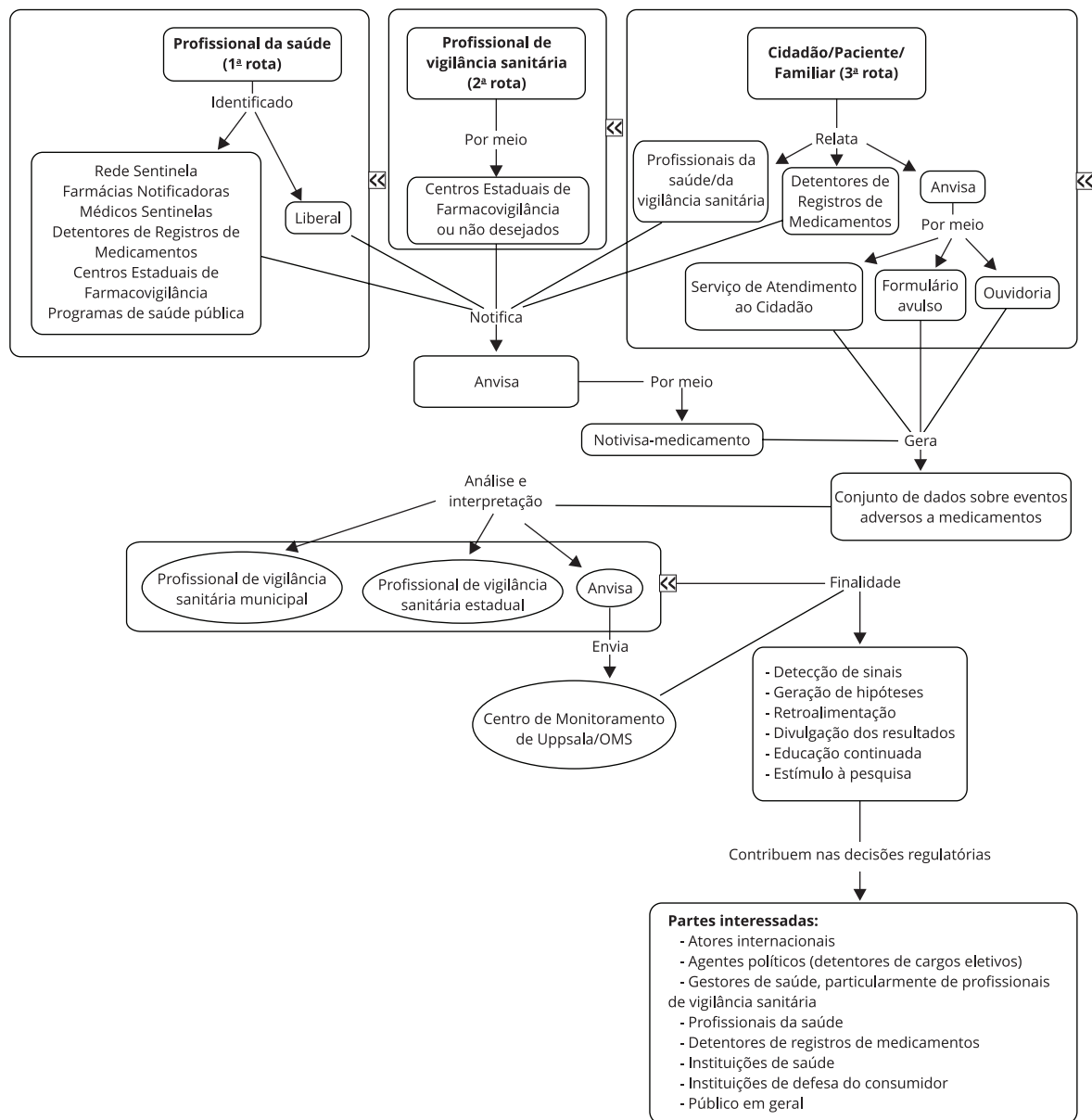
As redes para a vigilância dos EAMs são formadas por todos os atores que participam do processo de notificações à Anvisa (IC), como a Rede Sentinela e vigilâncias sanitárias estaduais, regionais, municipais e do Distrito Federal. Atendendo às finalidades e ao objetivo do SINAF, a área técnica de farmacovigilância da Anvisa induziu o estabelecimento de redes de vigilância dentro e fora do país^{49,50}, possibilitando o aumento na detecção de eventos adversos, a comunicação de alertas e a capacitação de profissionais¹⁴. As iniciativas de integração do SINAF com programas de saúde pública oriundos de outros sistemas, como o Programa Nacional de Controle da Tuberculose⁵¹ e o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais⁵², são exemplos de redes que têm estimulado as notificações de EAMs no país.

• População sob vigilância e cobertura geográfica

Compreende, basicamente, os residentes no Brasil que tenham sofrido danos à saúde, supostamente ocasionados por medicamento licenciado no país (IC). Não foram identificadas prioridades na

Figura 2

Fluxo de dados e informações sobre casos de eventos adversos a medicamentos encaminhados ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF).



Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; OMS: Organização Mundial da Saúde.

vigilância quanto às populações vulneráveis, como crianças menores de cinco anos, idosos e pacientes com múltiplas comorbidades nas referências pesquisadas, à exceção das gestantes^{38,49,50}. Os medicamentos sob vigilância incluem os fitoterápicos, os manipulados em farmácias, os homeopáticos, específicos como as soluções parenterais e as vitaminas, os isentos de prescrição e aqueles sob prescrição de profissional habilitado⁵³. Os DRMs são obrigados a priorizar o envio de relatórios periódicos de segurança de medicamentos novos comercializados no país à Anvisa³⁸.

Há menção de eventos adversos ditos de “especial interesse”, como agranulocitose, anafilaxia, anemia aplástica, cegueira, hipertermia maligna, necrólise epidérmica tóxica, rabdomiólise e

síndrome de Stevens Johnson ¹⁵. No entanto, não está claro se esses eventos são priorizados pelos fluxos de notificação.

A cobertura geográfica do SINAF envolve o território nacional, muito embora algumas estratégias de redes, até então, não abranjam as 27 UFs, como os Centros Estaduais de Farmacovigilância ³¹ e Farmácias Notificadoras ⁵⁴. Outras sequer foram efetivamente implantadas, como a proposta de “Médicos Sentinelas” (IC).

- **Tipos de vigilância**

O SINAF é caracterizado como um sistema de vigilância passiva, no qual a notificação espontânea é o principal método de monitoramento de EAMs (IC). A vigilância ativa tem ocorrido, na maioria das vezes, para atender a demandas específicas, como no caso do uso abusivo de benzidamina, em que consultas foram feitas a farmácias notificadoras e CIATs, como alternativa utilizada por autores para conhecer, embora de forma exploratória, este tipo de EAM ⁵⁵.

Outros tipos de vigilância utilizados são: (i) mandatória – os DRM e serviços de saúde estão obrigados a notificar os EAMs de que tenham conhecimento; e (ii) abrangente – em vários documentos publicados pela Anvisa, é divulgado que todos os óbitos e outros eventos graves ocasionados por medicamentos devam ser notificados, assim como todas as reações adversas não descritas na bula do produto ^{39,41,56}.

- **Formato da notificação e especificação dos dados**

Atualmente, o SINAF mantém e estimula o uso apenas dos formatos eletrônicos dos formulários para a notificação dos EAMs (cidadão/paciente/familiar e Notivisa-medicamento) ³⁶. Esses formulários registram informações individuais relacionadas ao EAMs, como nome, idade, sexo, diagnóstico médico, descrição do evento adverso, data de início e término do evento, medicamentos em uso, tempo de utilização do produto, dados complementares relevantes, fonte notificadora etc. ^{53,57}. O formulário do Notivisa-medicamento para profissionais da saúde avaliado em 27 de novembro de 2015 apresenta, ao menos, 92 variáveis, compreendendo quatro domínios (IC): Evento, Medicamentos/Empresa, Paciente ou Usuário e Outras informações ⁵³. O conteúdo das informações sobre a identificação das pessoas é confidencial.

- **Frequência de comunicação**

A frequência de comunicação das notificações foi definida para os DRMs e serviços de saúde por meio de normas sanitárias. No primeiro caso, todo evento adverso grave que envolva óbito ou risco de morte deve ser notificado à Anvisa em prazo máximo de até sete dias corridos a partir do recebimento da informação. Aos demais eventos adversos graves, o prazo estende-se até 15 dias ³⁸. Em relação aos serviços de saúde, as notificações devem ser informadas mensalmente à Anvisa, e, conforme referido anteriormente, os eventos adversos que evoluíram para óbito devem ser notificados em até 72 horas a partir do ocorrido ³⁹.

- **Entrada dos dados**

Para a entrada de dados no Notivisa-medicamento, é necessário utilizar sistema de cadastramento que permite níveis de acesso diferenciados e adequados ao perfil dos usuários ⁵³. Os profissionais de vigilância sanitária cadastrados têm acesso às funcionalidades do Notivisa-medicamento não disponíveis para usuário cadastrado como profissional liberal. O sistema valida os dados do usuário cadastrado antes de iniciar uma nova notificação. As informações sobre os casos de EAMs são inseridas manualmente em uma máscara de entrada de dados na página da web, por meio de formulário contendo campos abertos e fechados, podendo o registro das informações não ocorrer de forma única e regular (IC).

- **Produção e divulgação de informações**

Não foram encontradas menções sobre quantidade e periodicidade da divulgação de informações do Notivisa-medicamento ou de outro repositório de dados integrado ao SINAF, como forma de retroalimentação das fontes notificadoras e sociedade ^{41,53,58}.

