

Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios

National Pharmacovigilance Systems in Brazil and Portugal: similarities, differences, and challenges

Sistema Nacional de Farmacovigilância en Brasil y en Portugal: semejanzas, diferencias y desafíos

Vera Lúcia Edais Pepe ¹
Hillegonda Maria Dutilh Novaes ²

doi: 10.1590/0102-311X00043019

Resumo

Os Sistemas Nacionais de Farmacovigilância (SINAF), ao realizar a gestão do risco sanitário, identificam, avaliam e atuam na sua minimização, contribuindo para o uso adequado dos medicamentos, a segurança do paciente e a melhor qualidade do cuidado. O registro acelerado, cada vez mais frequente, dificulta a avaliação da eficácia e segurança de novas substâncias, agregando dificuldades para a regulação contemporânea e para a proteção da saúde. O artigo analisa, por meio da aplicação de indicadores propostos pela Organização Mundial da Saúde, os SINAF de Portugal e do Brasil. O SINAF brasileiro foi institucionalizado mais tardiamente, gera menos sinais de segurança, apresenta menor taxa de notificação de suspeitas de eventos adversos a medicamentos (EAM) e demonstra dificuldade na produção e disseminação de informação a profissionais e população. Portugal se favorece da condição de estado membro da Agência Europeia de Medicamentos. Sugere-se, ainda, que as diferenças se relacionem ao contexto político-social que dificulta a implantação das políticas públicas e compromete a efetividade do SINAF brasileiro. São desafios para os SINAF a sensibilização dos profissionais, a adoção de métodos complementares à notificação voluntária, a farmacovigilância de medicamentos biológicos e de base genética, e a avaliação do impacto de suas ações. O SINAF brasileiro tem como desafio complementar aprimorar a captação e qualidade das notificações, inclusive da indústria, gerar sinais de segurança no contexto nacional e comunicar o risco, de forma tempestiva, a profissionais e população.

Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Preparações Farmacêuticas; Farmacovigilância

Correspondência

V. L. E. Pepe
Departamento de Administração e Planejamento em Saúde,
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação
Oswaldo Cruz
Rua Leopoldo Bulhões 1480, 7º andar, Rio de Janeiro, RJ
21041-210, Brasil.
verapepe@ensp.fiocruz.br

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

² Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo,
Brasil.



Introdução

Medicamentos representam alternativa terapêutica dominante na atenção à saúde, mas sua utilização adequada, equitativa e universal implica desafios. Estima-se que, em 2020, predomine o consumo de antineoplásicos e biológicos. Além do alto custo, novos medicamentos agregam dificuldades para a regulação sanitária em função das características de desenvolvimento e maior gravidade de eventos adversos a medicamentos (EAM) ¹.

A eficácia, definida nos ensaios clínicos controlados; a segurança, estabelecida da Fase I à Fase IV; e a efetividade, após a utilização dos medicamentos, são conceitos norteadores da tomada de decisão para o registro e incorporação dos novos medicamentos nos sistemas de saúde. No entanto, tem sido crescente o registro após a realização de um ou nenhum estudo clínico de Fase III e o uso de desfechos substitutivos, com escassa publicação de estudos pós-comercialização ^{2,3}. A incorporação de medicamentos novos, antes da finalização dos ensaios clínicos de Fase III, pode resultar na utilização de medicamentos nem sempre seguros e com eficácia estabelecida de forma inconclusiva ⁴.

O monitoramento dos efeitos da utilização de novos medicamentos, para corroborar a decisão de registro e incorporação ou orientar medidas regulatórias, desafia a indústria e os sistemas de saúde ⁵. A regulação dos medicamentos, no mundo, busca acompanhar as profundas modificações no desenvolvimento dos medicamentos, atuando em defesa dos interesses sanitários, em cenário com forte atuação do setor farmacêutico. As instâncias reguladoras, responsáveis pelo registro e monitoramento do uso dos medicamentos, restringem, por vezes, os interesses econômicos e, por outro lado, podem ser responsabilizadas quando medicamentos não eficazes ou perigosos são introduzidos ou mantidos nos mercados ⁶.

A Comunidade Europeia reviu sua legislação e instituiu, no âmbito da gestão do risco sanitário, a obrigatoriedade de planos de gestão de risco no registro de novos medicamentos, o plano de minimização de riscos, a realização de estudos de segurança e eficácia pós-autorização, o papel do Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância e a publicidade dos documentos e decisões ⁷.

O Programa Internacional de Monitoramento dos Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS) conta com países membros cujos Sistemas Nacionais de Farmacovigilância (SINAF) são capazes de identificar e gerenciar EAM, informando sobre a utilização de medicamentos e seus efeitos, e provendo informações sobre segurança, em benefício da política de saúde e da população ⁸.

Este artigo objetiva analisar os SINAF de Brasil e de Portugal, por meio de indicadores de análise definidos pela OMS, em 2015, considerando estrutura, dinâmica e resultados ⁸.

Métodos

A escolha dos dois países considerou o acesso universal à saúde, terem buscado a instituição de seus SINAF na década de 1990, embora com a institucionalização dos SINAF em contextos políticos, sociais e econômicos diversos ^{9,10}. Portugal realiza as ações de seu SINAF no âmbito da União Europeia, participando da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, por sua sigla em inglês), instância reguladora supranacional, em igualdade de condições com os demais Estados membros ¹¹. O Brasil participa de ações colaborativas internacionais, especialmente com a América Latina, visando à harmonização regulatória e à cooperação multilateral, mas inexistente, no Mercosul, uma instância reguladora supranacional ¹².

Foi realizada análise documental, normativa e de literatura de Portugal e do Brasil. Foram consultadas, nos meses de abril a outubro de 2018, páginas eletrônicas das agências reguladoras de Portugal – a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed. <https://www.infarmed.pt/>) e do Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/>), além da página da EMA (<https://www.ema.europa.eu/>).

Foram identificadas normas relacionadas à farmacovigilância, instrumentos e iniciativas de captação e gestão da informação de EAM. A busca bibliográfica utilizou a combinação de descritores, selecionados valendo-se dos *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS), “Farmacovigilância”, “Portugal” e “Brasil” adequados à base de dados Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e, no Brasil, foi também consultada a Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD).

Os indicadores de avaliação dos sistemas de farmacovigilância propostos pela OMS orientaram a análise, sendo selecionados os indicadores para os quais existiam, em documentos oficiais e na literatura, informação disponível em ambos os países ⁸. São duas as categorias de indicadores: os indicadores *core*, relacionados à estrutura, processos e resultados da Farmacovigilância, considerados de alta relevância para caracterizar os SINAF; e os indicadores complementares, úteis para auxiliar na sua caracterização.

