

A FARMACOVIGILÂNCIA NAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS DETENTORAS DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO NO BRASIL

PEREIRA, Priscila Nunes; RIBEIRO, Adalton Guimarães

priscila.pnp@gmail.com

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: *A Farmacovigilância é uma ciência que atua onde há qualquer problema relacionado a segurança do paciente durante um tratamento medicamentoso e, suas ações, contribuem para melhora contínua do monitoramento dos eventos adversos relacionados a medicamentos em todo o mundo. O artigo descreve quais são as responsabilidades da farmacovigilância dentro da indústria farmacêutica detentora de registro de medicamento de uso humano no Brasil, após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão responsável por regulamentar a farmacovigilância. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 4, de 10 de fevereiro de 2009 foi a primeira legislação específica de farmacovigilância para Detentor de Registro de Medicamento e descrevia quais eram as responsabilidades regulatórias, funções e rotinas para garantir a efetividade do monitoramento dos eventos adversos. Com a evolução do trabalho da Anvisa, foi necessário efetivar algumas mudanças na legislação. A publicação da RDC 406, de 22 de julho de 2020, traz novas responsabilidades para a farmacovigilância na indústria farmacêutica, com o objetivo de garantir ainda mais o monitoramento efetivo dos eventos adversos e na identificação de potenciais riscos relacionados a segurança do paciente com o uso de medicamentos.*

Palavras-chave: *Farmacovigilância. Evento Adverso (EA). Monitoramento.*

Abstract: *Pharmacovigilance is a worldwide recognized Science which acts wherever there may be a problem related to patient safety during drug supported therapeutic treatment and its actions contribute to a continuous improvement of adverse event monitoring when these are related to medication. The article describes what are the Pharmacovigilance responsibilities inside the pharmaceutical industry for human drug product marketing authorization holders in Brazil after the creation of the National Agency on Sanitary Surveillance (ANVISA), responsible for regulating Pharmacovigilance activities and duties. The Resolution of the Collegiate Board of Directors (RDC) nº 4, of February 10th, 2009 was the first specific Pharmacovigilance*

legislation passed for human drug product marketing authorization holders and described the regulatory responsibilities, roles and routine to ensure the effectiveness of adverse event monitoring nation-wide. As ANVISA's work has evolved, it was necessary to enact changes in the legislation. The publication of RDC 406, on July 22nd, 2020, brings new responsibilities for Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry, aiming to further guarantee the effective monitoring of adverse events and the identification of potential risks related to patient safety regarding the use of drug products.

Keywords: *Pharmacovigilance. Adverse Event. Monitoring.*

Introdução

A Farmacovigilância é definida como “A ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados com os medicamentos”. Esta definição foi atribuída pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2002 (WHO).

Mesmo que o objetivo de um tratamento medicamentoso seja tratar determinada doença, existe a possibilidade de ocorrer efeitos indesejáveis durante seu uso, que podem ser classificados como Evento Adverso (EA) e Reação Adversa a medicamento (RAM). Um EA é definido como “qualquer ocorrência médica indesejável em paciente no qual tenha sido administrado medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporalmente associados ao uso do medicamento”. Já uma RAM é definida como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. Diferentemente do EA, a RAM caracteriza-se pela suspeita de relação causal entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável”. (BRASIL, 2020).

Desde a antiguidade existem relatos de RAM, porém, apenas em 1848, foi documentado o primeiro registro, onde uma jovem de 15 anos foi submetida a uma cirurgia do pododáctilo e apresentou fibrilação causada pelo anestésico (clorofórmio) utilizado no procedimento (Varallo, F., Mastroianni, P., 2013). Nos anos 50, o medicamento Talidomida foi aprovado para uso em gestantes para combate ao enjoo matinal, além do seu efeito ansiolítico sem impacto direto no sistema nervoso central (SNC). Tempos depois, muitas crianças nasceram com anomalias

congenitas graves, como encurtamento dos membros (focomelia) e, percebeu-se, que as mães destas crianças tinham sido tratadas com Talidomida durante a gestação. Na época, este medicamento foi retirado do mercado em vários países e, com isso, uma maior importância foi atribuída para as atividades relacionadas a farmacovigilância em todo mundo. (Mendes. M., Pinheiro. R., Avelar. A., et al., 2008).