No *website* da Anvisa, foram identificadas quatro edições (duas em 2012, uma em 2013 e outra em 2014) de um *Boletim de Farmacovigilância*, destinado aos atores do Sistema Nacional de Farmacovigilância, visando a “*difundir conhecimento e orientações sobre o tema aos profissionais de saúde, à Rede Sentinela e às vigilâncias sanitárias dos Estados, Municípios e do Distrito Federal*” ⁵⁶ (p. 1). Nenhum espaço no *website* da Anvisa foi dedicado à publicação de planos de minimização de riscos de medicamentos – uma nova estratégia de farmacovigilância de avaliação do benefício-risco de medicamentos novos e biológicos – com vista a nortear as ações de segmentos da sociedade ⁵⁹.

A área de farmacovigilância da Anvisa tem publicado informes e alertas de segurança para a divulgação de informações destinados, principalmente, aos profissionais da saúde. No período de 2001 a 2015, foram publicados 84 informes (média de 5,6/ano) que abordaram aspectos sobre segurança de medicamentos ⁶⁰. Quanto aos alertas, entre 2000 e 2009, foram publicados 67, dos quais 48 (72%) se referiram à RAMs ⁶¹.

Não foi encontrada publicação direcionada ao cidadão que estimulasse a notificação de EAMs ou que contivesse informações sobre a possibilidade de que qualquer medicamento pode produzir um aumento de riscos à saúde, se não for bem orientado e utilizado ⁶⁰. Também não foi identificado qualquer tipo de atividade de detecção, avaliação e monitoramento de sinais de segurança que sinalizasse o acompanhamento de medicamentos suspeitos de ocasionar eventos adversos.

Requisitos mínimos para um sistema de farmacovigilância funcional

O Quadro 2 sumariza parte dos achados da evolução do SINAF e de seus elementos-chave, assim como menciona outras informações advindas da revisão de escopo, como, por exemplo, o Relatório de Atividades da Anvisa ⁶², que visa a utilizar o conjunto das informações para averiguar o atendimento aos requisitos mínimos propostos pela OMS.

Discussão

Este estudo descreveu e caracterizou a evolução e elementos constituintes do SINAF, a partir de iniciativas desenvolvidas, sobretudo pela Anvisa, além da averiguação em análise comparativa dos requisitos mínimos para sistema funcional de farmacovigilância propostos pela OMS ¹³. Ainda que de cunho descritivo, a presente análise representa potencial benefício nas ações de avaliação do SINAF e identificação de suas limitações ¹, pois questões relacionadas ao seu desempenho podem ser identificadas nesta fase ^{8,9}.

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

Observou-se, também, uma dificuldade em definir claramente a estrutura organizacional, funcional e orçamentária do CNMM e GFARM e os atores-chave na constituição da farmacogovernança do país ². Não foram encontrados documentos ou estudos que especificassem dotações orçamentárias direcionadas às ações programáticas de farmacovigilância no Brasil. A insuficiência orçamentária para ações de farmacovigilância foi descrita em alguns países, como Índia, Uganda e África do Sul ¹.

