

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CAMPUS DE ARARAQUARA

Histórico da Legislação Sanitária em Farmacovigilância

BRUNA LUIZA PIRES PACHECO

ARARAQUARA

2014

BRUNA LUIZA PIRES PACHECO

Histórico da Legislação Sanitária em Farmacovigilância

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas de Araraquara
da Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, para obtenção do
grau de Farmacêutica-Bioquímica.

Orientadora: Prof. Dr. Patrícia de Carvalho Mastroianni

ARARAQUARA

2014

Aos meus pais, que me apoiam, acreditam em mim e que me dão carinho e amor em todos os momentos da vida.

A minha irmã que mesmo quando estávamos longe sempre soube encontrar as palavras de apoio e afeto nos momentos difíceis, sempre se comportando como uma segunda mãe.

A meu namorado, por acreditar em meus sonhos e sempre me auxiliar para torná-los realidade.

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por ter me dado forças e sabedoria para chegar aonde cheguei.

A professora Dr. Márcia da Silva (in memorian), que não mediu esforços, me deu suporte e apoio, mesmo a distância encarou o desafio de me orientar em uma temática não abordada diretamente em sua disciplina da graduação.

A professora Dr. Patrícia Mastroianni minha orientadora, por compartilhar o seu conhecimento, pela ajuda e principalmente pela disponibilidade em me orientar após o falecimento da professora Márcia.

A Fabiana Rossi Varallo, que dedicou muito do seu tempo para me auxiliar, eu não teria conseguido sem a ajuda dela. Obrigada pelos ensinamentos, atenção e amizade.

Ao Samir Antonio Rodrigues Abjaude que também contribui com seus conhecimentos para o desenvolvimento do meu trabalho.

Ao Alexandre Donizete Pazoti da graduação da FCFAR por sempre me tratar com carinho, atenção e amizade, sempre me posicionando quanto aos prazos para que eu nunca os perdesse.

A minha amiga, Ana Barbara Loiola, que foi quem me reaproximou do mundo acadêmico, mesmo longe de Araraquara, e também minha amiga Gabriela que me acolheu na cidade de Ribeirão para que eu pudesse ficar mais próximo de Araraquara quando não era possível lá estar.

A Tia Rita (Profa. Dra. Rita de Cássia Loiola Cordeiro), também professora da Unesp, em odontologia; que me acolheu em sua casa na cidade de Araraquara, para que eu pudesse finalizar meu TCC.

A todos os meus outros amigos tanto da faculdade, que contribuíram com amizade para que eu pudesse concluir minha graduação, quanto aos amigos de sacramento que me deram palavras de força e incentivo para nunca desistir dos meus sonhos.

RESUMO

O impacto das reações adversas pode afetar duas vertentes, as conseqüências da reação ao paciente e a as conseqüências econômicas e sociais causadas pelas reações. Devido a isso, após o acidente da talidomida, órgãos governamentais de todo o mundo iniciaram a regulamentação do que hoje chamamos de farmacovigilância. O presente estudo teve como objetivo identificar e conhecer a legislação brasileira sobre a farmacovigilância, ao longo dos anos. Foi realizada uma pesquisa documental, de junho a setembro de 2014, sobre as legislações pertinentes utilizando a técnica de análise de conteúdo que permitiu avaliar as seguintes variáveis: ano publicação, âmbito, tipo de norma, a quem se aplica e o que regulamenta. No Brasil as primeiras iniciativas datam da década de 1970, mas foram tentativas infrutíferas na consolidação da farmacovigilância, pois havia muitas lacunas deixadas pelas normas, além da alta incidência de subnotificação por falta de uma fiscalização adequada. Apenas aproximadamente 25 anos depois, apareceram normas mais assertivas na consolidação da farmacovigilância, com a publicação da Política Nacional de Medicamentos, a fundação da ANVISA, criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, criação do projeto Rede Sentinela, inserção do Brasil como membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS em 2001, criação dos centros de vigilância sanitária estaduais e a publicação da RDC nº4 de 2009 e Portaria CVS nº5 de 2010. Estas normativas incentivavam a fiscalização, sobretudo, da segurança, qualidade e efetividade das tecnologias em saúde. Apenas em 2013 foi contemplado o paciente como protagonista no processo de uso dos medicamentos, sendo possível analisar todo o contexto envolvido nas etapas (necessidade, efetividade, segurança e adesão). Hoje, o Brasil possui normas que contemplam todos os âmbitos de saúde, além dos detentores de registro de medicamento (DRM), porém ainda existem falhas que podem estar relacionadas à falta de treinamentos dos recursos humanos na área e falhas na retroalimentação aos setores responsáveis por alimentar o sistema de vigilância dos medicamentos. Além disso, o país não possui normas que contemplar novos produtos como biossimilares.

Palavras-chave: Farmacovigilância, Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos, Legislação de Medicamentos, Legislação Farmacêutica, Segurança do Paciente.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Fases da Pesquisa Clínica	13
TABELA 2. Legislações vigentes no âmbito da farmacovigilância	26
TABELA 3. Legislações revogadas no âmbito da farmacovigilância	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEFACE: Centro de Farmacovigilância do Ceará
CNMM: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CVS: Centro de Vigilância Sanitária
DQM: desvio de qualidade de medicamentos
DRM: Detentor de Registro de Medicamento
EAM: Evento Adverso a Medicamento
EM: Erro de Medicação
FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz
GPUIM: Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
IT: Inefetividade Terapêutica
NOTIVISA: Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária
NSP: Núcleo de Segurança do Paciente
OMS: Organização Mundial da Saúde
PIMM: Programa Internacional de Monitorização de Medicamento
PNM: Política Nacional de Medicamentos
PRM: Problema Relacionado ao Medicamento
RAM: Reação Adversa a Medicamento
RDC: Resolução da Diretoria Colegiada
SINFAV: Sistema Nacional de Farmacovigilância
SOBRAVIME: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
SUS: Sistema Único de Saúde
UFARM: Unidade de Farmacovigilância da ANVISA
VISALEGIS: Sistema de normas da ANVISA

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. CONTEXTO HISTÓRICO DA FARMACOVIGILÂNCIA	11
1.2. BENEFÍCIOS DA FARMACOVIGILÂNCIA	15
2. OBJETIVOS	18
2.1. OBJETIVO GERAL	19
3. MÉTODO	20
3.1. TIPO DE ESTUDO	21
3.2. IDENTIFICAÇÃO, LOCALIZAÇÃO E OBTENÇÃO DAS FONTES	21
3.3. ANÁLISE DE CONTEÚDO	22
3.4. TABULAÇÃO DOS DADOS	23
4. RESULTADOS	24
5. DISCUSSÃO	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
REFERÊNCIAS	51

1.1 Contexto histórico da farmacovigilância

Embora os fármacos sejam formulados para prevenir, aliviar e curar e enfermidades, os produtos farmacêuticos podem também produzir efeitos indesejáveis (ANVISA, 2014b). Estes efeitos nada mais são que eventos adversos medicamentosos (EAM), que são qualquer injúria causada ao paciente em função do uso de medicamentos. Os EAM podem ser classificados em reações adversas a medicamentos (RAM), desvio de qualidade de medicamentos (DQM), inefetividade terapêutica (IT) e erros de medicação (EM) (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Reação adversa a medicamento (RAM) é qualquer reação nociva e não desejada que ocorre após a administração de um medicamento, em doses comumente usadas pelo homem, para prevenir, diagnosticar e tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica (WHO, 1972).

Desvio de qualidade de medicamentos (DQM) é o distanciamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto (BRASIL, 2010a). Inefetividade terapêutica (IT) é a redução ou até mesmo ausência da resposta esperada de um medicamento, de acordo com as condições prescritas ou indicadas em bula (MEYBOOM, LINDQUIST, EGBERTS, 2000) e por fim erros de medicação (EM) é qualquer evento que possa levar ao uso inapropriado do medicamento, é um evento evitável, tal evento pode ou não lesar o paciente (ASHSP, 1998).

Desde a época de Hipócrates (460-370 a.C.), já se dizia que um medicamento tanto podia curar como causar dano à saúde. Galeno (131-201 d.C.) também fez advertências quanto aos potenciais efeitos tóxicos dos medicamentos (ROZENFELD; RANGEL, 1988), entretanto a importância do risco do uso de medicamentos é muito recente (LENZ, 1962).

Com o advento e o desenvolvimento da indústria farmacêutica houve um avanço significativo na produção de medicamentos. Junto a essa evolução do arsenal terapêutico, iniciaram-se os acidentes de diversas gravidades, relacionados ao uso desses produtos (GONZÁLEZ, 2004). No século XVI, Paracelso introduziu o uso de substâncias químicas em terapias, e já nessa época indicou que, dependendo da dose, essas substâncias poderiam atuar como veneno. No século XVIII, houve a intoxicação digitalica descrita por William Withering em 1785 (RAWLINS 1994).

Porém, o primeiro relato em farmacovigilância ocorreu em 1848, quando um anesthesiologista suspeitou de que o óbito de uma garota de 15 anos, que havia sido submetida a cirurgia do podátulo e cursou com fibrilação e arritmia secundária ao uso de clorofórmio. Após este episódio, a revista *The Lancet* criou uma comissão para analisar os eventos adversos de anestésicos, solicitando aos leitores que comunicassem a revista as mortes atribuídas à anestesia (ROUTLEDGE, 1998).

Desde então, a história da farmacovigilância é marcada por uma série de acontecimentos indesejáveis e graves, sendo que o mais conhecido foi o da talidomida (STROM, 1994). A talidomida era um medicamento utilizado para amenizar sintomas de náusea e enjôo em gestantes e foi lançada no mercado em 1957. A partir de então, um pediatra alemão observou a relação entre o uso da talidomida no primeiro trimestre de gestação e o nascimento de bebês com focomelia (má-formação congênita). Sua utilização gerou uma “epidemia” de focomelia em recém nascidos, atribuída aos efeitos da exposição à talidomida *in útero*, resultando em aproximadamente 10 a 15 mil crianças mal formadas na Europa, entre 1958 e 1962 (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999). No Brasil cerca de 300 recém nascidos foram acometidos pelos efeitos teratogênicos desse fármaco (MENDES et al., 2008). Tal fato levou ao reconhecimento de que pouco se sabia sobre o potencial de efeitos adversos de um fármaco, quando do seu registro (FAICH, 1996).