Os sete indicadores *core* de estrutura selecionados foram a existência de: (1) centro de farmacovigilância; (2) arcabouço legal; (3) autoridade reguladora; (4) ficha padronizada de notificação de EAM; (5) processo para coleta, armazenamento e análise das notificações de EAM; (6) instrumento para a disseminação de informação; e (7) Comitê Nacional de Farmacovigilância. Os dois indicadores *core* de processo foram adaptados para permitir a comparação entre os países. Considerou-se o número de notificações recebidas no ano anterior (2017) e o número total de notificações na base nacional, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Esse último indicador considerou a existência de informação para ambos os países. O indicador *core* de resultado, número de sinais de segurança gerados pelos centros de farmacovigilância, considerou o período de setembro de 2012 a dezembro de 2017, com exclusão dos sinais de vacinas e duplicações. As vacinas foram excluídas pois a notificação e atuação sobre os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) está, no Brasil, sob a responsabilidade da Secretaria Nacional de Vigilância em Saúde e com o sistema de informação diferenciado (SIPNI – Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações). A informação, na página eletrônica do Infarmed, é direcionada para a EMA, sendo considerados os sinais discutidos pelo Comitê para a Avaliação dos Riscos em Farmacovigilância (PRAC, por sua sigla em inglês), especialmente os que resultaram em recomendação de atualização na informação sobre o medicamento. Na página eletrônica da Anvisa, coletaram-se os alertas de informações relacionados à segurança.

Foi possível obter informações sobre outros indicadores recomendados: existência de programa (incluindo laboratório) para monitorar a qualidade dos medicamentos; exigência de notificação pelo detentor de registro; número de notificações por milhão da população recebidas no ano e atividade de farmacovigilância incluída em programa de saúde pública ⁸.

Resultados

Em Portugal, o Infarmed regula os medicamentos e coordena o SINAF, criado em 1991, por meio da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM/Infarmed). No Brasil, essas atribuições são do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) e da Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Anvisa.

O Quadro 1 apresenta os indicadores de avaliação dos SINAF de Portugal e do Brasil, para os quais foi possível obter informações em ambos os países.

Os dois países têm centro de farmacovigilância e dispositivos legais que estruturam a Farmacovigilância, tanto em normas sobre medicamentos, como em normas específicas de farmacovigilância, estando as principais relacionadas nos Quadros 2 e 3.

Em ambos os países o SINAF tem ficha padronizada distinta para a notificação de eventos adversos por profissionais de saúde e pela população. Contam, igualmente, com processos para coleta, armazenamento e análise dos EAM, bem como estabelecimento de relação de causalidade. Em Portugal, o Portal de Notificação de Reações Adversas permite a coleta de notificação espontânea de reações adversas a medicamentos (RAM) por via direta, e a indústria farmacêutica notifica o Infarmed por via indireta. As notificações são armazenadas e analisadas pela DGRM/Infarmed, que as envia para as bases de dados europeias (Eudravigilance) e da OMS (VigiBase).

No Brasil, o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Vigipós), tem como objetivo monitorar, analisar e investigar os eventos adversos e também enviar as informações para a OMS. Recentemente, o Brasil adotou o sistema de notificação VigiMed, adaptado do sistema da OMS. Além da notificação voluntária, existem estratégias específicas que buscam aumentar as notificações: estratégia pioneira, em 2002, o Projeto Hospitais Sentinela, com busca ativa de reações adversas e desvios de qualidade, que conta com cerca de 230 unidades de saúde no país.

Quadro 1

Indicadores de análise dos Sistemas Nacionais de Farmacovigilância (SINAF) de Portugal e do Brasil (outubro, 2018).

| Indicadores de análise * | Sistema nacional | | Fontes | |
|---|---|---|---|---|
| | Portugal | Brasil | Portugal | Brasil |
| Indicadores <i>core</i> de estrutura | | | | |
| Existência de centro de farmacovigilância | Sim | Sim | <i>Despacho Normativo nº 107</i> , de 27 de junho de 1992 ³⁹ | <i>Portaria MS nº 696</i> , de 7 de maio de 2001 ⁴⁰ |
| Existência de normas sobre farmacovigilância | Sim | Sim | Infarmed ⁴¹ | Mota et al. ¹³ ; Anvisa ⁴² |
| Existência de autoridade reguladora | Sim | Sim | Infarmed ⁴³ | Anvisa ⁴² |
| Existência de ficha padronizada de notificação de EAM | Sim, uma para profissionais de saúde e outra para os cidadãos | Sim, uma para profissionais de saúde e outra para os cidadãos | Infarmed ⁴⁴ | Anvisa ⁴⁵ |
| Existência de processo para coleta, armazenamento e análise das notificações de EAM | Sim | Sim | Herdeiro et al. ⁷ | Mota et al. ¹³ |
| Existência de instrumento para disseminação de informação sobre farmacovigilância | Boletim de farmacovigilância, alertas de segurança; comunicações dirigidas aos profissionais de saúde e materiais educacionais | Alertas, informações da indústria farmacêutica, boletim de farmacovigilância e manuais para profissionais de saúde e detentores de registro | Infarmed ⁴³ | Anvisa ⁴⁶ |
| Existência de Comitê Nacional de Farmacovigilância | Comissão de avaliação de medicamentos | Câmara Técnica de Farmacovigilância | <i>Decreto-Lei nº 176</i> , de 30 de agosto de 2006 ⁴⁷ | <i>Portaria nº 1.856</i> , de 7 de novembro de 2017 ⁴⁸ |
| Indicadores <i>core</i> de processo | | | | |
| Número de notificações recebidas no ano anterior (2017) | 6.105 notificações, predominantemente da indústria farmacêutica | 12.450 notificações, com predomínio dos hospitais sentinelas | Infarmed ⁴⁹ | Anvisa ⁵⁰ |
| Número total de notificações na base nacional (no período de 2013-2017) | 25.572 notificações | 51.380 notificações | Infarmed (http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/notificacao-de-ram/relatorios_analise_periodica_dados , acessado em 21/Jun/2019) | Anvisa ⁵⁰ |
| Indicador <i>core</i> de resultado/impacto | | | | |
| Número de sinais gerados pelo centro de farmacovigilância (09/2012 a 12/2017) | 157 sinais discutidos na Comitê para a Avaliação dos Riscos em Farmacovigilância (PRAC) geraram modificações na informação dos medicamentos | 30 alertas foram disponibilizados na página da Anvisa | EMA ⁵¹ | Anvisa (http://portal.anvisa.gov.br/alertas , acessado em 05/Jul/2019) |

(continua)