Em 1968, após o desastre da Talidomida no final dos anos 50, a OMS estabeleceu um programa de monitoramento internacional para detectar e quantificar os eventos adversos relacionados aos medicamentos e agir rapidamente para evitar que danos como o que ocorreu com a Talidomida se repitam. A partir de 1978, este monitoramento passou a ser coordenado pelo centro colaborador da OMS, o *The Uppsala Monitoring Centre* (UMC), em Uppsala, Suécia, tendo a colaboração de muitos países por meio dos centros colaboradores definidos pelos países membros do programa. Os eventos são registrados e avaliados por estes países membros, para detectar possíveis riscos que possam causar ao paciente e, enviados para o UMC. Até maio de 2019, o banco de dados do programa (VigiBase) continha mais de 20 milhões de reportes de eventos adversos cadastrados (UMC, 2020). Desde a criação do programa, a OMS junto com o UMC, desenvolvem guias, treinamentos constantes, aconselhamento, estratégias e parcerias junto aos órgãos reguladores de todo o mundo para expandir e aprimorar cada dia mais a coleta e o monitoramento dos eventos adversos relacionados aos medicamentos (WHO), fortalecendo assim o programa em nível global.

A indústria farmacêutica é responsável por investir no desenvolvimento de medicamentos para a prevenção e tratamento das doenças, buscando sempre produzir medicamentos de qualidade, seguros e com menos efeitos colaterais, contribuindo assim para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este setor é responsável pela produção de quase todos os tratamentos, vacinas e medicamentos utilizados no mundo. (IFPMA, 2011). Durante o processo de desenvolvimento de qualquer medicamento, este, obrigatoriamente deve passar por algumas etapas, como a fase pré-clínica, onde são realizados testes em animais e células em laboratório. Na fase clínica, o objetivo é provar segurança e eficácia do medicamento, antes de disponibilizá-lo para comercialização. A fase clínica é composta por 4 fases, sendo a Fase I responsável por realizar testes em um pequeno grupo de pessoas para testar segurança e coletar informações prévias. A Fase II tem o objetivo de estudar em um número limitado de pessoas a eficácia, a definição de dose e também a segurança. A Fase III estuda em um grupo maior de pessoas a segurança, eficácia e o benefício/risco do tratamento. Já a fase IV, acontece no período de comercialização

do produto, onde um número maior de pessoas passa a utilizar o medicamento e a Farmacovigilância consegue coletar essas novas experiências com o produto (INCA, 2018).

Os ensaios clínicos que ocorrem no período de pré-comercialização de qualquer medicamento já nos fornecem informações referente a eficácia e segurança do produto, porém, são informações muitas vezes insuficientes, visto o tempo curto do ensaio e a quantidade de pessoas que participam são limitadas. Isso faz com que possíveis reações adversas raras, por exemplo, apareçam apenas no período em que o produto já esteja no mercado (Dias, P., Ribeiro, C., Marques, F., 2014).

A farmacovigilância não avalia apenas os EA relacionados aos medicamentos, mas também estuda o risco do seu uso para indicações não aprovadas em bula, casos de intoxicação (aguda ou crônica) atribuída ao medicamento, desvios de qualidade, uso incorreto, falta de eficácia, avalia também o abuso durante o uso, a mortalidade relacionada a substância, bem como, a interação que pode ocorrer com outros medicamentos, alimentos, bebidas e outras substâncias químicas (Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas, 2011).

Todas essas atribuições contribuem para geração de Sinais em Farmacovigilância, que consiste em uma informação decorrente de uma ou várias fontes, incluindo até experimentos referente a um ou um conjunto de eventos adversos ou aspectos benéficos, que podem incluir população, gênero, idade e país. Frequentemente este Sinal pode relacionar os medicamentos que contenham o mesmo princípio ativo ou classe farmacêutica, associações ou, relacionar um único medicamento em específico ou determinada característica, como posologia, indicação, entre outros fatores (EMA, 2017). Estes sinais que vão surgindo se embasam, na maioria das vezes, pelas informações disponíveis no sistema de notificação espontânea de evento adverso, já que geram uma quantidade significativa de relatos (Dias, P., Ribeiro, C., Marques, F., 2014).

Identificar antecipadamente possíveis sinais de risco a saúde pública através dos EA é um dos principais focos da farmacovigilância. Assim, os EA são constantemente monitorados para que possíveis Sinais de Segurança sejam identificados. É necessário somar os dados nacionais e avaliar as tendências de cada estado ou região. Este Sinal de Segurança pode ser descartado, confirmado, confrontado ou minimizado pelo que é relatado em nível nacional e até em experiências em outros países (ANVISA, 2008).

