



# FARMACOVIGILÂNCIA: CONCEITO MODERNO DE UMA ANTIGA NECESSIDADE

PHARMACOVIGILANCE: A NEW CONCEPT OF AN OLD NEED

*Maria Cecília Lorenzi, Doutora em Otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

*Endereço para correspondência: Rua Abílio Soares, 438 apto 51 – 04005-001 – São Paulo /SP.  
Telefone: (011) 887-6063 – Fax: (011) 884-0690*

## **SUMMARY**

*The author defines pharmacovigilance as the process of identification, reporting, recording and systematic evaluation of the Adverse Drug Reactions (ADRs). After emphasizing the importance of the ADRs as a morbid entity, a few basic definitions are proposed. The main criteria of classification of ADRs are presented, and the most important points regarding the evaluation of causality between the administration of a medicine and an adverse reaction are discussed. The author points out the importance of the ADRs Spontaneous Reports as a tool of pharmacovigilance, a modern and efficient rational way of evaluating the risk-benefit ratio of the commercialized and developing drugs.*

## **INTRODUÇÃO**

No início dos anos 60, o conhecido desastre da talidomida tornou evidentes os riscos, algumas vezes desconhecidos, da terapêutica medicamentosa. Percebeuse, então, a necessidade de sistemas racionais de observação e cadastro das Reações Adversas aos Medicamentos (RAMs)<sup>1</sup>

Chama-se de farmacovigilância ao processo de identificação, registro, cadastro e avaliação sistemática das RAMs. A farmacovigilância é o ramo da farmacoepidemiologia que avalia a questão da relação risco-benefício tanto das drogas comercializadas quanto daquelas em qualquer etapa de desenvolvimento que antecede seu registro e comercialização.

Algumas questões particulares como riscos específicos de determinadas populações a certas drogas (como crianças e pacientes HIV positivos, por exemplo) ou aspectos ligados à segurança da auto-medicação também são contemplados<sup>2,3,4</sup>. Questões relacionadas às falhas técnicas de fabricação dos produtos farmacêuticos ou de suas embalagens também são avaliadas.

Trataremos neste artigo basicamente das RAMs a medicamentos já comercializados lembrando, entretanto, que há uma crescente necessidade de avaliação precoce da relação risco/benefício das novas drogas em desenvolvimento, pois apenas nos casos extremamente fa-

voráveis, ou seja, em que os benefícios superem em muito os possíveis riscos, ficam justificados os elevados investimentos necessários por parte da indústria farmacêutica<sup>5</sup>

## **RAMS: GENERALIDADES**

As RAMs representam uma das principais causas de óbito nos EUA: há estimativa de que as RAMs ocupem a quarta posição dentre as principais causas de morte naquele país, sendo ultrapassadas apenas pelas doenças cardíacas, pelas neoplasias e pelos derrames cerebrais<sup>6</sup>. Há poucos trabalhos científicos a este respeito, mas sabe-se que este quadro é, em realidade, ainda mais dramático pois apenas um pequeno número das RAMs é relatado, mesmo nos países em que isto é obrigatório por parte dos profissionais de saúde para os órgãos competentes da Saúde Pública (como na França, no Reino Unido, nos EUA ou, como representantes da América Latina, na Argentina e, mais recentemente, no México).

Um estudo realizado pelo Centro de Farmacovigilância de Bordeaux, na França, demonstrou que para a população de clínicos gerais da região apenas uma em cada 25.000 reações adversas é relatada (apesar da obrigatoriedade de relato por parte dos médicos franceses, vigente desde 1984 !)<sup>7</sup>

## **RAMS: DEFINIÇÕES BÁSICAS**

Um dos grandes problemas da farmacovigilância é a falta de padronização mundial tanto no que diz respeito aos procedimentos quanto à terminologia empregada.