Quadro 2

Descrição do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) do Brasil, entre janeiro de 1999 e março de 2016, segundo os requisitos mínimos da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Requisitos mínimos	Atendido (ou não)
1. Centro Nacional de Farmacovigilância	<ul style="list-style-type: none"> • CNMM, sediado na Anvisa.
Arcabouço legal, estrutura e funções do SINAF	<ul style="list-style-type: none"> • Norma federal: instituiu o CNMM e define suas atribuições. Notificação espontânea é o método tradicional; Notificação obrigatória por exigência legal: DRM e serviços de saúde. • Guias para os DRM. Diretrizes para o gerenciamento de risco em farmacovigilância para as vigilâncias sanitárias estaduais, municipais e do Distrito Federal. • Relatório Periódico de Segurança: obrigatório por exigência legal. • Dificuldades na articulação da regulação de farmacovigilância entre o nível federal e estadual. Por exemplo, muitos dados do Estado de São Paulo não estão registrados no Notivisa-medicamento (IC). • Rede de vigilância, com destaque para a Rede Sentinela. • Um sistema nacional de farmacovigilância para coordenar a rede de vigilância necessita ser definido em termos legais.
Financiamento do SINAF	<ul style="list-style-type: none"> • Não foi identificada qualquer fonte orçamentária destinada ao CNMM ou à unidade técnica de farmacovigilância. • Em 2014, o orçamento total da Anvisa foi de R\$ 792.499.510,00 * (R\$ 3,96 <i>per capita</i>) para atender a 130 unidades organizacionais, entre superintendências, gerências-gerais, gerências, assessorias e coordenações **.
Quadro de funcionários que atuam no SINAF	<ul style="list-style-type: none"> • Anvisa possuía, em 2014, 2.125 servidores⁶². Em 2012, a unidade técnica de farmacovigilância contava com uma equipe de 12 profissionais⁵⁶. As responsabilidades da equipe incluem: avaliação de causalidade reação adversa-medicamento, análise de dados para a detecção do sinal, atividades de comunicação, inspeção em farmacovigilância e trabalho técnico-administrativo (IC). Nenhuma menção ao número de profissionais dedicado exclusivamente ao CNMM foi identificada. • Acesso à formação profissional no país e internacionalmente.
Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS	<ul style="list-style-type: none"> • O Brasil é membro do referido Programa, desde 2001, colaborando com informações sobre notificações de reações adversas a medicamentos.
2. Sistema nacional de notificações espontâneas com formulário de reação adversa a medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Notivisa-medicamento: principal repositório dos dados advindos das notificações espontâneas. • Abrange todo o território brasileiro. • Utiliza-se de formulário eletrônico padronizado para notificação de suspeita de EAMs, em especial, reação adversa, inefetividade terapêutica e erro de medicação. O formulário é muito longo. A intoxicação medicamentosa conta com formulário próprio integrado ao Notivisa. O cidadão/paciente/familiar relata os EAMs em formulário avulso não integrado eletronicamente ao Notivisa. Muitas notificações do Estado de São Paulo são do conhecimento da Anvisa, por meio de planilhas eletrônicas.
3. Base de dados nacional de registro e monitoramento de EAMs	<ul style="list-style-type: none"> • O arranjo da base de dados prioriza a detecção de sinais de segurança ao focar o par medicamento-evento adverso. Isto significa dizer que a presença de múltiplos pares na base de dados pode refletir a experiência de apenas um paciente. • Taxa anual média de notificação (2008 a 2013): 25 para cada 1 milhão de habitantes ***.
4. Comitê consultivo para ações de farmacovigilância no país	<ul style="list-style-type: none"> • Não havia um comitê consultivo exclusivo para dar suporte às ações de farmacovigilância. A Cateme é direcionada principalmente para as questões de eficácia e segurança na fase de registro dos medicamentos. A detecção de sinais de segurança na pós-comercialização é renegada a segundo plano.
5. Estratégia de comunicação para as ações de farmacovigilância	<ul style="list-style-type: none"> • Identificaram-se estratégias de comunicação do risco, principalmente voltadas para profissionais da saúde e de vigilância sanitária, como boletins, informes e alertas de segurança e cartas a profissionais da saúde. A comunicação efetiva com o cidadão é ainda um desafio. • Há iniciativas inovadoras que têm estimulado a notificação de EAMs em programas de saúde pública, como tuberculose e hepatites virais.

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Cateme: Câmara Técnica de Medicamentos; CNMM: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos; DRM: Detentores de Registros de Medicamentos; EAMs: eventos adversos a medicamentos; IC: informações provenientes de técnico (informante-chave); Notivisa: Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária.

Fonte: adaptado de Maigetter et al.¹.

* US\$ 299.056.418,90 (US\$ 1,00 = R\$ 2,65);

** 200 milhões foi a população do Brasil considerada no ano de 2014;

*** População média do período foi de 193.206.365 habitantes.

Como em outros países de renda baixa a média, o financiamento das ações da GFARM/Anvisa faz parte do orçamento geral para as atividades reguladoras do país, não especificamente destinado à farmacovigilância¹² ou ao CNMM. A literatura ainda sugere que não há uma distribuição equitativa dos recursos destinados ao monitoramento e avaliação da segurança de medicamento no Brasil².

A criação de uma área técnica de farmacovigilância na Anvisa e definição de suas atribuições, em 1999, compreenderam avanço indubitável no desenvolvimento das atividades regulatórias e na própria conformação do SINAF. Porém, não foi encontrada legislação que tenha instituído oficialmente o SINAF no país, ainda que tratativas feitas desde 1995 apontem para o estabelecimento de um sistema nacional de farmacovigilância⁶³. Documentos produzidos pela área técnica da Anvisa^{15,64}, estudos científicos^{2,22,30,65} e legislação de política nacional⁶⁶ têm feito referência a esse sistema, inclusive com questionamento a essa lacuna³⁰ e justificando a necessidade de sua existência e funcionamento²⁵.

Não foram identificados estudos que avaliassem estratégias de estímulo à notificação de EAMs, ainda que seja claramente fator limitador das ações de farmacovigilância. Da mesma forma, não foram encontrados documentos que apontassem a necessidade de priorização de métodos ativos de notificação e registro de EAMs¹. Estudos mostram que sistema de vigilância passivo apenas captura entre 1% e 10% das reações adversas⁶⁷, ressaltando a priorização de metodologias ativas de vigilância ativa na identificação de EAMs¹. A exigência legal da notificação obrigatória para os DRMs e serviços de saúde pode contribuir para a redução da subnotificação no Brasil. Além disso, os programas Farmácias Notificadoras e Médicos Sentinelas têm um potencial para expandirem o registro das notificações de EAMs. Entretanto, a participação deles, até então, é quase ou talvez inexistente^{2,46}.