Objetivo Geral

O artigo tem como objetivo descrever como funciona a farmacovigilância nas indústrias farmacêuticas detentoras de registros de medicamentos de uso humano no Brasil.

Metodologia

O artigo será elaborado através de revisão da legislação específica para Farmacovigilância no Brasil, disponibilizada no site da ANVISA, a partir do marco regulatório de Farmacovigilância e publicadas até fevereiro de 2021, nos sites do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS/SP), Organização Mundial da Saúde (OMS) e *The Uppsala Monitoring Centre* (UMC).

Resultados e Discussões

No Brasil, temos legislações onde já se discutiam sobre RAM desde os anos 70. A lei 6.360 de 23 de setembro de 1976, no Art. 79, cita: *“Todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente.”* (BRASIL, 1976). Com o passar dos anos, algumas atividades relacionadas a segurança dos medicamentos foram estabelecidas no país, como a Política Nacional de Medicamentos (PNM), criada através da Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, e tem como responsabilidade garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, bem como, promover o uso racional e assegurar acesso a população (BRASIL, 1998). Já a Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999, define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), também é responsável pela criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que de acordo com o Art. 6 é definida como: *“A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.”* (BRASIL, 1999). Em 2001, o Brasil passou a fazer parte do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, coordenado pelo UMC, onde são discutidas as práticas seguras para a comercialização dos medicamentos e o fortalecimento da Farmacovigilância no mundo (Organização Pan-Americana de Saúde).

Dentre as diversas atividades realizadas pela Anvisa, ela é a responsável por conceder o registro de medicamento de uso humano no Brasil, como também, regulamentar, controlar e fiscalizar

todas as atividades relacionadas a vida do medicamento nas indústrias farmacêuticas. A Anvisa é responsável pelo SNVS, que através da Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001, criou o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), tendo como principais responsabilidades representar o Brasil no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, administrar o fluxo de relatos de eventos adversos recebidos em nível nacional, analisar, codificar causalidade, tipo de evento e gravidade de cada relato recebido, buscando identificar sinais de segurança antecipadamente. Essas notificações recebidas, analisadas e codificadas são encaminhadas ao UMC. O CNMM também é responsável por elaborar alertas, boletins e informes aos profissionais de saúde e propor mudanças regulatórias sempre com foco na segurança dos pacientes (BRASIL, 2001).

Mesmo com algumas políticas já pré-estabelecidas relacionadas ao monitoramento de segurança dos medicamentos no nosso país, ainda era necessário procedimentos e políticas específicas voltadas para a indústria farmacêutica.

Em 2009, aconteceu o primeiro marco regulatório da Farmacovigilância no Brasil para Detentor de Registro de Medicamento (DRM), com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa (RDC) 04, de 04 de 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os DRM de uso humano (BRASIL, 2009). Também foi publicada a Portaria Nº 1.660, de 22 de julho de 2009, que cria o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS. Dentre as atividades descritas nesta portaria, está a de administrar as notificações dos EA dos produtos e serviços que estão sob a vigilância sanitária, garantir a confidencialidade dessas informações, identificar sinais de alerta através das notificações e, quando aplicável, realizar a divulgação destes achados (BRASIL, 2009). De forma a complementar a RDC 04/2009, houve também a publicação da Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009, que aprovou os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10.02.2009. Os guias aprovados eram: I - Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos; II - Relatório Periódico de Farmacovigilância; III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco; IV - Glossário da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009 (BRASIL, 2009).

A partir da publicação da resolução e dos guias de farmacovigilância, por obrigatoriedade, todo DRM passou a ter uma área responsável pelo monitoramento dos EA ocorridos no período de pós comercialização dos seus medicamentos. Tanto a RDC 04/2009 quanto a Instrução

Normativa nº 14 de 2009, orientavam os DRM's sobre as responsabilidades junto a autoridade regulatória, funções e práticas para garantir efetividade na rotina de farmacovigilância dentro da indústria farmacêutica.

A OMS define que um Sistema de Farmacovigilância deve ser composto de um sistema nacional, centralizado e deve coletar as notificações dos profissionais de saúde do país, mas, também cita que em alguns países, este sistema é descentralizado, tendo um centro nacional dando suporte a outros centros regionais (Organização Pan-Americana da Saúde, 2005).