Quadro 1 (continuação)

| Indicadores de análise * | Sistema nacional | | Fontes | |
|---|--|---|---|---|
| | Portugal | Brasil | Portugal | Brasil |
| Outros indicadores | | | | |
| Existência de programa (incluindo laboratório) para o monitoramento da qualidade dos produtos farmacêuticos | Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ); Laboratório de Biologia e Microbiologia (LBM); Laboratório de Química e Tecnologia Farmacêuticas (LQTF) | Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária (RNLVISA) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e laboratórios oficiais estaduais e municipais | <i>Deliberação nº 1.991</i> , de 3 de novembro de 2015 ⁵² ; Infarmed ⁵³ | Anvisa ⁵⁴ |
| Exigência de submissão de relatório periódico de segurança pelo detentor do registro | Sim | Sim | <i>Decreto-Lei nº 176</i> , de 30 de agosto de 2006 ⁴⁷ | <i>Resolução RDC nº 04</i> , de 10 de fevereiro de 2009 ⁵⁵ ; <i>Instrução Normativa nº 14</i> , de 27 de outubro de 2009 ⁵⁶ |
| Número anual de notificações recebidas por milhão de habitantes (2008 a 2013) | Taxa anual média de notificação: 229 notificações/milhão de habitantes | Taxa anual média de notificação: 25 para cada milhão de habitantes | Calculado com base em Scripcaru ⁵⁷ | Mota et al. ¹³ |
| Atividades de farmacovigilância em programas de saúde pública | Sim, na especialidade de gastroenterologia | Sim, nos programas de tuberculose e hepatites virais | Infarmed ⁵⁸ | Mota et al. ¹³ |

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EAM: eventos adversos a medicamentos; EMA: Agência Europeia de Medicamentos;

Infarmed: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

* Indicadores para os quais foi possível obter informações em ambos os países, com base em dados da Organização Mundial da Saúde ⁸. Alguns sofreram adaptação de forma a se adequar às informações disponíveis.

Quadro 2

Principais normas relacionadas à farmacovigilância no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) de Portugal (outubro, 2018).

| Norma | Assunto |
|---|---|
| <i>Decreto-Lei nº 72</i> , de 8 de fevereiro de 1991 ⁵⁹ | Criou o SINAF português e definiu que os detentores de registro e profissionais de saúde deveriam comunicar as reações adversas a medicamentos |
| <i>Despacho Normativo nº 107</i> , de 27 de junho de 1992 ³⁹ | Reafirmou a criação do SINAF e criou o Centro Nacional de Farmacovigilância |
| <i>Decreto-Lei nº 10</i> , de 15 de janeiro de 1993 ⁶⁰ | Criou a atual Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., a partir do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (Infarmed) |
| <i>Decreto-Lei nº 176</i> , de 30 de agosto de 2006 ⁴⁷ | Revisou a legislação de medicamento de uso humano à luz das diretivas da Comunidade Europeia e reuniu as normas relacionadas à regulação de medicamentos desde a produção até a comercialização |
| <i>Decreto-Lei nº 46</i> , de 24 de fevereiro de 2012 ⁶¹ | Definiu missão e atribuições da Infarmed |
| <i>Decreto-Lei nº 20</i> , de 14 de fevereiro de 2013 ⁶² | Alterou o <i>Decreto-Lei nº 176/2006</i> , de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo a <i>Diretiva nº 2010/84/UE</i> do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de dezembro de 2010 |
| <i>Decreto-Lei nº 128</i> , de 5 de setembro de 2013 ⁶³ | Alterou o <i>Decreto-Lei nº 176/2006</i> , de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, (...) transpondo para o ordenamento jurídico nacional (...) a <i>Diretiva nº 2012/26/UE</i> , do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2012, que altera a <i>Diretiva 2001/83/CE</i> no que diz respeito à farmacovigilância |

Fonte: Herdeiro et al. ⁷; Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. ⁴¹.

Quadro 3

Principais normas relacionadas à farmacovigilância no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) do Brasil (outubro, 2018).

| Norma | Assunto |
|--|--|
| <i>Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976</i> ⁶⁴ | Diz em seu art. 79 "... <i>todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente...</i> " |
| <i>Portaria nº 577, de 20 de dezembro de 1978</i> ⁶⁵ | Recomendou à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que "... <i>adote as providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, que terá por finalidade a notificação, registro e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde...</i> " |
| <i>Portaria MS/SVS nº 40, de 9 de maio de 1995</i> ⁶⁶ | Instituiu a Comissão para propor o Sistema Nacional de Farmacoepidemiologia |
| <i>Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998</i> ⁶⁷ | Aprovou a Política Nacional de Medicamentos que tem como diretrizes a Regulamentação Sanitária de Medicamentos e a Garantia da Segurança, Eficácia e Qualidade dos Medicamentos |
| <i>Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999</i> ⁶⁸ | Diz em seu art. 89 "... <i>a Autoridade Sanitária local, deve estabelecer mecanismos para efetuar a farmacovigilância dos medicamentos a base das substâncias constantes das listas da Portaria SVS/MS nº 344/98 e de suas atualizações, quando forem considerados de risco aumentado para a saúde individual ou coletiva...</i> " |
| <i>Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999</i> ⁶⁹ | Criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que deve estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica |
| <i>Portaria MS nº 696, de 7 de maio de 2001</i> ⁴⁰ | Criou o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) |
| <i>Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003</i> ⁷⁰ | Exige a apresentação, pela indústria detentora do registro, dos dados de farmacovigilância, nos moldes do <i>Periodic Safety Update Report/International Conference on Harmonisation</i> para a renovação de registro de medicamento novo junto à Anvisa |
| <i>Resolução RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009</i> ⁵⁵ | Estabeleceu normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos |
| <i>Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009</i> ⁷¹ | Instituiu, na Anvisa, o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Vigipós) |
| <i>Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010</i> ⁷² | Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências |
| <i>Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009</i> ⁵⁶ | Aprovou as guias de farmacovigilância |
| <i>Resolução RDC nº 36, de 25 de julho de 2013</i> ⁷³ | Notificação compulsória de eventos adversos pelo Núcleo de Segurança do Paciente de serviços de saúde |
| <i>Resolução RDC nº 51, de 29 de setembro de 2014</i> ⁷⁴ | Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, criada em 2002 |
| <i>Portaria nº 1.856, de 7 de novembro de 2017</i> ⁴⁸ | Instituiu a Câmara Técnica de Farmacovigilância |
| <i>Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017</i> ⁷⁵ | Trata do registro e renovação de medicamentos novos |

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária⁴².