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

No período analisado, não foi identificado nenhum instrumento legal que tenha instituído comitê consultivo de farmacovigilância em caráter de assessoramento técnico ao SINAF, em particular, quanto às ações desenvolvidas pelo CNMM, comprometendo o atendimento a todos os requisitos mínimos para um sistema funcional de farmacovigilância propostos pela OMS¹³. No entanto, em 7 de novembro de 2017, por meio da *Portaria nº 1.857*⁶⁸, a Anvisa constituiu uma Câmara Técnica de Farmacovigilância em resposta à necessidade de existência desse comitê. O recente funcionamento dessa instância impede uma análise mais delongada sobre sua influência no SINAF.

A taxa de notificação de casos de EAMs no Brasil (29/1 milhão de habitantes), em 2011, foi substancialmente inferior àquela encontrada na África do Sul (77/1 milhão de habitantes), superior à indiana (15/1 milhão de habitantes)¹ e muito afastada da meta proposta pela literatura internacional, que sugere 300 notificações para cada 1 milhão de habitantes⁶⁹. Alguns motivos da baixa taxa de notificação são atribuídos à percepção do profissional da saúde de que a tarefa de notificar é vista como um trabalho adicional frente às demais tarefas, incluindo a notificação de outros agravos à saúde, a falta de formação de médicos e farmacêuticos e raras iniciativas governamentais de estímulo à notificação de casos de RAMs¹. Talvez a efetivação de estratégias, como Médicos Sentinelas e Farmácias Notificadoras, e ênfase à formação dos profissionais da saúde em nível de graduação possam contribuir para o aumento da taxa de notificação de EAMs no Brasil. As baixas taxas de notificações, somadas às notificações de paciente/familiares/cidadão do Estado de São Paulo fora do Notivisa-medimento, dificultam a detecção e monitoramento de sinais de segurança, avaliação de riscos e adoção de medidas regulatórias necessárias para proteger os pacientes¹.

A revisão de escopo prevê que existam desigualdades em relação às atuais formas de comunicação do risco ao identificar problemas de segurança relacionados a medicamentos². A GFARM publica diferentes documentos direcionados principalmente aos profissionais da saúde. No entanto, a comunicação eficaz voltada para o cidadão ainda é um desafio. Para serem efetivas, as atividades de qualquer sistema de farmacovigilância necessitam definir estratégias de comunicação com o cidadão/paciente, com profissionais da saúde e entre esses dois grupos da sociedade⁷⁰. A falta de divulgação de planos de minimização de risco de medicamentos foi outra deficiência identificada. Os profissionais

da saúde devem conhecer as principais informações contidas nesses documentos, com vistas a orientar melhor sua prática clínica e, assim, minimizar os riscos à saúde dos pacientes ⁵⁹.

O estudo tem limitações que podem ser atribuídas às características de uma revisão de escopo, incluindo o processo de identificação, seleção e análise das publicações e a análise documental realizada a partir da ótica dos autores, seja em função da sua compreensão das ações de farmacovigilância, seja porque a análise documental pode não ser suficiente para identificar todos os elementos constituintes das políticas de farmacovigilância. Revisões de escopo usualmente apresentam questões de pesquisa mais amplas do que as revisões sistemáticas, além de métodos de síntese mais qualitativos, visando a identificar parâmetros e lacunas em temas específicos ⁷¹.

Não foram incluídas outras fontes de dados internacionais, como Embase, Internacional Pharmaceuticals Abstracts (IPA), Web of Science e Scopus, podendo significar eventual não identificação de estudos relevantes. Um estudo sobre a produção científica de vigilância sanitária de medicamentos no Brasil, que pesquisou as fontes de dados supracitadas, encontrou 16 estudos relacionados à “farmacovigilância” entre 1999 e 2011 ⁷². Desses resultados, apenas cinco estudos estavam alinhados à nossa questão de pesquisa, e todos haviam sido identificados na fase 1 da revisão de escopo, a qual tem a finalidade de explorar padrões e, por isso, não tem a intenção de produzir uma busca bibliográfica exaustiva ⁷³.

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

Apesar de não ter sido planejada a avaliação da qualidade metodológica das publicações, em particular dos estudos científicos, dois estudos foram excluídos na etapa de análise do texto completo, visto que apresentavam limitações importantes relacionadas a qualidade, à luz da vivência dos pesquisadores. A necessidade de avaliação da qualidade dos estudos deve considerar os desafios relativos à avaliação dos tipos e quantidade de publicações e modelos de estudo que podem ser incluídos na revisão, inviabilizando ou não a pesquisa em si ⁷⁴. Em nosso estudo, a maioria das publicações foi de natureza técnico-jurídicas, que se mostraram tão ou mais importantes que os artigos científicos e, de certo modo, suficientes para ajudar na caracterização do SINAF.