O Centro de Vigilância Sanitária do estado de São Paulo (CVS-SP), Órgão Coordenador do Sistema Estadual de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, conforme determinação da Lei 9.782/1999 que define o SNVS, tem entre suas diversas atribuições, coordenar as atividades de Farmacovigilância em nível regional e, estabelece por meio de Portarias e comunicados os fluxos para receber as notificações dos eventos adversos relacionados a medicamentos, analisar os casos recebidos e enviá-los posteriormente ao sistema de notificação da Anvisa (BRASIL, 1999).

Uma das Portarias do CVS-SP para regulamentar a indústria farmacêutica, é a Portaria CVS 05, de 05 de fevereiro de 2010, que trata do fluxo de notificações em farmacovigilância para os DRM no Estado de São Paulo, atuando de forma complementar a RDC 4/2009 e, evitando a necessidade de dupla notificação aos órgãos sanitários por parte dos DRM estabelecidos no Estado (SÃO PAULO, 2009).

O DRM autorizado a seguir as regras de notificação da Portaria CVS 05/2010, tem como dever reportar os relatos de EA de acordo com o prazo estipulado desta portaria:

- Relatos de EA que envolvem óbito ou risco de morte, de qualquer fonte relatora, ocorridos em território nacional: o mais breve possível, em até 7 dias corridos a partir da data de recebimento da informação;
- Relatos de EA graves, provenientes de profissionais de saúde, ocorridos em território nacional: o mais breve possível, em até 15 dias corridos a partir da data de recebimento da informação;
- Relatos de EA não graves, provenientes de profissionais de saúde, ocorridos em território nacional: o mais breve possível, em até 90 dias corridos a partir da data de recebimento da informação.

- Para os casos graves e sem desfecho clínico, é necessário realizar seguimento (*follow up*), por até 3 meses, sinalizando o CVS-SP no prazo estipulado por eles, a partir da data deste novo contato.

Estas notificações devem ser encaminhadas através do sistema online de notificação do CVS-SP (Periweb), mediante cadastro da empresa.

Além da obrigatoriedade do reporte dos relatos de EA, os DRM's com a área de farmacovigilância localizados no estado de São Paulo, têm outras responsabilidades de notificação ao CVS-SP, que já eram pré-estabelecidas na RDC 04/2009, como:

- Fornecer os dados relativos ao volume de produção e de vendas, bem como quaisquer outros dados referentes às notificações de seus produtos, quando solicitado;
- Comunicar prévia ou simultaneamente ao SNVS sobre qualquer informação relativa a farmacovigilância a ser divulgada publicamente;
- Informar em até 72 horas, as ações tomadas pela própria empresa em relação aos seus produtos que afetem a segurança do paciente;
- No que diz respeito a inspeção junto ao DRM, o CVS-SP, quando necessário, pode realizar uma inspeção em farmacovigilância em conjunto com o SNVS.

Para os DRM's cuja área de farmacovigilância fosse fora do Estado de São Paulo, as regras de reporte eram um pouco diferentes, conforme determinava a RDC 04/2009:

- Relatos de EA que envolvesse óbito ou risco de morte, de qualquer fonte relatora, ocorridos em território nacional: o mais breve possível, em até 7 dias corridos a partir da data de recebimento da informação;
- Relatos de EA graves, de qualquer fonte relatora, ocorridos em território nacional: o mais breve possível, em até 15 dias corridos a partir da data de recebimento da informação.

Estas notificações eram encaminhadas através do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), desenvolvido pela Anvisa, mediante cadastro da empresa.

Todas as outras demandas e responsabilidades da área de Farmacovigilância eram estabelecidas na RDC 04, de 04 de 10 de fevereiro de 2009 e nos guias de farmacovigilância especificados na Instrução Normativa nº 14, de 10 de fevereiro 2009.

Em 2016, a Anvisa passou a fazer parte do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), um Conselho de Harmonização regulatória internacional que une indústrias farmacêuticas e autoridades regulatórias com o objetivo de discutir e harmonizar os padrões técnicos e científicos dos produtos farmacêuticos de todo o mundo através de diversas diretrizes (ICH). Para se tornar membro do ICH, a Anvisa formou acordo para realizar alterações regulatórias nas etapas do processo de registro de medicamento de uso humano, sendo necessário implementar 5 guias do ICH até 2021. Dentre os ajustes a serem feitos, era necessário atualizar a legislação de Farmacovigilância (ANVISA, 2018).