O indicador para a presença de sistema regular de disseminação de informação sobre segurança de medicamentos mostra importantes diferenças, na frequência e regularidade, entre os dois países. O SINAF português dissemina, regularmente, em sua página eletrônica, informações sobre a segurança de medicamentos por meio de: (1) boletim mensal de farmacovigilância; (2) alertas de segurança; (3) encaminhamento para a página da EMA aos sinais e relatórios de segurança e (4) comunicações e materiais educacionais dirigidos aos profissionais de saúde e à população. No Brasil, a Anvisa tem, em sua página eletrônica, direcionamento para: (1) alertas, que são novas informações relacionadas à segurança dos medicamentos comercializados no Brasil; (2) boletins para profissionais de saúde e cidadãos; (3) manuais e guias contendo orientações aos profissionais de saúde, vigilâncias sanitárias e empresas detentoras do registro de medicamentos; e (4) informações das indústrias farmacêuticas,

geralmente destinadas aos profissionais de saúde. Os boletins de farmacovigilância não têm regularidade; foram encontrados quatro boletins de 2012 a 2014. Os alertas serão analisados mais adiante.

No que diz respeito à existência de comitê qualificado de assessoramento técnico houve, também, diferença de 11 anos no tempo de sua instituição legal. O *Decreto Lei nº 176*, de 30 de agosto de 2006, definiu a Comissão de Avaliação de Medicamentos como órgão consultivo do Infarmed, que emite pareceres sobre a avaliação de medicamentos e sobre Farmacovigilância. Somente em 2017, a *Portaria Anvisa/MS nº 1.856* instituiu a Câmara Técnica de Farmacovigilância, para assessorar a Anvisa na tomada de decisões regulatórias, de pesquisa e formação de recursos humanos, além de contribuir para produzir relatórios, análises, material técnico-científico e participar na integração e intercâmbio com instituições nacionais e internacionais.

O SINAF português obteve, em 2017, 6.105 notificações de suspeitas de reações adversas, sendo 56,6% oriundas da indústria farmacêutica. No Brasil, o Notivisa (Notificações em Vigilância Sanitária) recebeu 12.450 notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos, predominando a notificação pelos hospitais sentinela (55,1%) e com ínfima notificação dos detentores de registro de medicamentos (0,7%).

Em Portugal, o número total de notificações foi de 22.928, no período de 2013 a 2017. Na base brasileira, consta um total de 51.380 notificações de suspeita de EAM, recebidas no mesmo período.

O PRAC recomendou a atualização das informações sobre segurança para 158 dos 318 sinais discutidos no período de setembro de 2012 a dezembro de 2017. No Brasil, a Anvisa disponibilizou, no mesmo período, em sua página eletrônica, trinta alertas de segurança, sendo oito deles coincidentes com os sinais evidenciados pela EMA.

O Infarmed tem a Direção de Comprovação da Qualidade de Medicamentos (DCQ), contando com dois laboratórios – Laboratório de Biologia e Microbiologia (LBM) e Laboratório de Química e Tecnologia Farmacêuticas (LQTF), e fazem parte da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos. A Anvisa tem uma Gerência de Laboratórios de Saúde Pública e, no Brasil, o controle de qualidade de medicamentos para a vigilância sanitária é realizado pela Rede Nacional de Laboratórios em Vigilância Sanitária, constituída pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), 27 Laboratórios Centrais de Saúde Pública, na esfera estadual, e cinco laboratórios municipais.

Portugal e Brasil exigem a submissão de relatório periódico de segurança pelo detentor de registro. Em Portugal, o detentor de registro deve submeter o relatório periódico de segurança, em tempos definidos, que podem variar de seis meses a alguns anos após o registro. A Anvisa determina a apresentação do Plano de Farmacovigilância e, caso necessário, do Plano de Minimização de Risco no momento do registro. Os detentores de registro de medicamentos novos e dos medicamentos biológicos devem apresentar Relatório Periódico de Farmacovigilância, a cada seis meses, nos primeiros dois anos da concessão de registro; anualmente, nos três anos seguintes até a primeira renovação e a cada renovação.

Importante diferença entre Portugal e Brasil diz respeito à taxa anual de notificação de eventos adversos para o período de 2008-2013: em Portugal a taxa anual média foi de 299 notificações/milhão de habitantes e no Brasil foi de 25 notificações/milhão de habitantes.

Portugal realiza atividades de farmacovigilância em programas específicos de saúde, como, por exemplo, na especialidade de gastroenterologia. No Brasil, há iniciativas de notificação de EAM em programas de saúde pública, como tuberculose e hepatites virais.

Discussão

Pode-se dizer que ambos os países, em linhas gerais, respondem positivamente à maior parte dos 10 indicadores *core* de estrutura propostos pela OMS^{8,13}. Os três indicadores *core* de estrutura que não puderam ser avaliados estão relacionados à existência de financiamento regular para o centro de farmacovigilância, à existência de recursos humanos e à incorporação da farmacovigilância no currículo das profissões de saúde. Ao menos no que diz respeito ao indicador de existência de recursos humanos, ambos os países parecem preencher o requisito de competência técnica para a notificação

de casos individuais de EAM, pois são membros do Programa Internacional de Monitoramento dos Medicamentos da OMS¹³. Entretanto, há que se considerar as necessidades do SINAF brasileiro, de dimensão continental e com sistema de saúde descentralizado¹³.

A OMS, em 2010, definiu como requisitos mínimos para o funcionamento de um SINAF: (1) ter um centro nacional de farmacovigilância com pessoal e estrutura definidos e colaborando com o Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS; (2) sistema nacional de notificação espontânea de eventos adversos, com ficha de notificação padronizada; (3) sistema de informação para captação e gestão das notificações de eventos adversos; (4) comitê nacional capaz de atuar na identificação, análise, gestão e comunicação dos eventos adversos; e (5) estratégia clara para a comunicação do risco, na rotina e em momentos de crise¹⁴.

Foi possível identificar significativas diferenças nesses requisitos, especialmente em relação ao tempo de implantação e consolidação dos SINAF português e brasileiro e também da estratégia para a comunicação do risco. As diferenças temporais estão expressas nas normas que criam o Centro de Farmacovigilância, de nove anos, e do Comitê Nacional, de 11 anos. Podem, igualmente, ser apontadas considerando o momento de entrada para o Programa Internacional de Monitoramento dos Medicamentos da OMS, Portugal em 1993 e Brasil em 2001. O Quadro 1 demonstra que o Brasil, desde a década de 70, tem movimentos em prol da identificação de eventos adversos e determinou, na *Portaria nº 577*, de 20 de dezembro de 1978, que se tomassem providências para a viabilização de um Sistema Nacional de Vigilância Farmacológica. Em 1995, nova comissão foi instituída para propor o SINAF, proposta esta que não se efetivou completamente naquele momento, tendo em vista o contexto político-institucional do país e que deu origem à criação de Centros Estaduais de Farmacovigilância, como o de São Paulo e o do Ceará^{13,15}. Foi em 2009 que foi instituída, na Anvisa, o Vigipós, de âmbito nacional. Ainda que haja, no Brasil, os principais componentes do SINAF, não há, nas normas brasileiras, a caracterização do SINAF, em sua finalidade e objetivos¹³.