Esses acontecimentos obrigaram as autoridades de saúde a estabelecer novas regras antes da comercialização de medicamentos afim de que não só a eficácia fosse demonstrada, mas também a segurança de cada medicamento (NUNES, 2000). Anteriormente ao acidente da talidomida os testes de segurança e eficácia eram realizados apenas em animais de experimentação, acreditando serem suficientes; naquela ocasião a talidomida não apresentava problemas em camundongos, sendo, portanto o seu uso aprovado para consumo humano (GONZÁLES, 2004).

Diante das evidências relacionadas ao uso da talidomida, foi estabelecido que um medicamento deveria passar por estudos anteriores a sua comercialização: i) o estudo pré-clínico (com animais de laboratório) e ii) a pesquisa clínica realizada em seres humanos com a finalidade de testar a segurança e eficácia.

A pesquisa clínica é conduzida em três fases, fase I, II e III (LAPORTE, 2001). Conforme tabela 1.

Tabela 1. Fases da pesquisa clínica.

FASES	FASE 1	FASE 2	FASE 3
CARACTERÍSTICA DO GRUPO EXPOSTO	Voluntários saudáveis em número muito reduzido (dezenas de pessoas)	Voluntários com a patologia de interesse	Grupo relativamente grande (em número e em diversidade) com a patologia de interesse (centenas ou milhares de pessoas)
TESTES REALIZADOS	Realização dos primeiros testes farmacológicos em humanos, afim de avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica da nova substância.	Realização de testes do efeito farmacológico x dose, afim de demonstrar a eficácia da nova substância. Além da coleta de dados de segurança e de riscos (efeitos indesejáveis)	Realização de testes com maior tempo de duração, normalmente mais de 6 meses ou até mais de 12, afim de para avaliar o risco / benefício do uso do medicamento.

Fonte: Adaptado de LAPORTE, 2001.

As três fases compreendem ensaios realizados em condições rigorosas, com ausência de pacientes com contraindicações potenciais como gestantes, idosos ou crianças; ou ainda pacientes que façam uso de outros medicamentos (polimedicção), devido a razões científicas e éticas. Os ensaios são também restritos quanto ao número de pacientes e tempo de duração, diferentemente do que ocorre na prática clínica habitual (FIGUERAS; NAPCHAN; MENDES, 2002).

A tragédia da talidomida e a necessidade de regulamentação do sistema de análise da segurança dos medicamentos, também impulsionaram o desenvolvimento e aperfeiçoamento da Farmacovigilância, definida inicialmente em 1969, após a Norma 425 publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (1969), como sendo o conjunto de atividades envolvidas na detecção, avaliação e compreensão das reações adversas medicamentosas (RAM), a fim de determinar a incidência, gravidade e relação causal com a dosagem e forma magistral do medicamento,

dessa forma avaliando e identificando o conhecido binômio “risco x benefício” de um medicamento (WALTER; COULSON; WOOD, 1996).

Nesta ótica, o estudo dos medicamentos continua após seu lançamento no mercado, sendo também chamando de estudos clínicos de fase IV ou pós-comercialização (farmacovigilância), que consiste na avaliação de segurança nas condições habituais de uso, incluindo idosos, gestantes, crianças e pacientes polimedicados. Além de que o período de exposição normalmente será maior em relação à fase III (anos a fio no caso de doenças crônicas), podendo dessa forma detectar os EAM não identificados durante a pesquisa clínica, além de conseguir estimar sua frequência e gravidade (FIGUERAS; NAPCHAN; MENDES, 2002).

Em 1968, a OMS (1969) criou o Programa Internacional de Monitorização de Medicamento (PIMM), que inicialmente contava com 10 países (Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos), que encaminhavam a OMS todos relatos de RAM recebidos, alimentando assim uma base de dados com informações de efeitos adversos de diversos medicamentos, o Brasil foi inserido em 3 de agosto de 2001, como 62º membro. Atualmente o Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos conta com 142 países, sendo 111 membros oficiais e 31 membros associados (OPAS, 2014), é coordenado pelo Centro Colaborador “The Uppsala Monitoring Centre em Uppsala”, Suécia, e sua função é administrar a base de dados internacional de notificações de RAM (Vigibase) abastecida pelos países membros, além de estabelecer maneiras efetivas para a detecção de reações adversas não reveladas nos ensaios clínicos (OMS, 1969).

Posteriormente, a Organização Mundial da Saúde (2002) ampliou o escopo da farmacovigilância, definindo-a como “a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado a medicamentos (PRM)” (WHO, 2002). O Terceiro Consenso de Granada (2007) define PRM como sendo qualquer resultado indesejável no paciente, relacionado com o tratamento farmacológico que interfere, real ou potencialmente, nos resultados esperados da farmacoterapia.

No início do século XXI, com a evolução da farmacovigilância surge o que é chamada “terceira geração do progresso da farmacovigilância”, a qual corresponde componente proativo de pesquisa de EAM, visando a antecipação dos riscos, por meio do planejamento de sua identificação e quantificação (ABAJO, 2005).

Neste contexto, a farmacogenética passa a ser um componente importante que deve ser incorporado às ações de farmacovigilância, para aumentar a segurança e efetividade dos medicamentos, considerando que as diferenças genéticas entre pacientes podem ser responsáveis pelas diferentes respostas a medicação, ou ainda pelos efeitos adversos. A farmacogenética faz uso da genética molecular para tentar explicar e entender as diferentes respostas aos medicamentos e sua tolerabilidade (EVANS, 2003; WEINSHILBOUM, 2003).

Com isso Puijenbroek, Broos e Grootheest (2010), concluem que a farmacovigilância com todo seu aparato pode reunir informações de diferentes fontes, estabelecendo a relação causal entre o uso de certo medicamento e um evento adverso, partindo disso pode se iniciar a genotipagem dos pacientes envolvidos, objetivando encontrar características polimórficas de enzimas metabolizadoras do medicamento em questão. Assim, promove-se a individualização do medicamento por conseguintes melhora-se a segurança e efetividade do medicamento.

1.2 Benefícios da farmacovigilância

Como descrito anteriormente, após o registro de um medicamento, aumenta-se a diversidade da população exposta ao medicamento, assim, torna-se possível a detecção de eventos não previstos ou não observados até a fase III do estudo clínico, interações medicamentosas, além de estimar a real frequência da ocorrência de reações medicamentosas já previstas na literatura (NUNES, 2000). Além disso, é também de competência da farmacovigilância, a detecção de desvios de qualidade ou queixa técnica de medicamentos, identificação de inefetividade terapêutica e erros de medicação, o uso não indicado em bula (*off-label*) e promover o uso correto de medicamentos. Tudo isso caminhando junto auxilia na regulamentação do mercado farmacêutico além de disseminar informações obtidas entre os profissionais de saúde e melhorar a comunicação de riscos associados ao uso de medicamentos melhorando assim o cuidado prestado ao paciente permitindo avaliar a sinopse do benefício/risco e consequentemente a segurança da atenção à saúde (OPAS, 2005).

A atuação da farmacovigilância não é restrita aos medicamentos tradicionais, abrange medicamentos fitoterápicos e complementares, produtos derivados do

sangue, produtos biológicos, aparelhos médicos e vacinas(FIGUERAS; NAPCHAN; MENDES, 2002).

Segundo Tognoni e Laporte (1989), as RAM também representam um problema de saúde pública, pois ainda que, em geral, possam ser de caráter leve ou moderado, também podem levar à morte ou ser responsáveis por lesões irreversíveis. Além de representarem um peso na economia da saúde, sendo importante ser evitado através dos relatos e estudos em farmacovigilância (NUNES, 2000).

A evolução e regulamentação da farmacovigilância fizeram com que aumentasse a quantidade de relatos e estes tivessem maior abrangência entre os órgãos de saúde, permitindo as seguintes ações:

- 1- Suspensão do medicamento do mercado
- 2- Modificação do tipo de receituário de um medicamento
- 3- Modificação da informação em textos de bulas, como:
 - Informação sobre novos eventos adversos,
 - Adição de contraindicações,
 - Restrição de uso em determinado ambiente especializados, como hospitalar e ambulatórios,
 - Inserção de restrições de uso
- 4- Fiscalização e maior regulamentação do mercado farmacêutico, garantindo comercialização de produtos que atendam aos atributos de segurança, qualidade e efetividade (ANVISA, 2005, 2014a).

Para que a farmacovigilância gere resultados positivos para a regulamentação do mercado farmacêutico, são necessárias políticas de gerenciamento de riscos efetivas, pró-ativas e que sejam aderidas por profissionais da saúde e detentores de registro de medicamentos (DRM). Desde modo, será possível mensurar o risco X benefício da utilização de medicamentos, principalmente os considerados novos no mercado (com menos de cinco anos de comercialização) e que estão pleiteando a renovação pelo órgão sanitário competente (BRASIL, 2009c).

Neste contexto, estudos que avaliem a legislação farmacêutica relacionada às práticas de farmacovigilância são relevantes para conhecer o processo evolutivo desta ciência e, deste modo, verificar as lacunas que devem ser sanadas e que abrem brechas para diminuir a efetividade da comunicação de riscos associados ao

uso de medicamentos e a fiscalização e regulamentação destes produtos no mercado. Deste modo, é possível propor melhorias, incentivar a participação dos órgãos envolvidos na análise da segurança de medicamentos e propor novas normas para monitoramento pró-ativo da segurança, qualidade e efetividade das tecnologias de saúde disponíveis para consumo humano.

2.1. Objetivo geral

O presente estudo teve como objetivo identificar e analisar a legislação brasileira sobre a farmacovigilância, quanto ao âmbito, competência e atribuição dos setores envolvidos, ao longo dos anos; promovendo uma análise crítica da legislação nacional e traçar tendências sobre o assunto.

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um trabalho de pesquisa documental que utilizou materiais de diversas fontes e tipos (levantamentos documentais e bibliográficos), podendo ser estes examinados ou até mesmo reexaminados com interpretações complementares e distintas. É um tipo de pesquisa muito utilizada em pesquisas de natureza histórica, ciências políticas, na psicologia, dentre outras (GODOY, 1995).