A segurança e efetividade dos medicamentos dependem de sistemas de regulação e de farmacogovernança ² e, em particular, de um sistema funcional de farmacovigilância, pois o perfil de segurança de muitos medicamentos estudados em países desenvolvidos não pode, necessariamente, ser generalizado para os países em desenvolvimento, onde a incidência, padrão de uso, incluindo comportamento de riscos das pessoas, e gravidade das reações adversas podem diferir acentuadamente, por causa do meio ambiente e de influências genéticas ⁷⁵. No entanto, há preocupações reais que reverberam na capacidade do SINAF de monitorar e controlar eficazmente o mercado de medicamentos no Brasil, um dos maiores do mundo e com crescente demanda ⁷⁶. Por exemplo, a taxa média de notificação identificada neste estudo, por milhão de habitantes, denota ausência de magnitude suficiente para detecção significativa de sinais de segurança. Dado o caráter chave do papel de sistemas de farmacovigilância na constituição das práticas e da estrutura de farmacogovernança no país, a análise das características e limitações do SINAF representa potencial contribuição não apenas para o aperfeiçoamento do sistema propriamente dito, como também no fortalecimento de políticas públicas voltadas para o uso seguro de medicamentos no Brasil.

Colaboradores

D. M. Mota, A. Vigo e R. S. Kuchenbecker participaram da concepção e do desenho do estudo, bem como da análise e da interpretação dos dados. D. M. Mota elaborou a redação do artigo e A. Vigo e R. S. Kuchenbecker participaram da revisão crítica e aprovação final.

Referências

1. Maigetter K, Pollock AM, Kadam A, Ward K, Weiss MG. Pharmacovigilance in India, Uganda and South Africa with reference to WHO's minimum requirements. *Int J Health Policy Manag* 2015; 4:295-305.
2. Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *J Pharm Policy Pract* 2016; 9:3.
3. World Health Organization. Glossary of terms used in pharmacovigilance. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf> (acessado em 15/Nov/2015).
4. Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Ciênc Saúde Coletiva* 2012; 17:61-70.
5. Souza TT, Godoy RR, Rotta I, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F, Correr CJ. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2014; 35:519-32.
6. Kongkaew C, Noyce P, Ashcroft D. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1017-25.
7. Lalvani P, Milstein J. Access to new health products in low income countries and the challenge of pharmacovigilance. https://www.empowerschoolofhealth.org/download.php?filename=1489064872_Pharmacovigilance%20Discussion%20Paper_new.pdf (acessado em 15/Mar/2016).
8. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, et al. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50(RR-13):1-35.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Data quality monitoring and surveillance system evaluation. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2014.
10. Calba C, Goutard FL, Hoinville L, Hendrikx P, Lindberg A, Saegerman C, et al. Surveillance systems evaluation: a systematic review of the existing approaches. *BMC Public Health* 2015; 15:448.
11. Nwokike J, Ludeman E, Thumm M. Pharmacovigilance systems in five Asian countries: comparative analysis of pharmacovigilance systems in five Asian countries. Arlington: Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services; 2013.
12. Olsson S, Pal SN, Stergachis A, Couper M. Pharmacovigilance activities in 55 low- and middle-income countries. *Drug Saf* 2010; 33:689-703.
13. World Health Organization. Minimum requirements for a functional pharmacovigilance system. October 2010. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/PV_Minimum_Requirements_2010_2.pdf (acessado em 15/Nov/2015).
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância no Brasil. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia> (acessado em 25/Abr/2016).
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o gerenciamento do risco em farmacovigilância. http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GR_FV.pdf?MOD=AJPERES (acessado em 25/Abr/2016).
16. Arskey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005; 8:19-32.
17. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci* 2010; 5:69.
18. Booth A. "Brimful of STARLITE": toward standards for reporting literature searches. *J Med Libr Assoc* 2006; 94:421-9, e205.