Inúmeros Conselhos Internacionais e Conferências de Harmonização vêm tratando da questão, buscando definir uma linguagem comum aos interessados pelo tema<sup>8,9</sup>. Assim, temos:

- **Reação adversa:** resposta indesejada na qual se suspeita relação causal com o uso de determinado medicamento.
- **Efeito colateral:** corresponde a um efeito indesejado de um produto farmacêutico nas doses habitualmente empregadas, relacionado às suas propriedades farmacológicas. Também conhecido como **reação adversa Tipo A**.
- **Reações adversas Tipo B:** são reações individuais, geralmente alérgicas ou idiossincrásicas, mais raras e geralmente inesperadas e imprevisíveis, não relacionadas às propriedades farmacológicas da droga e geralmente com pouca ou nenhuma relação com a dose empregada.
- **Reações adversas do Tipo C:** correspondem a novos fatores de morbidade ou alterações na frequência de doenças naturais, provocadas geralmente por tratamentos crônicos. São reações relativamente comuns que apresentam efeitos visíveis a nível de Saúde Pública. (o tratamento crônico do diabetes mellitus, por exemplo, acarreta um aumento de sobrevivência dos pacientes, acarretando um aumento na incidência de uma série de outras afecções antes pouco frequentes na população de diabéticos).
- **Eventos adversos:** correspondem às ocorrências médicas indesejáveis observadas no decorrer de um tratamento medicamentoso **sem que haja, necessariamente, qualquer suspeita de relação causal com o uso do medicamento em questão**. O relato de eventos adversos ocorre apenas durante pesquisas clínicas de drogas em desenvolvimento ou em pesquisas que utilizem medicamentos já comercializados. Por exemplo, se no decorrer de uma pesquisa em que se avalia um antibiótico, um paciente sofrer um acidente automobilístico fatal, trata-se de um evento adverso sério, mesmo na ausência denexo causal entre o óbito e o medicamento estudado. Este critério mais rigoroso utilizado em pesquisas clínicas é intencional e visa a detecção de "sinais", ou seja, ocorrências indesejáveis relacionadas à droga estudada até então desconhecidas em sua natureza ou frequência.

## **RAMS: CLASSIFICAÇÃO**

As reações adversas são geralmente classificadas em<sup>10</sup>:

### **1. Sérias e não-sérias**

Onde as reações sérias são aquelas cuja evolução contemple óbito, hospitalização, ocorrência de malformações congênitas ou outros eventos importantes sob o ponto de vista médico.

Consideram-se RAMs não-sérias aquelas que não se enquadraram nos critérios anteriormente citados.

### **2. Leves, moderadas e severas**

Esta classificação se relaciona à graduação de intensidade da reação. Assim, uma reação séria não é necessariamente severa (por exemplo, uma hipoglicemia reacional leve pode dar origem a uma internação hospitalar correspondendo, portanto, uma reação adversa séria; do mesmo modo, a ocorrência de uma cefaléia muito intensa como reação adversa caracteriza uma reação severa porém não-séria, desde que não implique em óbito ou hospitalização).

### **3. Outros critérios de classificação**

Uma RAM é dita **conhecida** quando estiver mencionada, explicitamente ou através de condição semelhante, na bula do produto. As chamadas RAMs **desconhecidas** são aquelas cuja natureza, severidade ou frequência não estiverem definidas na bula do produto (a compilação e a análise dos relatos espontâneos de RAMs são fundamentais quando da atualização de bulas de produtos farmacêuticos).

Outro critério empregado na classificação das RAMs diz respeito à sua frequência. Assim, as RAMs podem ser: a) **muito comuns** (quando sua incidência for superior a 1/10 ou 10% dos casos); b) **comuns** ou **frequentes** (quando sua incidência for superior a 1/100 e inferior a 1/10 casos, ou seja, 1% < frequência < 10%); **ocasionais** ou **infrequentes** (quando 0,1% < frequência < 1%); **raras** (quando 0,01% < frequência < 0,1%); e **muito raras** ou **isoladas** (quando sua ocorrência for inferior a 1/10.000 casos, ou seja, < 0,01%).