3.2. Identificação, localização e obtenção das fontes

A estratégia de busca elaborada foi conduzida em quatro etapas. A primeira compreendeu levantamento na base de dados de legislações da ANVISA (Saúde Legis - Sistema de Legislação da Saúde e VISALEGIS - Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária) para identificar os documentos legais que regulamentam a prática da farmacovigilância no Brasil, nos diferentes âmbitos de saúde como indústrias, farmácias e drogarias, serviços de saúde e instituições regulamentadoras, os quais foram publicadas a partir do ano de 1976. A busca foi feita pelo tipo de norma (AAT – Ato Administrativo, ARG – Agenda Regulatória, ATO – Ato de Diretor-Geral, AUT – Autorização, COP – Consulta Pública, DLB – Deliberação, INS – Instrução, INT – Instrução Normativa, ISV – Instrução de Serviço, NE – Norma de Execução, NO – Norma Operacional, NOR – Norma Orientadora, NTE – Norma Técnica, ONI – Orientação Normativa Interna, OSC – Ordem de Serviço Conjunta, OSV – Ordem de Serviço, POC – Portaria Conjunta, PRI – Portaria Internacional, PRT – Portaria, PTL – Protocolo, RDC – Resolução da Diretoria Colegiada, REC – Recomendação, RES – Resolução, RGI – Regimento Interno, RTC – Rotina Técnica, SUM - Súmula), sem restrição de período, origem, fonte e situação (revogadas e vigentes) e por meio das seguintes palavras chaves “segurança do medicamento”, “detentores de registro”, “farmacovigilância”.

Ainda na primeira etapa se deu a busca por legislações também no sítio eletrônico do Ministério da Saúde através do campo “legislação” dentro de “O Ministério”, e pelo portal da legislação do governo Federal, disponível em <https://legislacao.planalto.gov.br/legisla/legislacao.nsf/fraWeb?OpenFrameSet&Frame=frmWeb2&Src=/legisla/legislacao.nsf%2FFrmConsultaWeb1%3FOpenForm%26AutoFramed>.

A fim de completar o histórico da evolução da farmacovigilância no Brasil, foi realizada a segunda etapa da busca, referente à seleção de artigos científicos que abordassem a temática de farmacovigilância no Brasil e que citassem documentos legais, que por ventura não foram identificados na busca acima. Para tanto, realizou-se levantamento bibliográfico na base de dados PUBMED, utilizando os seguintes descritores científicos em saúde: “Pharmacovigilance AND Brazil” e também “Pharmacovigilance AND legislation AND Brazil”. Consideram elegíveis os manuscritos originais, de revisão, redigidos em português, inglês e espanhol.

A terceira etapa de busca compreendeu a seleção de material elaborado por sociedades de diversos setores (Sobravime, SBRAFH), sindicatos (SINDUSFARMA), grupos (GPUIM), conselho nacional e regional de farmácia e centros (CEFACE, CIM e CVS) com intuito de verificar documentos publicados por esses órgãos, que envolvessem as atividades de análise de segurança de medicamentos. Tais órgãos foram encontrados através de legislações encontradas na primeira etapa e de artigos da segunda etapa os quais citavam as entidades informadas anteriormente.

Nos estados que possuem centro de vigilância sanitária, a busca da legislação foi realizada no sítio eletrônico no link de “legislação”. No caso do Centro de vigilância Sanitária (CVS) de São Paulo a busca foi feita na área informando o tipo de norma (comunicado, decreto, lei, deliberação, parecer jurídico, portaria, resolução, norma técnica, decisão, ordem de serviço, informe técnico, constituição, despacho, instrução, instrução normativa ou nota técnica), o assunto “farmacovigilância” ou “segurança do paciente”, e sem restrição para número, data, alcance do ato e palavra-chave, uma vez que foi o único sítio eletrônico em que era possível sistematizar a busca.

Por fim realizou-se a quarta etapa, sendo a busca manual nas referências bibliográficas dos materiais identificados para verificar possíveis regulamentações que não foram identificadas anteriormente. As buscas se deram entre os meses de junho a setembro de 2014.

3.3. Análise de Conteúdo

O material coletado foi examinado utilizando-se a técnica de análise de conteúdo, que é uma técnica de tratamento de dados que visa uma descrição

objetiva, quantitativa e sistemática do conteúdo selecionado (BARDIN, 1977). Trata-se de uma técnica embasada na pesquisa quantitativa, que visa interpretação e explicação do assunto de forma qualitativa (MINAYO, 1998).

A análise de conteúdo é dividida em três etapas: pré análise, exploração de material e tratamento dos dados (BARDIN, 1977). Na pré-análise foi realizada leitura flutuante do material encontrado a fim de excluir aqueles que não contemplavam o assunto do trabalho.

Com o material pertinente selecionado, deu-se a extração das seguintes variáveis: ano publicação, âmbito (federal ou estadual), tipo de norma, a quem se aplica (indústria, serviços de saúde, farmácia e drogaria, instituições regulamentadoras e profissionais da saúde), o que regulamenta (o que deve ser feito por quem se aplica).

Após a extração das variáveis no material selecionado, no processo de tratamento dos dados realizou-se interpretação do conteúdo dos textos, com intuito de avaliar a evolução histórica quanto a conceitos, competências e responsabilidades em farmacovigilância de cada setor envolvido (avaliar se há setores não contemplados nas normas vigentes em farmacovigilância).

3.4. Tabulação dos dados

Após análise de conteúdo, foram elaboradas duas tabelas para descrever as variáveis encontradas. As variáveis analisadas foram apresentadas nas colunas, e as normas encontradas dispostas de forma cronológica crescente de ano, divididas em duas tabulações: legislação em vigor (TABELA 2) e as revogadas (TABELA 3).

A partir da estratégia de busca elaborada, foram encontradas 41 normas, das quais 32 são federais e oito são estaduais, dessas 32 estão vigentes (TABELA 2) e nove revogadas (sendo três estaduais) (TABELA 3).

Na busca por regulamentação nos diversos setores como sociedades (Sobravime), sindicatos (SINDUSFARMA), grupos (GUPIM), conselho nacional e regional de farmácia (CVS) e centros (CEFACE, e CIM), com exceção do CVS / SES – SP e CVS - RJ, não foi encontrada qualquer regulamentação ou recomendação interna que tratava da farmacovigilância.

Na busca realizada na base de dados foram identificados 39 artigos dos quais apenas dois abordavam legislação em farmacovigilância no Brasil, sendo então os outros 37 foram excluídos por não abordarem a temática da evolução brasileira em farmacovigilância.

As normas encontradas tiveram uma evolução cronológica desde 1976 a 2014, elas abrangem diversos setores em saúde, e contemplam a farmacovigilância diretamente ou de forma transversal. Foram encontradas normas tanto federais quanto estaduais (TABELA 2). Algumas normas foram revogadas com o decorrer dos anos (TABELA 3), e outras entraram em vigor em seu lugar.