19. Noyes J, Lewin S. Extracting qualitative evidence. In: Noyes J, Booth A, Hannes K, Harden A, Harris J, Lewin S, et al., editors. Supplementary guidance for inclusion of qualitative research in Cochrane Systematic Reviews of Interventions. Version 1. Cochrane Collaboration Qualitative Methods Group; 2010. <http://cqrmg.cochrane.org/supplemental-handbook-guidance>.
20. Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União 1999; 27 jan.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1, de 26 de abril de 1999. Aprova o Regimento Interno e Quadro de Distribuição de Cargos em Comissão e Funções Comissionadas de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União 1999; 27 abr.
22. Dias MF. A Agência Nacional de Vigilância e o Sistema Nacional de Farmacovigilância. BE-PA Bol Epidemiol Paul 2005; (16). http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa16_msfarmacovigilância.htm.
23. Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Rev Bras Farmacogn 2010; 20:992-1000.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000. Diário Oficial da União 2000; 22 dez.
25. Arrais PSD, Vidotti CCF, Heleodoro NM, Martins R, Castilha SR. Sistema nacional de farmacovigilância: propostas de contribuição do Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Sismed). Saúde Debate 2002; 26:210-8.
26. Ministério da Saúde. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Diário Oficial da União 2001; 8 mai.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 89, de 8 de maio de 2001. Diário Oficial da União 2001; 14 mai.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 90, de 8 de maio de 2001. Diário Oficial da União 2001; 4 jun.
29. Uppsala Monitoring Centre. Members of the WHO Programme. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/2016> (acessado em 16/Mar/2016).
30. Arrais PSD. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. Cad Saúde Pública 2002; 18:1478-9.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Centros de farmacovigilância. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+++Comercializacao+++Pos++Uso/Farmacovigilancia> (acessado em 24/Abr/2016).
32. Coêlho HL, Arrais PSD, Gomes AP. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. Cad Saúde Pública 1999; 15:631-40.
33. Petramale CA. Projeto Hospitais Sentinela: uma estratégia de vigilância para a pós-comercialização de produtos de saúde. http://repositorio.enap.gov.br/bitstream/handle/1/483/Projeto_Hospitais_Sentinela.pdf?sequence=1 (acessado em 02/Abr/2016).
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 278, de 24 de outubro de 2002. Diário Oficial da União 2002; 25 out.
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 40, de 8 de março de 2006. Diário Oficial da União 2006; 9 mar.
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Apresentação do Notivisa. <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm> (acessado em 25/Abr/2016).
37. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de notificações de eventos adversos, intoxicações e queixas técnicas por Produto Motivo. http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/relatorio_notificacoes.html (acessado em 25/Abr/2016).
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Diário Oficial da União 2009; 11 fev.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 36, de 25 de julho de 2013. Diário Oficial da União 2013; 26 jul.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatórios de notificações de 2006 a 2013. <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/index.htm> (acessado em 25/Abr/2016).
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notivisa – Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária. <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm> (acessado em 25/Abr/2016).
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos. 2010. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e687bc0047457e328a38de3fbc4c6735/Guias+de+Farmacovigilancia+Detentores+Registro+Medicamento.pdf?MOD=AJPERES> (acessado em 20/Abr/2016).
43. Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária; Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica conjunta nº 02/2015. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015.
44. Mota DM. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. Rev Bras Epidemiol 2011; 14:565-79.
45. Penido CS, Silva LAM, França LFS, Calado GS. Brazilian National Pharmacovigilance Center: an overview of case safety reports assessment. In: 34th Annual Meeting of Representatives of the National Centres participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring. Dubrovnik: World Health Organization; 2011. p. 1.

46. Carmo EH. Monitoramento e gestão de risco sanitário: os desafios do SNVS para o usuário que é sujeito, cidadão e cliente. In: 15^o Encontro da Rede Sentinela – Fórum Internacional de Gestão do Risco Sanitário. Ipojuca: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Diário Oficial da União 2009; 18 ago.
48. Penido CS, Bittencourt MO, Cruz FCS, Silva LAM. Experiences from consumer reports in Brazil. In: 12th Annual Meeting of International Society of Pharmacovigilance. Cancun: International Society of Pharmacovigilance; 2012. p. 1.
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 406, de 14 de outubro de 2005. Diário Oficial da União 2005; 17 out.
50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 61, de 3 de fevereiro de 2016. Diário Oficial da União 2016; 5 fev.
51. Rocha JL, Silva CHL, Cyriaco CSS, Cury MEC, Oliveira MG, Gasparotto FS, et al. Farmacovigilância em tuberculose: relato de uma experiência no Brasil. *Vigil Sanit Debate* 2015; 3:131-5.
52. Ministério da Saúde. Guia de notificação de reações adversas no tratamento da hepatite C. Brasília: Ministério da Saúde; s.d.
53. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do usuário. Notivisa – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária – Módulo de notificação. Anexo 3 (Profissional da Saúde). Brasília: Ministério da Saúde; s.d.
54. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmácias participantes. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Farmacias+Notificadoras> (acessado em 25/Abr/2016).
55. Mota DM, Costa AA, Teixeira CDS, Bastos AA, Dias MF. Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância. *Ciênc Saúde Coletiva* 2010; 15:717-24.
56. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância 2012; 1(1).
57. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário para notificação do cidadão. <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/formularios.htm> (acessado em 24/Abr/2016).
58. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do usuário. Notivisa – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária – Módulo de notificação. Anexo 3 (Indústria). Brasília: Ministério da Saúde; s.d.
59. Botelho SF, Reis AMM. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos. *Ciênc Saúde Coletiva* 2015; 20:3897-905.
60. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informes. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia> (acessado em 25/Abr/2016).
61. Mariz LCV, Menezes FG. Estudo descritivo e comparativo de procedimentos em farmacovigilância no Brasil. *Rev Eletrônica Farm* 2012; IX:43-58.
62. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de atividades 2014. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015.
63. Arrais PSD. Farmacovigilância no Brasil. O papel da comissão instituída pela portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) nº 40 de 9/5/95. *Cad Saúde Pública* 1999; 15:205-6.
64. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância no Brasil. Unidade de Farmacovigilância. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; s.d.
65. Yadav S. Status of adverse drug reaction monitoring and pharmacovigilance in selected countries. *Indian J Pharmacol* 2008; 40 Suppl 1:S4-9.
66. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União 2006; 6 mai.
67. Wiktorowicz M, Lexchin J, Moscovice K, Silverides A, Eggertson L. Keeping an eye on prescription drugs, keeping Canadians safe. Toronto: Health Council of Canada; 2010.
68. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1.857, de 7 de novembro de 2017. Diário Oficial da União 2017; 9 nov.
69. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf* 1999; 21:429-47.
70. Bahri P. Public pharmacovigilance communication: a process calling for evidence-based, objective-driven strategies. *Drug Saf* 2010; 33:1065-79.
71. Armstrong R, Hall BJ, Doyle J, Waters E. “Scoping the scope” of a cochrane review. *J Public Health (Bangkok)* 2011; 33:147-50.
72. Izidoro A. Aspectos da produção científica da vigilância sanitária de medicamentos [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2013.
73. Gough D, Thomas J, Oliver S. Clarifying differences between review designs and methods. *Syst Rev* 2012; 1:28.
74. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, McEwen SA. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Synth Methods* 2014; 5:371-85.
75. Pirmohamed M, Atuah KN, Doodoo ANO, Winstanley P. Pharmacovigilance in developing countries. *BMJ* 2007; 335:462.
76. Vashisth S, Singh G, Nanda A. A comparative study of regulatory trends of pharmaceuticals in Brazil, Russia, India and China (BRIC) countries. *J Generic Med* 2012; 9:128-43.