Em 2020, ocorreu um novo marco regulatório da Farmacovigilância com a publicação da RDC 406, de 22 de julho de 2020 que trata a respeito das Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano (BRASIL, 2020). Também foi publicada a Instrução Normativa nº 63, de 23 de julho de 2020, que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano (BRASIL, 2020). Tanto a RDC 406/2020 quanto a Instrução Normativa nº 63 de 2020, revogam a legislação anterior, ou seja, a RDC 04/2009 e Instrução Normativa nº 64 de 2009, trazendo um pouco mais de agressividade no que diz respeito a importância do trabalho de Farmacovigilância para as indústrias farmacêuticas, dando mais clareza em alguns pontos e estipulando novas regras e prazos.

A seguir, seguem as principais mudanças que ocorreram entre a RDC 04/2009 e a RDC 406/2020:

Sistema de Farmacovigilância do Detentor de Registro do Medicamento (DRM):

- O Sistema de Farmacovigilância deve ser apropriado para atender as necessidades da empresa com a possibilidade de adoção de melhoria contínua, quando ocorrer uma não conformidade, por exemplo ou, tiver alguma oportunidade de melhoria;
- A RDC 406/2020 esclarece que o Sistema de Farmacovigilância deve cumprir os requisitos regulatórios e garantir estrutura para coleta, processamento e sigilo de todas as informações sobre os eventos adversos recebidos pelo DRM de diversas fontes, incluindo as visitas médicas feitas pelos representantes;
- Este sistema deve ser desenvolvido avaliando todos os aspectos importantes da segurança dos medicamentos, incluindo processo de garantia e controle de qualidade.

Responsabilidades do Detentor de Registro de Medicamento (DRM):

- A RDC 406/2020 traz como deve ser a estrutura, bem como a parte operacional da área de farmacovigilância dentro da indústria farmacêutica;
- Deixa claro as atividades de farmacovigilância que podem ou não ser terceirizadas e, dá atenção a importância da implementação de mecanismos para que o Responsável pela Farmacovigilância (RFV) tenha acesso as questões emergenciais relativas a segurança dos medicamentos;
- Também cita a respeito de um plano de contingência no caso de imprevistos, que não era comentado na RDC 04/2009.

Reponsabilidades de Autoinspeção em Farmacovigilância:

- A RDC 406/2020 permite uma melhor flexibilidade no que diz respeito ao prazo para autoinspeção. O DRM deverá realizar pelo menos uma autoinspeção no Sistema de Farmacovigiância, não excedendo o prazo de dois anos para realização desta atividade;
- Outra mudança importante é o prazo para arquivamento dos registros referente a autoinspeção, o prazo mínimo de arquivamento conforme a RDC 04/2009 era de três anos, agora, o prazo mínimo para arquivamento dos registros é de cinco anos;
- Ponto importante é que a RDC 406/2020 deixa claro que a autoinspeção deve compreender também as instalações e atividades de empresas terceiras, caso façam atividades direcionadas para farmacovigilância.

Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR):

- Na RDC 04/2009 este relatório se chamava Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF). Um documento padronizado formulado pelo DRM e apresentado à Anvisa periodicamente. Neste documento consta uma atualização no que diz respeito a segurança do medicamento, contendo dados nacionais e internacionais, sendo necessário apresentar uma avaliação de benefício /risco;
- A periodicidade de entrega deste documento, bem como, seu padrão e exigência de conteúdo, seguiam as regras do Anexo II da Instrução normativa nº 14 de 2009;
- A RDC 406/2020 exige a elaboração e entrega do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR), que também é um documento padronizado, contendo dados nacionais e internacionais sobre as atualizações de segurança do medicamento. Uma importante mudança é que neste relatório também deverá conter uma revisão acumulada dos dados de inefetividade terapêutica, que não era obrigatório na RDC 04/2009;

- Antes, o Anexo II da Instrução Normativa nº 14 de 2009 indicava a periodicidade de entrega do RPF, que era de acordo com a data da concessão de registro do medicamento no Brasil. Agora, com a RDC 406/2020, a Anvisa disponibilizará em seu portal uma data para entrega do RPBR, de acordo com o princípio ativo envolvido;

- Anteriormente, o RPF contemplava, em um único documento, todos os produtos com o mesmo princípio ativo de um mesmo DRM. Agora, com o RPBR, será necessário elaborar um único documento, contendo todos os produtos que tenham o mesmo princípio ativo do mesmo DRM e, também, de empresas vinculadas a este DRM através de contratos para fabricação e/ ou comercialização dos produtos, bem como, medicamentos clones.