Tabela 2. Legislações vigentes no âmbito da farmacovigilância.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
1976	Lei	6.360	Nacional	Empresas produtoras de medicamentos	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.	As empresas produtoras de medicamentos devem transmitir às autoridades de saúde competentes, do Ministério da Saúde, todas as informações sobre acidentes ou reações nocivas causadas por um medicamento. Conforme artigo 79 desta lei. Além de que quanto ao registro das drogas e medicamentos novos, deve-se oferecer ampla informação sobre a composição e uso do mesmo, a fim de avaliação e determinação da segurança e eficácia.
1978	Portaria do Ministério da Saúde	577	Nacional	Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde	Recomenda à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que 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.	Viabilizar sistema nacional para a vigilância farmacológica, a fim de que possa se ter a notificação, registro e avaliação das reações adversas de medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde, além da comunicação da adoção de qualquer medida limitativa ou proibitiva do uso de um medicamento, decorrente da vigilância nacional de sua segurança e eficácia.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
1988	Constituição da República Federativa do Brasil	-	Nacional	Estado / Nação	Art. 196. "A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação."	O artigo 196 da Constituição de 1988 diz que "a saúde é direito de todos e dever do estado", logo cabe ao estado regulamentar, fiscalizar e controlar todos os órgãos de saúde, com intuito de garantia da saúde e segurança, além de reduzir riscos de doenças e outros agravos a saúde.
1990	Lei Orgânica da Saúde	8.080	Nacional	Serviços de saúde públicos ou privados, de pessoas naturais ou jurídica de todo território nacional.	Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e prevenção da saúde, e de prevenção de doenças, incluindo a vigilância sanitária e a assistência farmacêutica.	Promover, proteger e recuperar a saúde. Colocou a vigilância sanitária e epidemiológica como um dos objetivos e atribuições do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a vigilância epidemiológica o conjunto de ações que permite o conhecimento, detecção, e prevenção de qualquer alteração nos fatores de saúde individual ou coletiva.
1997	Resolução do Conselho Regional de Farmácia	300	Nacional	Unidades hospitalares, clínicas e casa de saúde de natureza pública ou privada.	Regulamenta o exercício profissional em Farmácia e unidade hospitalar, clínicas e casa de saúde de natureza pública ou privada.	Dentre as atividades de assistência farmacêutica, é de competência da farmácia hospitalar participar nos estudos de ensaios clínicos e no programa de farmacovigilância do hospital.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
1998	Resolução da Secretaria de Estado da Saúde	72	Estadual (São Paulo)	CVS do estado de São Paulo	Institui o programa estadual de redução de iatrogenias.	Estabelecer políticas de saúde sobre utilização, informação e segurança dos medicamentos comercializados no estado, operacionalizando o fluxo de notificações de reações adversas a medicamentos.
1998	Portaria do Ministério da Saúde	3.916	Nacional	Entidades do Ministério da Saúde	Aprovar a Política Nacional de Medicamentos.	Garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso a população dos medicamentos considerados essenciais, incluindo a farmacovigilância no desenvolvimento das ações prioritárias, a fim de promover o uso racional de medicamentos.
1999	Portaria	6	Nacional	Órgão de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde	Aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS n.º 344 de 12 de maio de 1998 que instituiu o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.	De acordo com o Art. 89, a autoridade Sanitária local, deve estabelecer mecanismos para efetuar a farmacovigilância dos medicamentos a base das substâncias constantes das listas da Portaria SVS/MS n.º 344/98. Ficando instituído o modelo de ficha de farmacovigilância para os medicamentos retinóides de uso sistêmico e a Autoridade Sanitária poderá adotar o formulário de notificações de Reações Adversas.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
1999	Lei	9.782	Nacional	Anvisa	Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.	Normatizar, controlar e fiscalizar produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde, além de estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica e a regulamentação, controle e fiscalização de produtos e serviços que envolvem risco a saúde pública.
1999	Resolução	328	Nacional	Farmácias e Drogarias	Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias.	O farmacêutico deve participar de estudos de farmacovigilância com base em análises de reações adversas e interações medicamentosas, informando à autoridade sanitária local.
2001	Portaria do Ministério da Saúde	696	Nacional	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM)	Instituir o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM) da ANVISA.	Representar o Brasil no PIMM da OMS e alimentar sua base de dados, estabelecer e conduzir o fluxo de recebimento e análise notificações de eventos adversos a medicamentos, promover a comunicação de riscos para os profissionais de saúde e propor medidas regulatórias para proteger e promover a saúde da dos usuários de medicamentos.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2001	Portaria da ANVISA	239	Nacional	ANVISA	Ajustar o regimento interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de que trata a Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000.	Define a estrutura da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, dá a competência da gerência geral de segurança sanitária de produtos em saúde de aprovar e acompanhar o plano de trabalho da Unidade de Farmacovigilância e tecnovigilância. Dá as seguintes competências a Unidade de Farmacovigilância: Dar suporte ao CNMM, estabelecer parcerias com instituições que desenvolvam atividades de monitoramento de medicamentos, gerenciar o banco de dados dos EAM, incentivar a notificação de EAM, participar da atualização e formação de recursos humanos em farmacovigilância, manter e aprimorar relacionamentos com DRMs na área de farmacovigilância.
2005	Portaria do CVS	3	Estadual (São Paulo)	CVS do estado de São Paulo	Dispõe sobre o Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária e dá outras providências.	Representar junto a entidades e órgãos, em especial junto à Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa; bem como encaminhar à Diretoria Técnica da Divisão de Produtos Relacionados à Saúde as proposições aprovadas pelo Núcleo.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2005	RDC	233	Nacional	Fabricantes, distribuidores e importadores nacionais de alergênicos.	Dispõe sobre regulamento técnico de Produção e Controle de Qualidade para Registro, Alteração, pós registro e revalidação dos extratos alergênicos e dos produtos alergênicos.	Os fabricantes, distribuidores e importadores nacionais de alergênicos, deverão ter um responsável-técnico farmacêutico qualificado, devidamente registrado no Conselho Regional de Farmácia. O fabricante deve dispor de um sistema de registro e estatística para estudo de farmacovigilância.
2008	Portaria Conjunta	92	Nacional	Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz.	Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a ANVISA, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da FIOCRUZ sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define competências.	Promover ações articuladas entre entes do Sistema de Vigilância em Saúde na vigilância pós-registro de vacinas e outros imunobiológicos; tendo como objetivo a detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação dos eventos adversos pós-imunização ou qualquer outro problema relacionado com a vacina ou vacinação.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2009	RDC	4	Nacional	Detentores de Registro de Medicamentos	Dispõe sobre as normas de Farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.	Os DRM são responsáveis por registrar, acompanhar e avaliar casos de exposição de pacientes grávidas a medicamentos. Devem entrar em contato com notificador para complementação de dados. Da Notificação: - Notificar eventos graves que envolva óbito ou risco de morte no prazo máximo de 7 dias corridos, e os demais eventos graves no prazo máximo de 15 dias corridos, a partir da data de recebimento da informação do EA. - Devem ser encaminhadas ao SNVS as notificações de evento adversos relatadas por profissional da saúde. - As notificações devem ser encaminhadas por meio do sistema eletrônico de notificação do SNVS definido pela Anvisa. (NOTIVISA) - Informar em 72h medidas tomadas em relação a seus produtos, que afetem a segurança do paciente - usar terminologia WHO-ART e CID10) Os DRM devem produzir Relatórios Periódicos de Farmacovigilância de seus produtos (6 meses, nos primeiros 2 anos e 1 vez ao ano nos próximos 3 anos); e implementar plano de minimização de risco, com as ações de rotina e implementadas para a vigilância dos medicamentos.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2009	RDC	44	Nacional	Farmácias e Drogarias	Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e serviços de farmácias e drogarias e dá outras providências.	Estabelece os critérios e condições mínimas para o cumprimento das Boas Práticas Farmacêuticas, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias. O farmacêutico deve contribuir para a farmacovigilância, notificando a ocorrência ou suspeita de evento adverso ou queixa técnica às autoridades sanitárias.
2009	Instrução Normativa	14	Nacional	Detentores de Registro de Medicamentos	Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº4, de 10.02.2009.	Aprovar os seguintes guias de farmacovigilância, I, II, III e IV desta Instrução Normativa: 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 Os quais ficaram disponíveis no endereço eletrônico da Anvisa

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2009	Portaria do Ministério da Saúde	1.660	Nacional	Sistema Único de Saúde - SUS.	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.	Monitorar, analisar e investigar os eventos adversos e queixas técnicas relacionados aos serviços e produtos sob vigilância sanitária na fase de pós-comercialização /pós-uso. Através de notificações feitas ao portal Notivisa, instalado pela Anvisa, para captação de notificações.
2009	RDC	67	Nacional	Detentores de registro de produtos para saúde no Brasil.	Estabelece os requisitos gerais de tecnovigilância a serem adotados por todos os detentores de registro de produtos para a saúde sediados em território nacional.	O detentor de registro de produto para saúde deve designar pelo menos um profissional com formação em nível superior como responsável pela área de tecnovigilância. A ocorrência relacionadas a produtos para saúde e que envolvam pacientes, usuários ou outras pessoas devem ser prioritariamente avaliadas pelo detentor de registro e notificadas de acordo com prazos de máximo de 72 horas para óbitos, seria ameaça e falsificação; 10 dias corridos para EAM grave e não grave.
2010	RDC	2	Nacional	Estabelecimentos de Saúde em âmbito hospitalar, ambulatorial e domiciliar	Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde.	O estabelecimento de saúde deve definir e padronizar critérios para cada etapa do gerenciamento de tecnologias em saúde, mediante Guia de Gerenciamento de Tecnologias em Saúde elaborado pela Anvisa. Notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária os eventos adversos e queixas técnicas envolvendo as tecnologias em saúde, conforme disposto em normas e guias específicos. Através do portal Notivisa.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2010	Portaria do CVS	5	Estadual (São Paulo)	Detentores de Registro de Medicamentos	Atualização do fluxo de notificações em farmacovigilância para os Detentores de Registro de Medicamentos no Estado de São Paulo e dá providências correlatas.	Os DRM do Estado de São Paulo devem informar o CVS casos de exposição a medicamentos de pacientes grávidas cujo risco de efeito teratogênico está descrito em bula e classificado na categoria X (critério FDA). O resultado final deverá ser informado por meio da notificação complementar, quando houver Da Notificação (www.cvs.saude.sp.gov.br) - Notificar ao CVS eventos graves que envolva óbito no prazo de 7 dias corridos e os demais eventos graves (de profissional da saúde) no prazo de 15 dias corridos a partir da data de recebimento do EA. Mesmo prazo para dados complementares; - Notificar os eventos adversos não graves porém (de profissional da saúde), no prazo de 90 dias corridos da data de recebimento do EA. - Informar em 72h medidas tomadas em relação a seus produtos, que afetem a segurança do paciente - Facultativo terminologia WHO-ART e CID10 e serão notificações de por profissional da saúde. Devem implementar plano de minimização de risco, com as ações de rotina e implementadas para a vigilância dos medicamentos; não há necessidade de relatórios periódicos internos, apenas o regente na RDC nº4.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2010	Portaria do CVS	5	Estadual (São Paulo)	Profissionais de saúde e empresa farmacêutica detentora de registro de medicamento instalada em São Paulo	Atualiza e Institui Formulários de Notificação e Comunicação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamento e Desvio da Qualidade de Medicamento, dispõe sobre seus fluxos e dá providências correlatas.	Institui os novos formulários para notificação e comunicação de suspeita de reação adversa ou desvio da qualidade de medicamento, para que possa se fazer valer o que regulamenta a Portaria CVS nº 5 de 5 de fevereiro de 2010. Os formulários de Notificação e de Comunicação estão disponibilizados na página do Centro de Vigilância Sanitária na Internet .
2010	RDC	7	Nacional	Unidades de Terapia Intensiva	Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências.	Aprova os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva, onde deve ser adotado o gerenciamento de riscos e notificação de eventos adversos, buscando a minimização e notificando a gerência de risco sempre que os mesmos ocorrerem.
2010	RDC	57	Nacional	Serviços relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais.	Determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais.	O serviço de hemoterapia deve manter ficha do receptor com os registros de todas as Durante o procedimento de aférese deve haver disponibilidade de cuidados médicos para casos de reações adversas. Transfusões, contendo no mínimo, todos os resultados dos testes pré-transfusionais, número de unidades transfundidas, data da transfusão e ocorrências de reações adversas à transfusão.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2012	RDC Secretaria do estado de Saúde	398	Estadual Rio de Janeiro	Estabelecimentos de Saúde	Determina interdição cautelar de medicamento no âmbito do estado do rio de janeiro. o secretário de estado de saúde,	Notificações de EAM possivelmente associados com o uso de determinados lotes, do medicamento HEXABRIX 320, fabricado por GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS LTDA, configurando possível risco sanitário para os usuários do produto e o Relatório de Investigação da Unidade de FV desta Superintendência de Vigilância Sanitária.
2013	Portaria	529	Nacional	Serviços de saúde públicos, privados, filantrópicos, civis ou militares.	Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente.	Contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional. Desenvolvendo estratégias, produtos e ações direcionadas aos gestores, profissionais e usuários da saúde sobre segurança do paciente, que possibilitem a promoção da mitigação da ocorrência de evento adverso na atenção à saúde.
2013	Portaria do Ministério da Saúde	1.378	Nacional	União, estados, distrito federal e municípios.	Regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.	Analisando a situação de saúde da população, articulando-se num conjunto de ações que se destinam a controlar determinantes, riscos e danos à saúde de populações, incluindo a notificação e a investigação de eventos adversos e óbitos associados a vacinação e designando a retroalimentação dos dados para as unidades notificadoras.