Abstract

This scoping review aims to describe and characterize the Brazilian pharmacovigilance system Brazil (SINAF) and verify to what extent it meets the minimum requirements proposed by the World Health Organization for the functional performance of this type of national system. The literature search strategy used STARLITE recommendations and search terms in MEDLINE/PubMed, Google, the Brazilian National Press, and the website of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), from 1999, when Anvisa was created, to March 2016. The review included 47 publications (4.4%), out of a total of 1,068 identified, in the following order: 14 legal provisions (29.8%), 13 (27.6%) technical documents, and 10 (21.3%) scientific articles. The studies and technical documents covered the creation of the first pharmacovigilance technical unit at the federal level, the reporting system for adverse events, the National Monitoring Center, and the Technical Chambers on Medications. The reporting rate for adverse drug events in Brazil in 2013 was 36 reports per million inhabitants, considerably lower than the target proposed in the international literature, which suggests 300 reports per million inhabitants. This study identified structural and functional aspects that can compromise the performance of SINAF, such as lack of legislation officially establishing the system itself and its objectives.

Health Evaluation; Health Information Systems; Pharmacovigilance; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Adverse Drug Reaction Reporting Systems

Resumen

Esta revisión de alcance tiene como objetivo describir y caracterizar el sistema de farmacovigilancia de Brasil (SINAF) y constatar su adscripción a los requisitos mínimos propuestos por la Organización Mundial de la Salud, respecto al desempeño funcional de los sistemas nacionales de esta naturaleza. La estrategia de investigación bibliográfica utilizó recomendaciones del STARLITE y términos de búsqueda en las bases de datos MEDLINE/PubMed, Google, Imprenta Nacional de Brasil y de la página web de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), comprendiendo el período entre 1999, año de creación de la Anvisa, y marzo de 2016. Se incluyeron 47 (4,4%) publicaciones, de un total de 1.068 identificadas, predominando por este orden: 14 normas jurídicas (29,8%), 13 (27,6%) documentos técnicos y 10 (21,3%) artículos científicos. Los estudios y documentos técnicos analizados incluyeron la creación, en el ámbito federal, de la primera unidad técnica de farmacovigilancia del sistema de notificación de eventos adversos, el Centro Nacional de Monitoreo y la Cámara Técnica de Medicamentos. La tasa de notificación de eventos adversos en medicamentos dentro de Brasil correspondió, en 2013, a 36 notificaciones/1 millón de habitantes, bastante inferior a la meta propuesta en la literatura internacional, que sugiere 300 notificaciones/1 millón de habitantes. Este estudio identificó aspectos estructurales y funcionales que pueden comprometer el desempeño del SINAF, como la falta de legislación que instituya oficialmente al propio sistema y sus finalidades.

Evaluación en Salud; Sistemas de Información en Salud; Farmacovigilancia; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Sistemas de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos

Recebido em 02/Jan/2018
Versão final reapresentada em 05/Jul/2018
Aprovado em 25/Jul/2018