## **RAMS: IDENTIFICAÇÃO**

É fundamental na prática clínica diária que os profissionais de saúde, especialmente os médicos, mantenham-se alertas e sejam capazes de identificar possíveis reações adversas. Neste sentido, constitui ponto fundamental a avaliação da relação causal entre o uso de determinada medicação e a reação observada.

Não há regras fixas para a determinação da relação de causalidade, mas alguns itens são fundamentais<sup>10</sup>:

- Presença de relação temporal compatível entre exposição à droga suspeita e aparecimento da reação adversa.
- Re-exposição à droga suspeita provocando reação adversa semelhante à inicialmente observada.
- Ausência de explicação alternativa para a reação observada (ou seja, ausência de condição associada que justifique a reação).
- Presença de fator de risco para a reação adversa em questão.

A relação causal com o tratamento administrado e a RAM pode ser, então, classificada em altamente provável, provável, possível, pouco provável ou não relacionada. A falta de dados suficientes para análise impossibilita a determinação de relação causal de maneira adequada, o que torna evidente a importância de que os relatos de RAMs sejam extremamente completos.

## **RELATOS DE SUSPEITA DE RAMS**

Várias são as fontes de relatos de RAMs. A principal delas consiste nos chamados Relatos Espontâneos de RAMs, ou seja, relatos oriundos da prática médica diária, embora em alguns países as autoridades sanitárias aceitem relatos provenientes de outros profissionais da saúde ou até mesmo dos próprios pacientes. Por outro lado, há os relatos originados de observações de prescrições monitorizadas, realizados em nosso país geralmente sob supervisão das indústrias farmacêuticas responsáveis pela comercialização do produto que se deseja estudar?

Há ainda os relatos de RAMs oriundos da literatura médica que, ainda que menos numerosos, correspondem geralmente a reações adversas sérias, severas e inesperadas. Os estudos farmacoepidemiológicos (de coorte ou caso-controle) também não podem ser esquecidos<sup>11</sup>.

No que diz respeito aos relatos de RAMs da prática clínica diária, as grandes indústrias do ramo farmacêutico já estão dotadas de bases de dados internacionais de farmacovigilância, aptas a receber relatos dos responsáveis locais por assuntos ligados à segurança dos medicamentos por elas comercializados. Pode-se obter dados quanto à frequência de reações adversas observadas, embora esta questão seja um dos pontos críticos da farmacovigilância, dependendo de dados locais de prescrição<sup>11</sup>.

Vale ressaltar que, apesar dos relatos de RAMs não serem compulsórios em nosso país pelos profissionais de saúde ou pela indústria farmacêutica, muito se tem discutido, acreditando-se que a obrigatoriedade de relato deve muito em breve se tornar realidade. É necessária uma maior atenção por parte dos médicos em geral com relação a esta questão uma vez que os relatos de suspeita

de reação adversa a drogas comercializadas constituem excelente indicador do real perfil de segurança de um produto.

## **CONCLUSÃO**

É crescente a preocupação com relação à segurança medicamentosa tanto por parte dos serviços de Saúde Pública quanto por parte da indústria farmacêutica.

A **farmacovigilância**, termo da moda atual, constitui um meio moderno efetivo de avaliação racional da relação risco-benefício dos medicamentos e procedimentos terapêuticos. Esta avaliação vem se tornando fundamental na avaliação das novas drogas em desenvolvimento, apresentando papel determinante no sucesso dos novos medicamentos comercializados, cada vez mais numerosos.