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2013	RDC	36	Nacional	Serviços de saúde públicos, privados, filantrópicos, civis ou militares, incluindo aqueles que exercem ações de ensino e pesquisa.	Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.	Instituir ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde. A notificação dos incidentes e eventos adversos será realizado pelo Núcleo de Segurança do Paciente - NSP. Deve ser realizada mensalmente pelo NSP, até o 15º dia útil do mês subsequente ao mês de vigiância, por meio das ferramentas eletrônicas disponibilizadas pela Anvisa. Eventos adversos que evoluírem para óbito devem ser notificados em até 72 horas a partir do ocorrido.
2013	Decreto	8.077	Nacional	Empresas produtoras de medicamentos	Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.	Os eventos adversos e queixas técnicas relacionados a produtos submetidos à vigilância sanitária deverão ser notificados à Anvisa para monitoramento, análise, investigação, medidas de comunicação à população e demais ações de prevenção, redução ou eliminação do risco, conforme requisitos técnicos previstos em regulamentação específica da Anvisa.
2013	Portaria do Ministério da Saúde	2.647	Nacional	REBRACIM	Institui a Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos (REBRACIM). Art 4º, VIII	Executar serviços e atividades direcionadas à produção e à difusão de informação sobre medicamentos, visando ao uso racional dessas tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Contribuir com o Sistema Nacional de FV e com o Programa Nacional de Segurança do Paciente no tocante à segurança na utilização de medicamentos

ANO	NORMA	Nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTA?	COMO REGULAMENTA
2014	RDC	60	Nacional	Fabricantes de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares	Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, nos termos desta Resolução.	Devem ser apresentados planos de farmacovigilância de acordo com a legislação vigente. Apresentar sumário executivo em português referente ao período de cinco anos do Relatório Periódico de Farmacovigilância do mesmo período.

Tabela 3. Legislações revogadas no âmbito da farmacovigilância.

ANO	NORMA	n°	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTAVA?	COMO REGULAMENTAVA	REVOGADA POR
1977	Decreto	79.094	Nacional	Empresas produtoras de medicamentos	Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros.	Dizia que todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos deveriam ser notificados ao órgão de vigilância sanitária competente do Ministério da Saúde, que os retransmitirá à câmara técnica competente do Conselho Nacional de Saúde, para avaliação como caso de agravos inusitados à saúde.	Decreto nº 8.077 de 2013
1989	Portaria CVS	17	Estadual (São Paulo)	Núcleo de Vigilância Farmacológica do CVS - SP	Institui o Núcleo de Vigilância Farmacológica do Centro de Vigilância Sanitária.	Propor, estudar e viabilizar programas que objetive resolução de problemas decorrentes das ações de vigilância sanitária e assistência farmacêutica no SUDS-R e divisões do CVS relativas ao uso de medicamentos. Fornecer subsídios para o uso adequado de medicamentos, promover formação de recursos humanos para promoção do uso correto de medicamentos, coletar dados de epidemiologia e toxicologia de medicamentos, participar de programas para implantação da farmacovigilância e participar na produção de documentos/informes que contribuam na implantação da assistência farmacêutica e farmacovigilância.	Portaria CVS nº3 de 2005

ANO	NORMA	nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTAVA?	COMO REGULAMENTAVA	REVOGADA POR
2000	Portaria da ANVISA	593	Nacional	ANVISA	Aprova o regimento interno e o quadro demonstrativo de cargos em comissão da agência nacional de vigilância sanitária.	Regulamentava a alocação dos cargos comissionados de que tratam o art. 25 e o Anexo I da Lei nº 9.986 no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, designando funções para determinados departamentos dentro da ANVISA.	Portaria da ANVISA 239 de 2001
2003	Portaria do CVS	24	Estadual	Profissionais de saúde e empresa farmacêutica detentora de registro de medicamento instalada em São Paulo	Institui o modelo de Ficha de Notificação de Eventos Adversos aos Medicamentos, dispõe sobre seu fluxo e dá outras providências	Instituiu os formulários para notificação e comunicação de suspeita de reação adversa ou desvio da qualidade de medicamento, disponibilizados na página do Centro de Vigilância Sanitária na Internet.	Portaria CVS 8 de 2004
2004	Portaria do CVS	8	Estadual	Profissionais de saúde e empresa farmacêutica detentora de registro de medicamento instalada em São Paulo	Atualiza e Institui Formulários de Notificação e Comunicação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamento e Desvio da Qualidade de Medicamento, dispõe sobre seus fluxos e dá providências correlatas	Instituiu os novos formulários para notificação e comunicação de suspeita de reação adversa ou desvio da qualidade de medicamento, disponibilizados na página do Centro de Vigilância Sanitária na Internet.	Portaria CVS 4 de 2005

ANO	NORMA	n°	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTAVA?	COMO REGULAMENTAVA	REVOGADA POR
2005	Portaria do CVS	4	Estadual	Profissionais de saúde e empresa farmacêutica detentora de registro de medicamento instalada em São Paulo	Atualiza e Institui Formulários de Notificação e Comunicação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamento e Desvio da Qualidade de Medicamento, dispõe sobre seus fluxos e dá providências correlatas.	Instituiu os novos formulários para notificação e comunicação de suspeita de reação adversa ou desvio da qualidade de medicamento, disponibilizados na página do Centro de Vigilância Sanitária na Internet.	Portaria CVS 5 de 2010
2007	RDC	16	Nacional	Empresa fabricante de medicamentos genéricos	Aprovar o Regulamento Técnico Medicamentos Genéricos.	Este Regulamento tem a finalidade de estabelecer preceitos e procedimentos técnicos para registro de medicamento genérico no Brasil. Onde está descrito como medida de pós-registro e critério de renovação de registro a confecção de relatório semestral de incidência de reação adversa e ineficácia terapêutica de contraceptivos, hormônios endógenos e imunossuppressores, nas formas farmacêuticas não isentas do estudo de bioequivalência, fornecido pela empresa detentora do registro;	RDC n° 60 de 2014

ANO	NORMA	nº	ÂMBITO	EXECUTOR	O QUE REGULAMENTAVA?	COMO REGULAMENTAVA	REVOGADA POR
2009	Portaria do Ministério da Saúde	3.252	Nacional	União, estados, distrito federal e municípios.	Aprova as diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios e dá outras providências.	Analisando a situação de saúde da população, articulando-se num conjunto de ações que se destinam a controlar determinantes, riscos e danos à saúde de populações que vivem em determinados territórios, garantindo a integralidade da atenção, o que inclui tanto a abordagem individual como coletiva dos problemas de saúde. Incluindo a comunicação e a investigação de EAM.	Portaria do Ministério da Saúde 1.378 de 2013
2011	RDC	52	Nacional	Fabricantes de Medicamento, prescritores e dispensadores de medicamentos	Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências.	Os DRM de medicamentos a base de sibutramina devem cumprir os dispostos na RDC nº 4 de 2009, devem apresentar plano de minimização de Riscos relacionados ao uso desses medicamentos pelo período de 12 meses, as farmácias de manipulação devem apresentar a ANVISA relatório semestral sobre as notificações de eventos adversos envolvendo sibutramina.	“SUSTADA” pelo Decreto Legislativo nº 273 de 2014

No Brasil as primeiras iniciativas na regulamentação da farmacovigilância datam da década de 1970, as quais foram consideradas infrutíferas, de acordo com OPS (2002). Isto porque eram normas muito vagas, especificavam apenas qual era o órgão que deveria ser notificado, além de não apresentarem qualquer orientação com relação a “como fazer”, não apresentavam modelo de ficha padrão para notificação, o meio pelo qual deveria ser enviada essas notificações (telegrama, carta, fax) e nem os prazos para tal, motivos que poderiam incentivar a subnotificação por desconhecimento de fluxo de ações devidamente estabelecido.

A implantação efetiva da farmacovigilância ocorreu com a publicação da Política Nacional de Medicamentos (BRASIL, 1998); a fundação da ANVISA (BRASIL, 1999) criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (BRASIL, 2001b), criação do projeto Rede Sentinela e a inserção do Brasil como membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamento da OMS em 2001; criação dos centros de vigilância sanitária estaduais e a publicação da RDC nº4 de 10 de fevereiro de 2009 e Portaria CVS nº5 de 5 de fevereiro de 2010, pois foi sendo estruturadas estratégias para possibilitar a análise da efetividade, segurança e qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado.

Neste contexto, para ampliar e estruturar a rede de farmacovigilância no Brasil, fundou-se, em 1999, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 1999), tendo como estrutura organizacional, a Unidade de Farmacovigilância (UFARM), unidade essa que implementou e coordena o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV), sendo este um sistema nacional que visa a segurança e vigilância dos medicamentos, contribuindo para implementar de fato a Política Nacional de Medicamentos (PNM) no Brasil (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Porém foi em 2001 que houve o marco legal efetivo em relação à coleta de informações e ações da farmacovigilância, pois foi o ano de publicação da Portaria do Ministério da Saúde nº 696 (BRASIL, 2001b), que institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), localizado na UFARM, dando então início as atividades do SINFAV. A UFARM usou como estratégia a promoção de condições para sistematizar as informações sobre segurança e efetividade, baseada principalmente na notificação voluntária de suspeita de RAM e desvio de qualidade, por qualquer profissional da saúde, feita diretamente a ANVISA por meio de um formulário próprio. O CNMM foi criado para que o Brasil fosse inserido como

membro no Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos, ampliando assim a gama de acesso a informações sobre EAM numa magnitude mundial, repassando as notificações de EAM para a OMS. Tal fato foi de suma importância para o país, pois possibilitou o compartilhamento de informações acerca do risco/benefício da utilização de medicamentos em diferentes culturas, melhorando, assim, a comunicação dos riscos associados ao uso destes produtos, a emissão de alertas e a geração de sinais.

Concomitantemente, alguns estados nacionais foram promovendo iniciativas internas pioneiras para abordagem e regulamentação do assunto (OPAS, 2002). Temos como exemplo na década de 1990 a criação da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (SOBRAVIME), em São Paulo, que foi de muita importância no incentivo de estudos e investigações científicas sobre medicamentos. No mesmo período, surgiu também, no Ceará, o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), atuando nos medicamentos em atividades de pesquisa e extensão voltadas para o uso racional de medicamentos (ARRAIS, 1996), além do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE), que é o centro notificador de reações adversas a medicamentos (COELHO; ARRAIS; GOMES, 1999).