Todas as outras regras e exigência para elaboração do RPBR, estão disponíveis na RDC 406/2020 e Instrução Normativa nº63 de 2020.

Plano de Gerenciamento de Risco:

- No Anexo III da Instrução Normativa nº 14 de 2009, continha todas as informações para elaboração do Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR), que faziam parte do Plano de Gerenciamento de Risco da Farmacovigilância. Nestes documentos constavam especificações de segurança de como iria funcionar o sistema de gerenciamento de risco dos DRM's (ações, rotinas e novas propostas para minimização de riscos);

- A RDC 406/2020 propõe a elaboração do Plano de Gerenciamento de Risco, documento que deverá conter as ações e rotinas de farmacovigilância para minimização de risco de cada medicamento, se houver necessidade. O DRM deverá atualizar o seu Plano de Gerenciamento de Risco sempre que houver novos achados de segurança.

Todas as outras regras e exigência para elaboração deste documento, está disponível na RDC 406/2020 e na Instrução Normativa nº 63 de 2020.

Sinal em Farmacovigilância:

- Na RDC 04/2009 não abordava de forma clara a importância do sinal em farmacovigilância. De acordo com a RDC 406/2020, a detecção de um sinal em farmacovigilância ocorre quando há uma possível relação causal, ainda não muito bem esclarecida, entre o medicamento e um evento adverso. A RDC 406/2020 orienta que é necessário mais de uma notificação de evento adverso para uma possível detecção de sinal, porém, dependendo da gravidade de determinado evento

adverso e a qualidade das informações recebidas, este sinal pode ser detectado com apenas uma única notificação.

Atividades operacionais da Farmacovigilância:

- Na RDC 406/2020, os prazos e regras para notificações de relatos de EA também foram atualizados. O prazo para notificação dos EA graves (esperados ou inesperados), será de 15 dias corridos, independente se o desfecho for óbito ou não;
- Os casos de inefetividade terapêutica que possam representar risco a vida devem ser notificadas, bem como, casos relacionados a inefetividade terapêutica de vacina e contraceptivos;
- A RDC 406/2020 cita sobre a importância de buscar informações adicionais do relato de EA, porém, não estipula um prazo para acompanhamento, como acontecia na RDC 04/2009 (acompanhamento de até 3 meses);
- Também houve alteração no sistema para notificações relatos de eventos adversos junto a Anvisa, quem devem ser encaminhadas através do sistema Vigimed, nome dado ao Brasil para o sistema *VigiFlow*, que é disponibilizado para os Centros Nacionais de Farmacovigilância dos países que são membros do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos da OMS e coordenado pelo UMC. O Vigimed é um sistema com maior estabilidade comparado ao sistema anterior, com melhora no processo de envio de notificações pelos usuários e no recebimento dessas informações pela Anvisa. O sistema também disponibiliza melhores funcionalidades para avaliação das notificações recebidas e, é um facilitador para geração de informações ao público e tomada de decisões (ANVISA).

Toda notificação de EA dever ser analisada por um profissional qualificado, que avaliará a qualidade das informações recebidas, sua gravidade, se será necessário algum acompanhamento (*follow up*), a relevância (se é uma reação que não é conhecida, se é proveniente de um medicamento novo) e a análise de causalidade (se tem uma relação causal ou não com o uso do medicamento). Para isso, utiliza-se várias metodologias e algoritmos orientados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Dias, P., Ribeiro, C., Marques, F., 2014).

Em 2020 não houve a atualização da Portaria CVS 05/2010, que é baseada na RDC 4/2009. Em 04 de fevereiro de 2021, o CVS-SP emitiu um comunicado informando que a portaria CVS 05/2010 segue vigente, atualizando apenas algumas regras e prazos no que diz respeito a notificação dos EA, para se adequar a RDC 406/2020 (SÃO PAULO, 2021). A partir da

publicação deste comunicado, os DRM's que possuem a área de farmacovigilância no Estado de São Paulo, passaram a seguir os prazos abaixo para notificação:

- Relatos de EA graves (esperados e inesperados), provenientes de profissionais de saúde: até 15 dias corridos a partir da data de recebimento da informação;
- Relatos de EA não graves, provenientes de profissionais de saúde: até 90 dias corridos a partir da data de recebimento da informação;
- Notificação de seguimento (*follow up*) dos casos graves: por até 3 meses, a contar da data da notificação inicial. O prazo para notificar estas informações complementares é de até 15 dias corridos, a partir da data de recebimento da informação.
- Quando a suspeita de EA grave envolver óbito, a notificação deve ocorrer independentemente da confirmação por profissional da saúde.