No que tange às estratégias de comunicação do risco, as distinções existem tanto na divulgação de informações por meio de boletins e dos relatórios de farmacovigilância de forma regular, como pela divulgação de alertas/sinais de segurança para profissionais de saúde e população. No Brasil, a difusão das informações na página eletrônica da Anvisa foi bastante irregular no período estudado, e também não estão disponíveis as informações dos relatórios periódicos de segurança e suas respectivas avaliações. Os alertas sanitários, contendo os sinais de segurança, tampouco foram significativos no período. Ao contrário do Brasil, a página eletrônica da Infarmed tem boletins regulares e direciona para a página eletrônica da EMA, que contém todas as informações dos relatórios periódicos de segurança e os sinais de alerta com as informações daqueles que geraram algum tipo de ação da autoridade reguladora. Assim, pode-se afirmar que a disseminação das informações sobre farmacovigilância é bem maior no SINAF português do que no brasileiro. Sendo esse um dos requisitos mínimos para o funcionamento dos SINAF e ser missão destes sistemas a responsabilidade de prover informações sobre segurança, em benefício da política de saúde e da população, essa pode ser considerada uma grande fragilidade do SINAF brasileiro.

Em Portugal, os médicos eram os principais notificadores até o ano de 2005, com aumento abrupto das notificações da indústria farmacêutica em 2006, após a obrigatoriedade de notificação instituída pela EMA e pelo Infarmed¹⁶. A notificação pela indústria farmacêutica pode ser considerada uma fortaleza do SINAF português, já no Brasil, a despeito de normatização de longa data, ainda predominam as notificações dos hospitais sentinela.

Ainda que o Brasil tenha um maior número de notificações anuais e um maior número total de notificações em sua base, gera um número inferior de sinais de segurança e registra menor taxa de notificação de suspeita de eventos adversos. A taxa de notificação está muito abaixo da recomendada pela literatura, que é de cerca de 300 notificações por milhão de pessoas, o que leva alguns autores a sugerir que, frente à dimensão do mercado brasileiro, esta taxa indica dificuldades em gerar sinais de segurança^{13,17}. No Brasil, estudos referem a necessidade de sensibilizar profissionais de saúde e população para melhorar a notificação¹⁸, bem como a baixa qualidade da informação contida na notificação, outro fator que dificulta a geração de sinais de segurança¹⁹. Isso significa dizer que provavelmente os eventos adversos a medicamentos, a despeito de estarem ocorrendo com a utilização de medicamentos, não são notificados e não geram sinais de segurança. Tal fato pode comprometer o desempenho do SINAF e a proteção da saúde da população, uma vez que, ao não ser capaz de gerar

sinais de segurança pelo número insuficiente de notificações, pode deixar de minimizar o risco de ocorrência de futuros eventos adversos²⁰. Essas dificuldades em captar um número mínimo de notificações para gerar sinais de segurança relacionados ao uso de medicamentos no contexto do Brasil, aliadas à reduzida divulgação dos alertas sanitários, reflete, portanto, uma menor efetividade do SINAF brasileiro.

Os SINAF se diferenciam entre os países, na dependência de inúmeros fatores que dizem respeito ao contexto político/econômico/social e a fatores como: comprometimento de gestores e profissionais; estágio de desenvolvimento e organização dos órgãos de regulação e dos serviços de saúde; existência de recursos humanos capacitados e de recursos tecnológicos para a captação, processamento e análise das informações¹³.

No que diz respeito ao contexto político-social, ainda que existam semelhanças entre Brasil e Portugal, na cultura, história e algumas características do sistema de saúde, persistem diferenças como maior desigualdade econômica no Brasil, com menor índice de desenvolvimento humano, seguros privados em expansão e elevado gasto direto das famílias com saúde^{9,21}. A política pública de saúde, no Brasil, não conseguiu superar a fragmentação das ações de saúde e a força dos mercados de saúde, que disputam com ele os recursos do Estado e da sociedade, sendo capaz de ameaçar sua viabilidade²². A regulação de medicamentos e a farmacovigilância estão inseridas nesse macrocontexto. Assim é que, Rozenfeld²³ (p. 284), em 1998, acreditava haver condições para propor o SINAF, e *“...só não o será se preponderarem mais uma vez os vícios do campo da vigilância sanitária, que têm sido sobretudo de natureza política...”*. Um ano depois, Arrais²⁴ (p. 206), membro da comissão que deveria propor o novo sistema, afirmou que *“...todos os esforços da comissão não lograram êxito. (...) a responsabilidade de não ter dado continuidade a implantação do sistema, a meu ver, recai única e exclusivamente sobre a SVS/MS e aos entraves políticos que foram responsáveis pela saída do Ministro e posteriormente do Secretário da Vigilância Sanitária...”*. O Vigipós foi implantado cerca de dez anos depois, em 2009.

No que diz respeito à organização dos órgãos de regulação, coordenadores desses SINAF, pode-se ressaltar que o SINAF português, criado em 1992, opera com o Infarmed, autoridade reguladora portuguesa, contando com oito unidades regionais. O Infarmed se relaciona com a EMA, fazendo parte dos comitês que avaliam os medicamentos no âmbito europeu, para questões de registro de medicamentos e de farmacovigilância¹⁰.

No Brasil, a farmacovigilância ganhou impulso na década de 1990, com a criação da Anvisa que continha, em sua estrutura organizacional, a Unidade de Farmacovigilância, cuja atribuição era desenvolver diretrizes para o controle de riscos de medicamentos, bem como implementar e coordenar o SINAF¹³. O SINAF brasileiro opera com as três esferas de governo e com uma rede de hospitais sentinela¹³. Pode-se dizer que essa rede é uma das fortalezas do SINAF brasileiro, já que se constitui na principal notificadora de eventos adversos a medicamentos.

A Anvisa é uma autoridade de referência regional nas Américas, o que significa, para a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/OMS, ser considerada eficiente em desempenhar suas ações regulatórias e ter os elementos considerados chave: suporte legal e normativo, planejamento estratégico, estrutura orgânica, instalações e equipamentos, sistema de gestão da qualidade e recursos humanos^{12,25}. Essa avaliação reflete o amadurecimento da agência reguladora brasileira desde a sua criação. Entretanto, o rol de indicadores, nela considerado, não aprofundam nos resultados da ação de farmacovigilância. Ainda são grandes os desafios para que esse arsenal se traduza em maior transparência nas informações sobre os atos regulatórios e seus resultados²⁶.