O estado de São Paulo já se destacava pioneiro desde 1986 com a criação do CVS – SP, que tem por objetivo “planejar, coordenar, supervisionar, realizar estudos e propor normas e programas” tanto em produtos, prestação de serviço, saneamento e ambiente de trabalho, todos voltados direta ou indiretamente a saúde (CVS, 2014). Desde então, varias normas internas foram sendo criadas pelo CVS e aos poucos a farmacovigilância foi contemplada (SÃO PAULO, 1998, 2003, 2004, 2005, 2010). Esse centro permite que o estado de São Paulo consiga manter uma base de dados interna com informações a respeito da segurança e efetividade dos medicamentos, tendo uma equipe interna de análise, otimizando assim a avaliação de casos e conseqüente tomada de decisões, podendo sair na frente até mesmo da nação.

Além de São Paulo outros estados como Bahia, Mato Grosso do Sul, Paraná, Rio de Janeiro e Santa Catarina também criaram seus próprios centros de vigilância sanitária, devido a essas iniciativas de diversos estados do Brasil, além da colaboração de varias entidades como hospitais e universidades a farmacovigilância foi se descentralizando em centros regionais, onde determinadas regiões e estados foram estruturando seus próprios centros de farmacovigilância para coleta de relatos

e tratamento dos mesmos, não ficando apenas centralizado na ANVISA, a qual por obrigatoriedade Nacional continua recebendo informações de todo o território Nacional.

Em 2001, com o intuito de melhorar a análise da segurança dos medicamentos, a ANVISA desenvolveu o projeto Rede Sentinela, que compreende hospitais escolas que monitoram a qualidade e segurança dos medicamentos, a fim de promover o uso racional dos medicamentos. Para ser hospital sentinela, além de serem hospitais de ensino, outro critério para classificação e elegibilidade é a avaliação do porte da instituição, através do número de leitos e de programas de residência médica. A partir de então, outras tecnologias em saúde também são analisadas e gerenciadas, como sangue e hemoderivados (hemovigilância); artigos médicos em geral (tecnovigilância) e a vigilância de saneantes e de infecção hospitalar (IVAMA, et. al., 2002). A Rede Sentinela, conta atualmente com 242 hospitais credenciados, sendo essa quantidade correspondente a aproximadamente 3,5% (do total de 6.875 hospitais do Brasil) das instituições de saúde no país, sendo responsáveis por cerca de 50% das notificações recebidas pela UFARM (IBGE, 2010), distribuídos em todo território nacional, qualificados para a notificação de eventos adversos e queixas técnicas de produtos de saúde. No Brasil, aproximadamente 60% das notificações de EAM são dos hospitais sentinela, tal fato pode ser justificado pela boa regulamentação na área de farmacovigilância (BITTENCOURT et al., 2006). Porém a rede sentinela conta com a limitação de notificações principalmente de medicamentos isentos de prescrição (MIP) e fitoterápicos, pois são medicamentos pouco utilizados no âmbito hospitalar (DIAS, 2008), tal limitação faz com que haja uma estimativa inadequada dos riscos desses medicamentos.

A fim de suprir essa falta de informação do âmbito primário de atenção a saúde e ampliar o número e fonte das notificações de EAM, no ano de 2005, a ANVISA lançou o projeto de Farmácias Notificadoras, em parceria com o Centro de Vigilância Sanitária (CVS) e o Conselho Regional de Farmácia de cada estado do Brasil, além de possibilitar notificações de queixas técnicas aos medicamentos afim de combater falsificações, estimulando assim as farmácias e drogarias a exercerem também atividades relacionadas a promoção da saúde (DIAS, 2008). Porém o programa farmácias notificadoras colaborou em 2005 e início de 2006 com aproximadamente 6% das notificações recebidas pela ANVISA (Souza et al., 2004

apud MASTROIANI, VARALLO, 2013), sendo muito pouco em comparação aos hospitais sentinela, podendo ser explicado pela falta de integração dos profissionais de saúde de farmácias e drogarias com o caso do paciente, possivelmente devido a falta de um serviço de monitoramento do uso de medicamentos, como já existe no âmbito hospitalar (BITTENCOURT et al., 2006).

Outro fato que possa justificar a pouca participação das farmácias notificadoras é que disciplinas como Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância dos cursos de saúde das universidades brasileiras (farmácia, medicina, enfermagem e odontologia) são recentes, iniciaram-se apenas no século XXI, o que caracteriza um mercado com poucos profissionais capacitados e habilitados a desenvolverem atividades de monitoração de segurança de medicamentos (VARALLO et al., 2011). Com isso o cumprimento das normas estabelecidas em farmacovigilância no Brasil é um grande desafio, e vencer esse desafio consiste na grande ampliação dos recursos humanos exigidos para essa ciência (CARVALHO, 2011), capacitando os profissionais de saúde a exercerem os princípios básicos de farmacovigilância afim de melhorar a qualidade das notificações e consequentemente melhorar a atenção a saúde, a segurança do paciente e também prevenir gastos desnecessários (DIAS, 2001). Sendo assim, a intervenção através de métodos que estimulem a notificação por parte dos profissionais da saúde é de grande necessidade para que documentos técnicos de qualidade sejam obtidos e possam auxiliar na regulamentação do mercado farmacêutico (PAGOTTO, VARALLO, MASTROIANNI, 2013).

Até então uma regulamentação específica, para Detentores de Registro de Medicamentos sobre Farmacovigilância ainda não havia sido publicada, e esteve sob Consulta Pública em 2003 (BRASIL, 2003). As propostas foram analisadas para que então no futuro fosse publicada a Resolução que regulamenta a Farmacovigilância, assim como a interface entre as indústrias farmacêuticas e a ANVISA nesse âmbito.

A Consulta Pública de 2003 ganhou normatização apenas em 2009, dando as indústrias detentores de registros de medicamentos obrigações legais, com a Resolução RDC nº 04 (BRASIL, 2009c), seguida da Instrução Normativa nº14 (BRASIL, 2009a). Vale lembrar que o estado de São Paulo estava adiantado em nível nacional, pois já em 2003 estavam instituídos pela Portaria CVS 24 (SÃO PAULO, 2003) os formulários de notificações e comunicação de suspeita de reação

adversa ou desvio da qualidade de medicamentos, para notificação de EAM por profissionais de saúde e diversos estabelecimentos em saúde.

Diante do que dispunha a RDC N°4 (BRASIL, 2009c), em 2010, o CVS de São Paulo também se destacou, pois instaurou suas próprias regras para os DRM do estado, com a publicação da Portaria CVS 5, onde acrescentavam algumas obrigações para os DRM, como por exemplo os eventos adversos não graves também teriam que ser notificados no prazo de 90 dias, deveriam ser também notificados óbitos por qualquer pessoa, além da notificação ter que ser feita também no sítio eletrônico do CVS (SÃO PAULO, 2010b).

Outra dificuldade encontrada pela farmacovigilância brasileira é diversidade das indústrias farmacêuticas situadas no país, pois uma grande quantidade são multinacionais que em sua maioria já possuíam sistemas próprios de farmacovigilância requeridos por suas matrizes obedecendo a critérios internacionais, e que rapidamente foram adaptados para as exigências das normas publicadas em 2009 (como prazos e tipos de relatos a serem notificados); quando comparadas com as indústrias nacionais que dispunham de pouco aparato sobre a comunicação de risco dos eventos adversos medicamentosos desde as normas de 1976, deixando-as relativamente atrasadas em relação as multinacionais e resultando assim em notificações de diferentes níveis de qualidade de informação (CARVALHO, 2011).

Em 2013, foram publicadas a Portaria 529 (Brasil, 2013c) e a RDC n° 36 (BRASIL, 2013d) as quais obrigam todos os estabelecimentos de saúde a instaurarem núcleo de segurança do paciente. Nesta vertente, embora não regulamentem as atividades de farmacovigilância, as atividades de vigilância pós-comercialização passam a ser ferramentas importantes para a prevenção de EAM, melhoria da qualidade da assistência prestada e avaliação das tecnologias em saúde. Demonstram um avanço importante, pois a farmacovigilância é transversal as práticas estabelecidas por esta portaria, sendo tentativa para ampliar os estudos clínicos de fase IV na atenção primária.

Embora a farmacovigilância no Brasil seja recente, como demonstrado pelo presente estudo, avanços importantes foram obtidos com a participação de todos os setores regulados para a execução destas atividades. Estes avanços podem ser traduzidos em benefícios, tais como:

- a) Suspensão de medicamentos do mercado, como por exemplo:

- lumiracoxibe (Prexige®), do Laboratório Novartis, julho de 2008 a ANVISA determinou o cancelamento do registro, em todo país, da apresentação de 100 mg do antiinflamatório. Tal medida se deu devido a incerteza em relação a sua segurança hepática (ANVISA, 2008). Ainda em relação a esse medicamento, o CVS de São Paulo lançou seu próprio regulamento, o Comunicado CVS 113 determinando a interdição cautelar de todos os lotes do medicamento lumiracoxibe (Prexige®) em todas as suas apresentações bem como a suspensão da comercialização e uso em todo o Estado de São Paulo (SÃO PAULO, 2008).
- rosiglitazona (Avandia®) da empresa GlaxoSmithKline Brasil, em 2010 teve seu registro cancelado pela ANVISA, através da RE Nº 4.466, tal fato se deu, pois a relação risco/benefício estava desfavorável, devido o medicamento apresentar alta incidência de doenças isquêmicas, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, parada cardíaca, derrames e outros distúrbios cardíacos (ANVISA, 2010).
- lorcaserin, em 2013 a ANVISA publicou a Resolução RE/ANVISA 4.162 determinando a suspensão da fabricação, importação, comercialização, manipulação e uso do insumo ativo, devido a não avaliação da eficácia e segurança de medicamentos que contenham o insumo farmacêutico ativo lorcaserin, por parte da ANVISA (BRASIL, 2013e).
- Proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários, pela RDC nº 52 de 6 de outubro de 2011 (BRASIL, 2011). Porém essa resolução foi sustada em 2014 pelo decreto legislativo de 273.

b) Modificação da informação em textos de bulas, como por exemplo:

- Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/GFARM nº 09, informando sobre a modificação por parte da empresa Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda,

do texto da bula do medicamento para informar de forma mais clara a instrução de uso e preparo do produto cabazitaxel (Jevtana®), devido a interpretação incorreta das instruções de uso descritas na bula inicial do produto por alguns farmacêuticos, levando a protocolos incorretos de preparação e administração de doses elevadas (ANVISA, 2013).

c) Modificação do tipo de receituário de um medicamento, como exemplo:

- A recente mudança na prescrição dos antibióticos, que passaram a ser de controle especial, devido as elevadas taxas de resistência bacteriana relacionadas ao uso discriminado desses medicamentos, de acordo com RDC nº 20 (BRASIL, 2011).