É fundamental a conscientização dos profissionais da saúde para a importância dos Relatos de Suspeita de Reação Adversa aos Medicamentos tanto para a indústria farmacêutica quanto para os órgãos responsáveis da Vigilância Sanitária.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. LAUSON, D. H. - Pharmacovigilance in the 1990s. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 44: 109-10, 1997.
2. AUTRET, E.; JONVILLE, A. P. - Pharmacovigilance pédiatrique. *Pédiatrie*, 45: 763-7, 1990.
3. CALVO, G.; MORROS, A.; MATEU, S. et al. - Adverse drug reactions in HIV positive hospitalized patients. A one year drug surveillance program: study design. *Math. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 18 (Suppl C): 27-8, 1996.
4. MONTASTRAUC, J. L.; BAGHERI, H.; GÉRAUD, T. et al. - Pharmacovigilance de l'automédication. *Thérapie*, 58: 105-10, 1997.
5. ABAIDIE, E.; SOUETRE, E. - Aspects économiques de la pharmacovigilance dans l'industrie pharmaceutique. *Thérapie*, 48: 125-7, 1993.
6. BONN, D. - Adverse drug reactions remain a major cause of death. *Lancet*, 351: 1183, 1998.
7. MORIDE, V.; HARAMBORU, F.; REQUEJO, A. A. et al. - Under reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 43: 177-81, 1997.
8. EDWARDS, I. R.; BIRIELL, C. - Harmonization in pharmacovigilance. *Drug Saf.*, 10: 93-102, 1994.
9. MEYBOOM, R. H. B.; EGBEATS, A. C. G.; EDWARDS, A. et al. - Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf.*, 16: 355-65, 1997.
10. CIOMS. International Reporting of Adverse Drug Reactions. Geneva: OMS, 1990. 66p.
11. WALLER, P. C. - Dealing with variability: the role of pharmacovigilance. *J. Pharm. Pharmacol.*, 46 (Suppl 1): 445-9, 1994.

## **NORMAS PARA RECEBIMENTO DE COLABORAÇÕES**

A Revista "@rquivos de Otorrinolaringologia" aceita colaborações de colegas otorrinolaringologistas e fonoaudiólogos. As colaborações podem ser em forma de artigos originais, apresentação de casos, condutas, técnicas cirúrgicas, assuntos de interesse atual, etc.

As normas para envio são:

- 1) Duas cópias datilografadas em espaço duplo, papel sulfite branco com margens laterais, ou preferencialmente em 1 cópia datilografada e disquete com arquivo do programa WORD.
- 2) A primeira página deve conter:
  - a) o título da colaboração em português e inglês,
  - b) o nome dos autores com títulos pessoais
  - c) nome e endereço do autor principal
  - d) local (instituição) onde o trabalho foi realizado
  - e) outros dados (fonte de suporte, apresentação em congresso etc)
- 3) Na segunda página, incluir resumo do artigo em português e em inglês (máximo de 150 palavras).
- 4) Da terceira página em diante, o texto com as referências bibliográficas.

5) Para as referências bibliográficas, deverá ser usada a sistemática abaixo:

**Periódicos:** Sobrenome do Autor, Iniciais - Título do Artigo. Nome do Periódico, volume: página inicial - página final, ano.

**Teses:** Sobrenome do Autor, Iniciais - Título da Tese, Cidade, ano, página. (Tese de Mestrado ou Doutorado - Nome da Faculdade).

**Livros:** Sobrenome do Autor, Iniciais - Nome do Livro, Cidade, Editora, ano. Página inicial - página final.

**Capítulos de Livro:** Sobrenome do Autor do Capítulo, Iniciais - Nome do Capítulo. In: Sobrenome do Autor do Livro, Iniciais - Nome do Livro, Cidade Editora, ano. Página inicial - página final. (observar a pontuação).

6) Ilustrações - Fotos em papel brilhante, preto e branco, de 9x12 cm. Legendas datilografadas separadamente. Duas cópias de cada foto. Serão aceitos desenhos. Ilustrações coloridas poderão ser publicadas a critério editorial.

**Enviar as colaborações para: Fundação Otorrinolaringologia**  
**A/C - Dra. Tanit Ganz Sanchez**  
**Rua Pedroso Alvarenga, 1255 cj. 27**  
**São Paulo - SP - 04531-012.**