Estas notificações devem ser encaminhadas através do sistema online de notificação do CVS-SP (Periweb) e, por enquanto, não há integração entre o sistema Periweb do CVS-SP e VigiMed da Anvisa, ficando o DRM responsável pelo duplo reporte, quando ocorrer recebimento de relatos de EA com desfecho óbito e relatos de EA graves, reportado por profissional de saúde.

A notificação espontânea de EA é a principal fonte do sistema de notificações espontâneas da indústria farmacêutica, seja ela feita por um profissional de saúde ou consumidor. Um sistema de notificação espontânea contribui para detectar de maneira precoce as reações adversas a medicamentos que são raras, desconhecidas ou até mesmo, identificar as RAM graves. O resultado destes achados (sinais) determina em ações que o DRM deve desempenhar, como por exemplo, notificar os prescritores via carta, elaborar guias para orientar os pacientes referente determinado medicamento, colocar alertas de segurança na embalagem e/ ou bulas ou, até mesmo, a retirada do produto do mercado (Dias, P., Ribeiro, C., Marques, F., 2014).

Gerenciar de maneira eficaz a Farmacovigilância é uma condição essencial para que os possíveis riscos relacionados aos medicamentos sejam evitados ou amenizados. Uma boa gestão da segurança dos medicamentos auxilia os profissionais de saúde na tomada de decisão, melhora a proporção do benefício/risco de determinado tratamento para o paciente e contribui para determinar soluções, sejam elas no âmbito individual, regional, nacional ou internacional (Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas, 2011).

Conclusão

No Brasil, já havia uma preocupação com a segurança do paciente no que diz respeito a uso de medicamentos há muito tempo, porém, com o passar dos anos, houve a necessidade de legislações específicas para tratar sobre a importância da Farmacovigilância dentro das indústrias farmacêuticas, visto que ela também é responsável pelo recebimento de relatos de eventos adversos relacionados aos medicamentos. O primeiro marco regulatório da Farmacovigilância ocorreu com a publicação da RDC 04, em 10 de fevereiro de 2009. A partir daí, as indústrias farmacêuticas passaram a ter uma área dedicada ao monitoramento dos EA, bem como, cumprir todas as responsabilidades descritas na legislação. O trabalho da Anvisa junto as indústrias farmacêuticas passou a ser reconhecido no mundo e, como consequência, a agência se tornou membro do ICH. O compromisso de harmonizar os seus processos de acordo com o ICH, gerou a necessidade de um novo marco regulatório da Farmacovigilância, com a publicação da RDC 406, em 22 de julho de 2020, que trouxe significativas mudanças nas responsabilidades da área de farmacovigilância e na implementação efetiva do Vigimed. A evolução de um marco regulatório para o outro deixa claro que cada dia mais a farmacovigilância é essencial em toda indústria farmacêutica, já que as informações geradas através da análise dos eventos adversos recebidos, contribuem para monitorar como anda a vida do medicamento lá fora, longe do ambiente monitorado da pesquisa clínica. A análise deste banco de dados que a indústria farmacêutica gera com os relatos de eventos adversos recebidos, contribui com tomadas de decisões importantes na área, tendo como objetivo principal assegurar a segurança do paciente durante o uso de qualquer medicamento.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância, 2008 [online].

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Guia de Farmacovigilância Anvisa: ANEXO II - Relatório Farmacovigilância Periódico de Farmacovigilância (RPF), 2009 [online].

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Guia de Farmacovigilância Anvisa: ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR) 2009 [online].

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Diálogos Regulatórios Internacionais: Anvisa apresenta harmonização do Brasil ao ICH. 2018. Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich>>. Acesso em 13/02/2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - VigiMed – Saiba Mais. [s.d]. Disponível em <<http://antigo.anvisa.gov.br/vigimed/saiba-mais>> Acesso em 05.02.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa, nº 14, de 27 de outubro de 2009, Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10.02.2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 04, 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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria 696, de 7 de maio de 2001. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/195json-file-1>. Acesso em 14/02/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 406, de 22 de Julho de 2020, dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.