Considerando então que o sistema de notificação espontânea ainda é o principal método de investigação da segurança dos medicamentos, pois permite uma obtenção continua de informações RAM, abrangendo todo território nacional além de ser o método de coleta de informações mais econômico, e que se inicia logo no momento em que o medicamento entra no mercado e não tem um limite de tempo para acabar (WALTER; COULSON; WOOD, 1996; WIHOLM, et.al., 1994); pode-se dizer que mesmo a legislação contemplando os diversos setores em saúde, somos falhos na real propagação de incidência do risco devido a subnotificação, que permanecem como limitação fundamental da farmacovigilância brasileira (OMS, 2005).

Além disso, é necessário melhorar a retroalimentação aos setores responsáveis por alimentar o sistema de vigilância dos medicamentos, pois os DRM não tem acesso as notificações de seus produtos, nem mesmo do tratamento ou *feed-back* das notificações por parte da ANVISA, processo este que está em andamento, visto que o acesso aos DRM às notificações de seus produtos está prevista para a versão 2.0 do Notivisa o qual está em processo de construção. É preciso também desenvolver novos projetos para contemplar novos produtos, tais como os biossimilares, que sequer possuem regulamentação em farmacovigilância e pouco se sabe dos efeitos negativos que podem causar.

A farmacogenética poderia ser uma ferramenta que, associada a farmacovigilância, permitiria a comercialização de medicamentos mais efetivos e

seguros, contribuindo, por conseguinte, para o uso correto do medicamento e, indiretamente, para a segurança do paciente.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A regulamentação da farmacovigilância brasileira possui menos de 50 anos. Anteriormente à década de 1990, o país já apresentava legislações para a avaliação da segurança do medicamento, referente, notadamente, à detecção de RAM, porém não houve a sua efetiva implantação e faltou interesse e articulação política. A responsabilidade pelas práticas de farmacovigilância, nesta época, era principalmente do fabricante de medicamentos. Porém, esta atividade não era obrigatória e sequer auditada pelas autoridades nacionais da época.

A partir da década 1990, o centro de vigilância sanitária do Estado de São Paulo foi pioneiro em incluir como atribuição da farmacovigilância, a realização de intervenções educativas para profissionais da saúde e a elaboração de informes para comunicação do risco associado ao uso de medicamentos. Portanto, iniciaram-se as estratégias para aumentar as notificações de RAM neste período, bem como de intoxicações medicamentosas. A ampliação para todo o território nacional ocorreu nove anos depois, com a fundação da ANVISA e a criação do CNMM, com o intuito de regulamentar as tecnologias em saúde disponíveis para consumo humano e a criação de uma diretoria responsável para a organização do fluxo de vigilância pós-comercialização, com a definição dos instrumentos para notificação, como, quando e por que notificar. Neste período, observa um avanço no cenário da farmacovigilância, incluindo estratégias para aumentar a notificação e o envolvimento dos profissionais da saúde, além dos fabricantes.

Em 2002, a OMS ampliou o escopo da farmacovigilância, não contemplando apenas as notificações de RAM, mais sim qualquer PRM como desvio de qualidade, inefetividade terapêutica e erros de medicação. Neste mesmo período (2001), a ANVISA lançou o projeto Rede Sentinela, o qual tem com objetivo principal a regulamentação e fiscalização das tecnologias em saúde utilizadas no nível de atenção terciário e secundário, tais como hemoderivados, artigos médicos (tecnovigilância), saneantes e, também, erros de medicação e desvios da qualidade de medicamentos. Em 2005, com o projeto Farmácias Notificadoras, o monitoramento de RAM e queixa técnica foi ampliado para o nível primário de atenção à saúde. Tais informações passaram a ser imprescindíveis para a renovação do registro a partir desta data. Nos anos 2000 observa-se uma ampliação dos produtos sanitários a serem monitorados pela farmacovigilância assim como estabelecimentos de saúde (hospitais e farmácias) e além do envolvimento dos

profissionais da saúde e do produto houve também a inclusão dos processos do uso neste cenário.

Foram cerca de três décadas e meia para o planejamento e a proposição de estratégias para a implantação da farmacovigilância no Brasil, com foco, sobretudo, no medicamento. Atualmente, com a publicação das legislações de segurança do paciente, também passa a ser avaliado o paciente como protagonista no processo de uso do medicamento. Este novo olhar soma-se as estratégias relacionadas ao registro do medicamento (controle da qualidade, segurança e eficácia/efetividade), bem como à educação continuada aos profissionais de saúde para promoção das notificações espontâneas de EAM.

Deste modo, além da responsabilidade dos DRM em monitorar os medicamentos disponíveis no mercado e, também, dos centros de informações de medicamentos (CIM), que atualmente são pouco atuantes, os serviços de saúde passam a ter papel fundamental e de destaque para a promoção da segurança do paciente, pois avaliam todo o processo de utilização do medicamento (necessidade, segurança, efetividade e adesão). Permitindo assim, uma possível regulamentação do mercado e efetiva comunicação de seus riscos e consequentemente prevenindo possíveis problemas relacionados ao medicamento.

Em suma, a farmacovigilância é recente no Brasil. Atualmente, a regulamentação das atividades é abrangente, uma vez que detentores de registro, serviços de saúde, farmácias e drogarias possuem responsabilidades legais para avaliação do risco/benefício dos medicamentos e seu processo de uso, e promoção da segurança do paciente.

Entretanto, ainda são incipientes normativas com relação aos biossimilares, uma vez que nenhuma legislação contempla qualquer especificidade para monitoramento deles e são poucos conhecidos seus EAM.

ABAJO, F.J. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. **Int J Pharm Med.**, v.19, n.4, p.209-218, 2005.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/GFARM nº 04, de 29 de setembro de 2010. Risco cardiovascular do medicamento Avandia®. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5d95b580474576b98486d43fbc4c6735/Avandia+29092010.pdf?MOD=AJPERES>> Acesso em: 25 ago 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/GFARM nº 09, de 14 de novembro de 2013. Risco de erros na preparação de cabazitaxel (Jevtana®). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/farmacovigilancia/publicacoes+farmacovigilancia/alertas+anvisa/2013+regiao+nacionais/2013111809>> Acesso em: 25 de ago 2014.

ANVISA. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa cancela registro do anti-inflamatório Prexige®, 2008. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca!/ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3jvQA9PdwMDI0v_EAsXA0-TkCAPS29nfzdDQ_2CbEdFAMdr5_s!/1dmy&urile=wcm%3Apath%3A//Anvisa%20Portal/Anvisa/Sala%20de%20Imprensa/Menu%20-%20Noticias%20Anos/2008%20Noticias/Anvisa%20cancela%20registro%20do%20antiinflamatorio%20Prexige>. Acesso em: 5 de ago. 2014.

ANVISA. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. FIGUEREDO, P.M. **Reações adversas: a importância do sistema nacional de farmacovigilância.** 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/eventos/propaganda_medicamentos/seminarios/nordeste/reacoes_adversas_imp_do_siet_nacional_de_farmaco.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2014.

ANVISA. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Pós-comercialização. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/sentinelas/causalidade.ppt>>. Acesso em: 28 ago. 2014a.

ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Pós-Comercialização Pós-Uso / Farmacovigilância, 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia>>. Acesso em: 5 de agosto de 2014b.

ARRAIS, P.S.D. Farmacovigilância: até que em fim no Brasil. **Saúde em debate**. Londrina, n. 49/50, p.80-82, 1996.

ASHSP – AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 55, p. 165-166, 1998.

BARDIN, L. Análise de conteúdo. 70ª ed. Lisboa, 1977.

BITTENCOURT, M.O. et. al. Brazil - Spontaneous adverse drug reaction reporting system: contribution of pharmacists to the national system of pharmacovigilance in brazil. **66th International Congress of FIP International Pharmaceutical Federation**, 25-31 ago. 2006, Salvador-BA, Brasil. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5e961d80474582498e59de3fbc4c6735/poster_milena_spontaneous.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 24 ago 2014.

BRASIL. Constituição (1988). Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 5 out. 1988, Seção 2.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 300 de 30 de janeiro de 1997. Regulamenta o exercício profissional em Farmácia e unidade hospitalar, clínicas e casa de saúde de natureza pública ou privada. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF.

BRASIL. Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 7 jan. 1977, Seção 1.

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**. Brasília, DF, 24 set. 1976. Seção 1. p. 12647.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e prevenção da saúde, e de prevenção de doenças, incluindo a vigilância sanitária e a assistência farmacêutica. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 20 set. 1990. Seção 1. p. 18055-18059.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 27 jan. 1999a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 15 ago. 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. 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 nº4, de 10.02.2009. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 28 out. 2009a. Seção 1. p. 45.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Portaria Conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008. Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a ANVISA, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da FIOCRUZ sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define competências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 10 out. 2008. Seção 1. p. 112.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Portaria nº 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. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 24 jul. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 239, de 17 de maio de 2001. Considerando a necessidade de ajustar o regimento interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de que trata a Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, resolve: **Art. 1º** Alterar o Anexo III da Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, que passa a vigorar nos termos do Anexo I desta Portaria. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 21 maio 2001a. Seção 1. p.65-69.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 2.647, de 4 de novembro de 2013. Institui a Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos (REBRACIM). Art 4º, VIII. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 5 nov. 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000. Aprova o regimento interno e o quadro demonstrativo de cargos em comissão da agência nacional de vigilância sanitária. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 22 dez 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 02 abr. 2013c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 16, de 02 de março de 2007. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 05 mar. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**. Brasília: ANVISA, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 26 jan. 2010b. Seção 1. p. 79-80.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 20, 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 9 maio 2011, Seção 1, p. 39-41.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 233, de 17 de agosto de 2005. Dispõe sobre regulamento técnico de Produção e Controle de Qualidade para Registro, Alteração, pós registro e revalidação dos extratos alergênicos e dos produtos alergênicos. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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**. Brasília, DF, 26 jul. 2013d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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**. Brasília, DF, 11 fev. 2009c. Seção 1. p. 42-43. 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 18 ago. 2009d. Seção 1. p.78-81.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 4.162, de 5 de novembro de 2013. Determinar, como medida de interesse sanitário, a suspensão da fabricação, importação, comercialização, manipulação e uso do Insumo Farmacêutico Ativo LORCASERIN. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 6 nov. 2013. Seção 1, p. 51. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/U_RE-ANVISA-4162_051113.pdf> Acesso em: 25 ago 2014. 2013e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 52, de 06 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 13 out. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 57, de 16 de dezembro de 2010. Determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 17 dez. 2010c. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Renovação do registro de medicamentos. Dispõe sobre os critérios para a concessão 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**. Brasília, DF, 13 out. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 23 dez. 2009e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 25 fev. 2010d. Seção 1. p.48-51.