A atuação de Portugal, no âmbito da Comunidade Europeia, pode ser um fator-chave para o sucesso no aumento das notificações, geração de sinais de segurança e atuação mais efetiva. Conta com o apoio político e técnico à regulação sanitária, tanto pela rede estabelecida entre o Sistema Europeu Regulador de Medicamentos e a comunidade científica, como por responder aos desafios impostos pela EMA e pela colaboração e competitividade interna entre os países europeus¹¹. A regulação pressupõe, dentre outros, a independência e a aplicação consistente das regras; de acordo com o risco sanitário e a estratégia das autoridades reguladoras de referência regional poderia também auxiliar no fortalecimento dos sistemas regulatórios nas Américas^{27,28}. Na América Latina, a OPAS, na mesma década, envidou esforços de melhoria no campo da regulação de medicamentos, visando à proteção da saúde e cooperação entre autoridades reguladoras, no âmbito do Mercosul, que ainda não alcançou tal nível de institucionalidade^{15,29,30}.

A subnotificação de eventos adversos é realidade e, em 2009, um estudo em 12 países relatou taxa mediana de subnotificação de 94% para eventos adversos em geral e 85% nos eventos graves³¹. A baixa adesão à notificação tem sido relacionada com o desconhecimento e a insegurança dos profissionais quanto às atividades de farmacovigilância. Também contribuem para a subnotificação de médicos e farmacêuticos o desinteresse em notificar devido ao exíguo tempo frente às distintas atividades da rotina clínica³². A OMS destaca a importância de utilizar outros meios quando o número reduzido de notificações dificulta a detecção de sinais, sendo exemplos a cooperação com outras agências reguladoras e o acompanhamento da literatura específica (OMS, revistas científicas, livros e bases de dados)³³.

Além do desafio de minimizar a subnotificação de eventos adversos, têm sido também referidos, na literatura, desafios adicionais para os SINAF, dentre eles: (1) o aprimoramento da farmacovigilância frente aos novos medicamentos biotecnológicos, pois não existem dois medicamentos biológicos ou biossimilares idênticos³⁴. No Brasil, cerca de 5% das notificações de eventos adversos refere-se a medicamentos biológicos¹⁸; (2) sensibilização de profissionais e população para a notificação dos eventos adversos. Intervenções educativas sobre a importância e o processo de notificação, disponibilização de fichas de notificação, maior comunicação entre os notificadores e os centros de farmacovigilância podem estimular o registro de EAM³². É importante, também, a notificação com qualidade, uma vez que a falta de informações pode comprometer a geração de sinais de segurança. Em Portugal, esforços têm sido realizados para a maior notificação²⁸. No Brasil, estudos sobre dois importantes centros notificadores, Ceará e São Paulo, identificaram a importância e a necessidade de melhorar a notificação pelos profissionais de saúde¹⁹ e também a qualificação no preenchimento das notificações³⁵; (3) utilização de métodos complementares, inclusive de busca ativa, tais como o *Targeted Spontaneous Reporting* (TSR), que monitora os EAM em grupos ou patologias específicas, o *Cohort Event Monitoring* (CEM), especialmente útil na observação de novo medicamento logo após a comercialização. É igualmente importante a busca de eventos adversos por meio da *big data*, utilizando-se de análises capazes de usar diferentes grandes bancos de dados³⁶; (4) acompanhamento da literatura científica e outras fontes de informação técnica sobre eventos adversos e sinais de segurança³⁷; e (5) avaliação do impacto das atividades de farmacovigilância³⁸.

Considerações finais

Esta pesquisa pode concluir que os SINAF português e brasileiro preenchem a maior parte dos indicadores *core* de estrutura, sendo semelhantes quanto ao arcabouço legal e normativo. Entretanto, o brasileiro demorou na sua institucionalização.

Identificou diferenças significativas quanto aos indicadores de processo e resultado. O SINAF brasileiro caracteriza-se pela pouca e irregular disseminação de informação sobre farmacovigilância a prescritores e população, seja nos moldes de Boletins, seja na comunicação de risco por meio de alertas sanitários. Também registra menor taxa de notificação de suspeitas de EAM, baixa notificação proporcional da indústria farmacêutica e menor número de sinais de segurança gerados. Tais fragilidades sugerem menor efetividade das ações do SINAF brasileiro em desempenhar seu papel de gerar informações para subsidiar a tomada de decisão regulatória, visando à proteção da saúde e à minimização do risco advindo do uso de medicamentos. Sugere-se que essas diferenças estejam relacionadas ao contexto político-social brasileiro que dificulta a implantação das políticas públicas.

Portugal, membro ativo nas comissões e decisões da EMA, no âmbito da Comunidade Europeia, aprimorou seguidamente seu SINAF, enquanto o Brasil, a despeito de tentativas de implementação de seu SINAF e de harmonização no âmbito do Mercosul, carece de robustez em importantes indicadores, necessitando de maior efetividade para melhor cumprir sua missão de proteção da saúde.

Os SINAF, ao realizarem a gestão do risco sanitário, identificam, avaliam e atuam para a minimização do risco sanitário, contribuindo para o uso adequado dos medicamentos, para a segurança do paciente e para a melhor qualidade do cuidado. O fortalecimento dos SINAF é necessário para impulsionar não apenas o monitoramento pós-comercialização, mas sobretudo a *accountability*, especialmente com maior transparência das informações sobre os efeitos dos novos medicamentos. São desafios para ambos os SINAF o aprimoramento da base legal para a regulação dos medicamentos, a

adoção de métodos complementares à notificação voluntária, como, por exemplo, por meio de busca ativa na literatura e serviços de saúde, por intermédio de grandes bases de dados ou em programas de saúde pública e a farmacovigilância dos novos medicamentos biológicos e de base genética. Especialmente no Brasil, agrega-se a necessidade de medidas visando à melhoria à captação e à qualidade da notificação, sensibilização de notificadores e medidas para a notificação da indústria farmacêutica e, sobretudo, gerar sinais de segurança no contexto nacional e comunicar, de forma tempestiva, o risco a profissionais e a população.

Colaboradores

Ambas as autoras decidiram a concepção, o escopo e o método do artigo. Realizaram a análise e a discussão dos dados coletados e processados por V. L. E. Pepe, que escreveu a primeira versão, e H. M. D. Novaes fez a revisão crítica. Ambas aprovaram a versão final.

Informações adicionais

ORCID: Vera Lúcia Edais Pepe (0000-0003-0606-1544); Hillegonda Maria Dutilh Novaes (0000-0001-9849-0324).

Agradecimentos

As autoras agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de pós-doutorado sênior de V. L. E. Pepe sob o processo nº 165149/2017-5.