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. Brasília – DF, 23 de setembro de 1976.

Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16360.htm#:~:text=LEI%20No%206.360%2C%20DE%2023%20DE%20SETEMBRO%20DE%201976.&text=Disp%C3%B5e%20sobre%20a%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria,Produtos%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20Provid%C3%A2ncias.>> Acesso em: 13/02/2021.

BRASIL. Lei Nº 9782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Congresso Nacional, em 26 de janeiro de 1999.

Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm>. Acesso em 13/02/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3.1916, de 30 de outubro de 1998. Brasília-DF, 1998.

Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html>. Acesso em 13/02/2021.

Dias, P., Ribeiro, C., Marques, F. Medidas de desproporcionalidade na detecção de sinal em farmacovigilância. Rev Port Farmacoter. 2014; 6 (31-35).

European Medicines Agency (EMA) and Heads of Medicine Agencies (HMA) - Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1). 2017. [online].

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Association (IFPMA) – The pharmaceutical industry and global health: facts & figures. 2011.

Disponível em: <<https://www.ifpma.org/resource-centre/the-pharmaceutical-industry-and-global-health/>>. Acesso em 12/02/2021.

Instituto Nacional do Câncer (INCA) - Fases de desenvolvimento de um novo medicamento. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento>>. Acesso em: 14/02/2021.

Instrução Normativa Anvisa/DC Nº 14 de 27 de outubro de 2009 - Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10.02.2009.

Instrução Normativa – IN Nº 63 de 22 de julho de 2020 - Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) - Welcome to the ICH Official Website. [s.d]. Disponível em <<https://www.ich.org/>>. Acesso em 13/02/2021.

Mendes. M., Pinheiro. R., Avelar. A., et al. História da Farmacovigilância no Brasil. Rev. Bras. Farm., 89(3): 246-251, 2008.

Organização Pan-Americana da Saúde – Monitoramento da Segurança de Medicamentos: Diretriz para criação e funcionamento de um centro de farmacovigilância. Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

Organização Pan-Americana da Saúde - Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas. Washington, D.C. 2011 (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5) [online].

Organização Pan-Americana da Saúde – 35º Encontro Anual do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS. [s.d].

Disponível em:

<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3064:35o-encontro-anual-do-programa-internacional-de-monitoramento-de-medicamentos-da-oms&Itemid=838#:~:text=Atualmente%20o%20Programa%20Internacional%20de,integrar%20o%20Programa%20em%202001.>. Acesso em 14/02/2021.

SÃO PAULO (Estado). Portaria CVS 05, de 05 de fevereiro de 2010 - Atualização do fluxo de notificações em farmacovigilância para os Detentores de Registro de Medicamentos no Estado de São Paulo e dá providências correlatas.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Atualização das disposições da Portaria CVS 5/2010 para notificação de suspeitas de eventos adversos a medicamentos pelos detentores de registro de medicamentos (DRM) do Estado de São Paulo e orientações adicionais quanto à notificação de suspeita de reação adversa a medicamento (RAM) e outros eventos adversos associados à vacina Coronavac e demais vacinas contra a covid-19. Diário Oficial, 04 de fevereiro de 2021 (p. 35).

Varallo, F., Mastroianni, P. Farmacovigilância Da teoria a prática. São Paulo: Editora Unesp, 2013.

The Uppsala Monitoring Centre (UMC) - 50 years of pharmacovigilance. 2020 – disponível em: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/50-years-of-pharmacovigilance/>

Acesso em 05.12.2020

World Health Organization (WHO) – Pharmacovigilance - Regulation and Prequalification. [s.d]. Disponível em [https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance#:~:text=%E2%80%9CPharmacovigilance%20%E2%80%9D%20\(PV\)%20is,any%20other%20drug%20related%20problem.&text=The%20ability%20to%20review%20the,available%20requires%20functional%20pharmacovigilance%20systems.](https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance#:~:text=%E2%80%9CPharmacovigilance%20%E2%80%9D%20(PV)%20is,any%20other%20drug%20related%20problem.&text=The%20ability%20to%20review%20the,available%20requires%20functional%20pharmacovigilance%20systems.)

Acesso em 10.01.2021.

The Uppsala Monitoring Centre (UMC) - Glossary of pharmacovigilance terms. 2020. – disponível em: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/publications/glossary/>

Acesso em 05.12.2020