BRASIL. Ministério da Saúde. Consulta Publica nº 78 de 30 de setembro de 2003. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 1º out. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.378, de 9 de julho de 2013. Regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 10 jul. 2013f. Seção 1. p.48-50.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.259, de 22 de dezembro de 2009. Aprova as diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 23 dez. 2009f. Seção 1. p.65-69.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999. Aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344 de 12/05/1998 que institui o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 01 fev. 1999b. Seção 1. p.21.

BRASIL. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprovar a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 10 nov. 1998.

BRASIL. Portaria nº 577, de 20 de dezembro de 1978. Recomenda à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que 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**. Brasília, DF, 19 dez. 1978.

BRASIL. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Instituir o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM) da ANVISA. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 2001b.

BRASIL. Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999. Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 26 jul. 1999c.

CARVALHO, J.P. A regulamentação brasileira de farmacovigilância. **Boletim nº5 de farmacovigilância da unidade de farmacovigilância da superintendência de vigilância sanitária do estado do rio de janeiro**. Rio de Janeiro, mar. 2011.

COELHO, H.L.; ARRAIS, P.S.D.; GOMES, A.P. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cad Saúde Publica**. v. 15, n.3, p. 631-640, 1999.

CVS – Centro de Vigilância Sanitária. **Quem Somos**. 2014. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/quemsomos.asp>>. Acesso em: 24 set. 2014.

DIAS, M.F. Introdução à farmacovigilância. Unidade de Farmacovigilância. Brasília: ANVISA, 2001.

DIAS, M.F. Introdução à Farmacovigilância. In: STORPIRITIS, S.; MORI, A.L.P.M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: GhanabaraKoogam; 2008.

EVANS, W.E.; MCLEOD, H.L. Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects. **N Engl J Med**, v. 348, p. 538-549, 2003.

WEINSHILBOUM, R. Inheritance and drug response. **N Engl J Med**, v. 348, p. 529-537, 2003.

FAICH, G.A. Us adverse drug reaction surveillance 1989 – 1994. **Pharmacoepidemiology and DrugSafety**, v.5, p. 393-398. 1996.

FIGUERAS, A.; NAPCHAN, B.M.; MENDES, G.B. Farmacovigilância – ação na reação. São Paulo: Centro de Vigilância Sanitária [s.n.], 2002. 151p.

GODOY, A.S. Introdução à pesquisa qualitativa e suas possibilidades. **RAE - Revista de Administração de Empresas**, São Paulo, v. 35, n. 2, p.57-63, mar./abr. 1995.

GONZÁLEZ, M.G. Las reacciones adversas a los medicamentos y los sistemas de farmacovigilancia. In. Fundamentos de farmacia clínica y atención farmacéutica. Santiago: Universidad Católica de Chile; 2004.

GRUPO de Investigación em Atención Farmacéutica, Grupo de Investigación em Farmacología, Fundación Pharmaceutical Care España, Sociedad Española de Farmacia Comunitaria. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a La medication (RNM). Granada: ArsPharm. 2007; 48(1):5-17

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas da Saúde assistência médico-sanitária 2009. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

IVAMA, A.M.; NOBLAT, L.; CASTRO, M.S.; OLIVEIRA, N.V.B.V.; JARAMILLO, N.M.; RECH, N. Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: propostas. Brasília: OPS, 2002.

LENZ, W. Thalidomide and congenital abnormalities. **Lancet**, v. 1, n. 45 1962.

LAPORTE, J.R. Principios básicos de investigación clínica. Barcelona: **AstraZeneca**, 2001.

MASTROIANNI, P. C.; VARALLO, F. R. **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013. 184 p.

MENDES, M.C.P. et al. História da farmacovigilância no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 89, n. 3, p. 246-251, 2008.

MEYBOOM, R.H.B.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A.C.G. An ABC of drug-related problems. **Drug Safety**, v.22, p.415-423, 2000.

MINAYO, M.C.S. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa. 2ª ed. São Paulo: Hucitec/ABRASCO; 1998.

NUNES, A.M.C. Conceitos básicos de farmacovigilância. In: CASTRO, L.L.C. (Org). **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. Belo Horizonte: AG Gráfica e Editora, 2000. p.106-126.

OLIVEIRA, M.A.; BERMUDEZ, J.A.Z.; SOUZA, A.C.M. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cad Saúde Pública**, v.15, n.1, p. 99-112, 1999.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos**. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde, p. 48, 2005.

OMS. Organization Mondiale de la Santé. **Pharmacovigilance internationale: rôle de l'hôpital: rapport d'union de l'OMS**. Série de Rapports Techniques n°425. Genève: OMS; 1969.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **A importância da farmacovigilância**. Brasília: OPAS, 2005.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: **Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância**. Brasília: OPS, 2002.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE (OPS). 35º Encontro Anual do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS 2012. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3064:35o-encontro-anual-programa-internacional-monitoramento-medicamentos-oms&catid=844:bra-02-c-noticias&Itemid=455> Acessado em: 13 de agosto de 2014.

PUIJENBROEK, E.P.; BROOS, N.; VAN GROOTHEEST, K. Monitoring Adverse Events of the Vaccination Campaign Against Influenza A (H1N1) in the Netherlands. *Drug Safe*. v. 33, n. 12, p. 1097-1108, 2010.

PAGOTTO, C.; VARALLO, F.; MASTROIANNI, P. Impact of Educational Interventions on Adverse Drug Events Reporting. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, p.1-8, 2013.

RAWLINS, M.D. Pharmacovigilance: paradise lost regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. **J R Coll Physicians Lond**, v. 29, n. 1, p. 41-49, 1995.

RIO DE JANEIRO (Estado). Secretária do Estado de Saúde. Portaria SES nº 398, 23 de julho de 2012. Determina interdição cautelar de medicamento no âmbito do estado do rio de janeiro o secretário de estado de saúde. **Diário Oficial do Estado de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro**, 26 jul. 20012.

ROUTLEDGE, P. 150 years of pharmacovigilance. **Lancet**, v. 351, p. 1200–1201, 1998.

ROZENFELD, S.; RANGEL, I.T.M. A farmacovigilância. **Caderno Saúde Pública**, v. 4, n. 3, p. 336-341, 1988.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Portaria CVS nº 113, 17 de julho de 2008. Determina a interdição cautelar de todos os lotes do medicamento Prexige (lumiracoxibe) em todas as suas apresentações bem como a suspensão da comercialização e uso em todo o Estado de São Paulo. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, 18 jul 2008. Seção 1, p. 52.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Portaria CVS nº 17, 20 de julho de 1989. Institui o Núcleo de Vigilância Farmacológica do Centro de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 99, n.135, 21 de jul. 1989, Seção 1.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Portaria CVS nº 24, 4 de dezembro de 2003. Institui o modelo de Ficha de Notificação de Eventos Adversos aos Medicamentos, dispõe sobre seu fluxo e dá outras providências. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, 2003.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Portaria CVS nº 3, 14 de março de 2005. Dispõe sobre o Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária e dá outras providências. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, 25 mar. 2005a. Seção 1, p. 19.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Portaria CVS nº 4, 29 de abril de 2005. Atualiza e Institui Formulários de Notificação e Comunicação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamento e Desvio da Qualidade de Medicamento, dispõe sobre seus fluxos e dá providências correlatas. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, 2005b.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Portaria CVS nº 5, 5 de dezembro de 2010. Atualiza e Institui Formulários de Notificação e Comunicação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamento e Desvio da Qualidade de

Medicamento, dispõe sobre seus fluxos e dá providências correlatas. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, 2010a.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Portaria CVS nº 5, 5 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. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, 6 fev. 2010b, Seção1.

SÃO PAULO (Estado). Centro de Vigilância Sanitária. Portaria CVS nº 8, 11 de novembro de 2004. Atualiza e Institui Formulários de Notificação e Comunicação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamento e Desvio da Qualidade de Medicamento, dispõe sobre seus fluxos e dá providências correlatas. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, 2004.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria da Saúde. Resolução nº 72, 13 de abril de 1998. Institui o programa estadual de redução de iatrogenias. **Diário Oficial do Estado do Estado de São Paulo**, São Paulo, v.1, p.12-13, 14 abr. 1998.

STROM, B.L. What is pharmacoepidemiology? In: STROM, B.L. **Pharmacoepidemiology**. 3. ed. New York: Churchill, Livingstone, 1994. pg. 3-12.

TOGNONI, G.; LAPORTE, J.R. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. (Org). **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: Editora Hucitec/ Rio de Janeiro: ABRASCO; 1989. p. 43-56.

VAN PUIJENBROEK E.P.; CONEMANS, J.; VAN GROOTHEEST, A.C. Spontaneous ADR reports as a trigger for pharmacogenetic research: a prospective observational study in the Netherlands. **Drug Saf**, v. 32, n. 3, p. 255-264, 2009.

VARALLO, F.R.; LIMA, M.F.R; GALDUROZ, J.C.F.; MASTROIANNI, P.C. Adverse Drug Reaction as cause of hospital admission of elderly people: a pilot study. **Latin Am J Pharm**, v. 30, p. 347-353, 2011.

WALTER, P.C.;COULSON, R.A.;WOOD, S.M. Regulatory pharmacovigilance in the United Kingdom: current principles and practice. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v.5, p. 363-375, 1996.

WIHOLM, B.E.; et.al. In: BRIAN, L.S., (Ed.). **Pharmacoepidemiology**. 2nd. ed.USA: John Wiley & Sons, p. 139-135, 1994.

WHO - World Health Organization.**International drug monitoring: the role of national centers**. Technical report series n° 498. Geneva: WHO, 1972.

WHO.World Health Organization.**Report on the 12th Expert Committee on the Selection and Use of Essential medicines**. Technical Report Series No. 914. Geneva: WHO, 2002.

Araraquara, 24 de outubro de 2014

De acordo,

Bruna Luiza Pires Pacheco

Aluna

Prof. Dr. Patrícia de Carvalho Mastroianni
Orientadora