Referências

- Gellad WF, Kesselheim AS. Accelerated approval and expensive drugs: a challenging combination. *N Engl J Med* 2017; 376:2001-4.
- Morant AV, Vestergaard HT. European marketing authorizations granted based on a single pivotal clinical trial: the rule or the exception? *Clin Pharmacol Ther* 2018; 104:169-77.
- Pease AM, Krumholz HM, Downing N, Aminawung JA, Shah ND, Ross JS. Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence systematic review. *BMJ* 2017; 357:j1680.
- Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med* 2015; 26:572-84.
- Haines T, O'Brien L, McDermott F, Markham D, Mitchell D, Watterson D, et al. A novel research design can aid disinvestment from existing health technologies with uncertain effectiveness, cost-effectiveness, and/or safety. *J Clin Epidemiol* 2014; 67:144-51.
- Gispén-de Wied CC, Leufkens HG. From molecule to market access: drug regulatory science as an upcoming discipline. *Eur J Pharmacol* 2013; 719:9-15.
- Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Polónia JJ, Costa-Pereira A. O sistema português de farmacovigilância. *Acta Med Port* 2012; 25:241-9.
- World Health Organization. *Pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems*. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Araújo GBF, Miranda LO, Nolêto IRSG, Aguiar WJL, Moreira AM, Freitas DRJ. Comparação entre o sistema de saúde brasileiro e o sistema de saúde português: análise geral. *Sannare (Sobral, Online)* 2017; 16:14-21.
- Silva JA. Vinte e cinco anos de evolução do INFARMED, I.P. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* 2017; 9:113-7.
- Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works. *Drug Saf* 2017; 40:855-69.
- Silva APJ, Tagliari POP. Iniciativas de convergência regulatória em saúde nas Américas: histórico, evolução e novos desafios. *Rev Panam Salud Pública* 2016; 39:281-7.

13. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Cad Saúde Pública* 2018; 34:e00000218.
14. World Health Organization; Global Fund. Minimum requirements for a functional pharmacovigilance system: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
15. Rigo KGP, Nishiyama P. A evolução da farmacovigilância no Brasil. *Acta Sci Health Sci* 2005; 27:131-5.
16. Faria JMG. Evolução da notificação espontânea pelos farmacêuticos ao Sistema Nacional de Farmacovigilância [Dissertação de Mestrado]. Porto: Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2017.
17. Mastroianni PC, Varallo, FB, Dagli-Hernandes C. Brazilian regulation in pharmacovigilance: a review. *Pharm Regul Aff* 2016; 5:164.
18. Soares M, Moreira A, Osorio-de-Castro CGS, Coeli C. Record linkage of pharmacovigilance and registration databases: a study of biological medicines in Brazil. *Int J Popul Data Sci* 2018; 3:348.
19. Francelino EV, Monteiro MP, Santos TO, Araujo SR, Silva MCA, Arrais PSD. Ações de farmacovigilância no Nordeste do Brasil: uma análise de 10 anos de trabalho em prol da segurança no uso de medicamentos. *Rev Bras Pesqui Saúde* 2017; 19:117-25.
20. Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf* 2008; 31:335-44.
21. Conill EM, Xavier DR, Piola SF, Silva SF, Barros HS, Báscolo E. Determinantes sociais, condicionantes e desempenho dos serviços de saúde em países da América Latina, Portugal e Espanha. *Ciênc Saúde Colet* 2018; 23:2171-86.
22. Machado CV. Políticas de saúde na Argentina, Brasil e México: diferentes caminhos, muitos desafios. *Ciênc Saúde Colet* 2018; 23:2197-212.
23. Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cad Saúde Pública* 2019; 14:237-63.
24. 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.
25. Pan American Health Organization. System for evaluation of the national regulatory authorities for medicines. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=en (acessado em Mar/2019).
26. Coutinho DR, Miziara N. Participação social, transparência e accountability na regulação sanitária da Anvisa. In: Aith F, Dallari SG, organizadores. *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário; 2014. p. 305-34.
27. Institute of Medicine. *Ensuring safe foods and medical products through stronger regulatory systems abroad*. Washington DC: Institute of Medicine; 2012.
28. Ojeda LP, Cristiá RP, Fortalecimiento de la regulación sanitaria en las Américas: las autoridades reguladoras de referencia regional. *Rev Panam Salud Pública* 2016; 39:294-8.
29. Gomes CHG, Dias MFD. Harmonização em farmacovigilância: o contexto do Mercosul e a participação brasileira. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/farmacovigilancia-brasil-harmonizacao-mercosul-2011.pdf> (acessado em 25/Ago/2019).
30. Organização Pan-Americana da Saúde; Organização Mundial da Saúde. *Atenção farmacêutica no BRASIL: "trilhando caminhos"*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde; 2002.
31. López-González E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32:19-31.
32. Varallo FR, Guimarães SOP, Abjaude SAR, Mastroianni PC. Causas de subnotificação de eventos adversos a medicamentos por profissionais da saúde: revisão sistemática. *Rev Esc Enferm USP* 2014; 48:739-47.
33. Organización Panamericana de la Salud. *Señales en Farmacovigilancia para las Américas, 2018*. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2018.
34. Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Progress and hurdles for follow-on biologics. *New Engl J Med* 2015; 372:2380-2.
35. Ribeiro A, Lima S, Zampieri ME, Peinado M, Figueiras A. Filling quality of the reports of adverse drug reactions received at the Pharmacovigilance Centre of São Paulo (Brazil): missing information hinders the analysis of suspected associations. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16:1329-34.
36. Bate A, Reynolds RF, Caubel P. The hope, hype and reality of big data for pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9:5-11.
37. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf* 2013; 36:75-81.
38. European Medicines Agency. *Measuring the impact of pharmacovigilance activities: European Medicines Agency workshop calls for coordinated EU approach*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-workshop-measuring-impact-pharmacovigilance-activities_en.pdf (acessado em 02/Set/2019).

39. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Despacho Normativo nº 107, de 27 de junho de 1992. Cria o Sistema Nacional de Farmacovigilância. Diário da República 1992; 27 jun.
40. Ministério da Saúde. Portaria MS nº 696, de 7 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa, tendo por finalidade a notificação, registro e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde. Diário Oficial da União 2001; 8 maio.
41. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Capítulo I – Medicamentos de uso humano. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao/legislacao-farmacologica-compilada/titulo-iii-medicamentos/capitulo-i-medicamentos-de-uso-humano> (acessado em 21/Jun/2019).
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O que é farmacovigilância? <http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/saiba-mais> (acessado em 23/Jun/2019).
43. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Farmacovigilância. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia> (acessado em 21/Jun/2019).
44. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/informacao-de-seguranca/farmacovigilancia> (acessado em 21/Jun/2019).
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notificações de medicamentos. <http://portal.anvisa.gov.br/notificacoes/medicamentos> (acessado em 23/Jun/2019).
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. <http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia> (acessado em 23/Jun/2019).
47. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 176, de 30 de agosto de 2006. Estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo a Directiva nº 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, bem como as Directivas nº 2002/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro, 2003/63/CE, da Comissão, de 25 de junho, e 2004/24/CE e 2004/27/CE, ambas do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março, e altera o Decreto-Lei nº 495/99, de 18 de novembro. Diário da República 2006; 30 ago.
48. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1.856, de 07 de novembro de 2017. Institui a Câmara Técnica de Farmacovigilância, define suas atribuições, competências e sua composição, que passa a ser regida nos termos desta Portaria. Diário Oficial da União 2009; 9 nov.
49. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Relatório anual de análise periódica de dados – notificações e casos de RAM: 2017. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; 2017.
50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de atividades: 2017. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018.
51. European Medicines Agency. PRAC recommendations on safety signals. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals> (acessado em 02/Jul/2019).
52. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Deliberação nº 1.991, de 03 de novembro de 2015. Alteração ao Regulamento Interno do INFARMED, I. P., aprovado pela Deliberação nº 1.783/2013, de 3 de outubro. Diário da República 2015; 3 nov.
53. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Controlo laboratorial de medicamentos. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos> (acessado em 06/Jul/2019).
54. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rede Nacional de Laboratórios em Vigilância Sanitária. <http://portal.anvisa.gov.br/laboratorios/redenacional> (acessado em 21/Jun/2019).
55. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União 2009; 11 fev.
56. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Diário Oficial da União 2009; 28 out.
57. Scripcaru G. Eventos adversos a medicamentos em contexto de internamento hospitalar em Portugal continental: descrição espaço-temporal da ocorrência dos eventos e identificação de barreiras a notificação [Tese de Doutoramento]. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa; 2018.
58. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Boletim de Farmacovigilância 2018; 22(5).
59. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 72, de 8 de fevereiro de 1991. Regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a comparticipação de medicamentos de uso humano. Diário da República 1991; 8 fev.
60. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 10, de 15 de janeiro de 1993. Aprova a Lei Orgânica do Ministério da Saúde. Diário da República 1993; 15 jan.

61. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 46, de 24 de fevereiro de 2012. Aprova a orgânica do In-farmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Diário da República 2012; 24 fev.
62. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 20, de 14 de fevereiro de 2013. Procede à sétima alteração ao Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo a Diretiva nº 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de dezembro de 2010. Diário da República 2013; 14 fev.
63. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 128, de 05 de setembro de 2013 Procede à oitava alteração ao Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, à quarta alteração ao Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina, e à primeira alteração ao Decreto-Lei nº 20/2013, de 14 de fevereiro, transpondo as Diretivas n. 2009/35/CE, de 23 de abril de 2009, 2011/62/UE, de 8 de junho de 2011, e 2012/26/UE, de 25 de outubro de 2012. Diário da República 2013; 5 set.
64. Brasil. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da União 1976; 24 set.
65. Ministério da Saúde. Portaria nº 577, de 20 de dezembro de 1978. Recomenda à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que, para cumprimento ao disposto no inciso XIV do artigo 23 do Regimento aprovado pela Portaria Ministerial nº 204, Bsb, de 04 de maio de 1978, adote as providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, que terá por finalidade a notificação, registro e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde. Diário Oficial da União 1978; 27 dez.
66. Ministério da Saúde. Portaria MS/SVS nº 40, de 09 de maio de 1995. Instituiu a Comissão para propor o Sistema Nacional de Farmacoepidemiologia. Diário Oficial da União 1995; 10 mai.
67. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União 1998; 10 nov.
68. Ministério da Saúde. Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999. Aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998 que instituiu o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União 1999; 30 jan.
69. Ministério da Saúde. 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.
70. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Diário Oficial da União 2003; 30 mai.
71. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – Vigipós, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial da União 2009; 24 jul.
72. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União 2010; 17 dez.
73. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União 2013; 26 jul.
74. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União 2014; 30 set.
75. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União 2017; 28 dez.

Abstract

National Pharmacovigilance Systems (PVS) manage health risks and identify, assess, and act to minimize them, contributing to adequate use of medicines, patient safety, and improved quality of care. Fast-track drug registration, which has become increasingly frequent, hinders assessment of the efficacy and safety of new drugs, adding difficulties to current regulation and health protection. The article applies indicators proposed by the World Health Organization to analyze the National PVS of Portugal and Brazil. Brazil's PVS was established later than that of Portugal, generates fewer safety signals, has a lower notification rate for suspected adverse drug events (ADEs), and displays difficulty in producing and disseminating information to health professionals and the population. Portugal has the advantage of being a member state of the European Medicines Agency. The article also suggests that the differences are related to the political and social context that hinders the implementation of public policies and compromises the effectiveness of the Brazilian PVS. Challenges for PVS include awareness-raising of health professionals, the adoption of methods to complement voluntary notification, pharmacovigilance of biological and genetic drugs, and assessment of the system's impact. An additional challenge for the Brazilian PVS is to improve the notifications' uptake and quality, including from industry, generate safety signals in the national context, and communicate risk in timely fashion to health professionals and the population.

Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmaceutical Preparations; Pharmacovigilance

Resumen

Los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia (SINAF), cuando realizan la gestión del riesgo sanitario, identifican, evalúan y actúan en su minimización, contribuyendo al uso adecuado de los medicamentos, la seguridad del paciente y una mejor calidad del cuidado. El registro acelerado, cada vez más frecuente, dificulta la evaluación de la eficacia y seguridad de nuevas sustancias, agregando dificultades para la regulación contemporánea y para la protección de la salud. El artículo analiza, mediante la aplicación de indicadores propuestos por la Organización Mundial de la Salud, los SINAF de Portugal y de Brasil. El SINAF brasileño se institucionalizó más tardíamente, genera menos señales de seguridad, posee una menor tasa de notificación de sospechas de efectos adversos relacionados con medicamentos (EAM) y demuestra dificultad en la producción y difusión de información a profesionales y población. Portugal se favorece de la condición de estado miembro de la Agencia Europea de Medicamentos. Se sugiere, incluso, que las diferencias se relacionan con el contexto político-social que dificulta la implementación de las políticas públicas y compromete la efectividad del SINAF brasileño. Son desafíos para los SINAF: la sensibilización de los profesionales, la adopción de métodos complementarios a la notificación voluntaria, la farmacovigilancia de medicamentos biológicos y de base genética y la evaluación del impacto de sus acciones. El SINAF brasileño tiene como desafío complementario perfeccionar la captación y calidad de las notificaciones, inclusive de la industria, generar señales de seguridad en el contexto nacional y comunicar el riesgo, de forma adecuada, a profesionales y población.

Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Preparaciones Farmacéuticas; Farmacovigilancia

Recebido em 26/Mar/2019
Versão final reapresentada em 03/Out/2019
Aprovado em 14/Nov/2019