

Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos

Pharmacovigilance risk mitigation plans:
action in public health to promote the safe use of medication

Stephanie Ferreira Botelho¹
Adriano Max Moreira Reis¹

Abstract Risk mitigation plans (RMP) are an innovative and important strategy for monitoring the sanitary risks of medication. The scope of the study was to identify RMPs for drugs registered with the Food and Drug Administration (FDA) and the actions to minimize risks established by the Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa) and the manufacturers of these drugs. This is a quantitative and descriptive study including a survey together with the pharmaceutical industries and research on sites and databases of Anvisa, the FDA and pharmaceutical industries. Forty drugs with RMPs filed with the FDA were also registered with Anvisa. Only 4 laboratories (10%) reported RMPs developed in Brazil. Safety information for 15 drugs (37.5%) were located on the Anvisa site. In 91.4% of Brazilian user package leaflets there is safety information equivalent to actions to promote safe use described in RMPs available on the FDA website. The actions of communication on drug safety and sanitary risk of drugs needs to be expanded by Anvisa. The RMP is an important strategy in public health for managing new risks, monitoring known risks and, especially, for promoting the safe use of medication.

Key words Pharmacovigilance, Adverse effects, Medication, Sanitary vigilance

Resumo O plano de minimização de risco (PMR) é uma estratégia inovadora e importante de monitoramento de medicamentos. O estudo visou identificar os PMR de medicamentos registrados na Food and Drug Administration (FDA), e as ações instituídas no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pelos fabricantes do setor. Estudo descritivo, de natureza quantitativa, que incluiu inquérito com indústrias farmacêuticas, e pesquisa em sites e bases de dados destas, da Anvisa e da FDA. Identificaram-se 40 medicamentos com PMR na FDA e cadastrados no site da Anvisa. Apenas quatro (10,0%) laboratórios informaram desenvolver PMR no Brasil. No site da Anvisa foram identificadas informações de segurança para 15 dos medicamentos (37,5%) com PMR no FDA. Em 91,4% das bulas brasileiras constavam informações de segurança equivalentes às ações de promoção do uso seguro descritas nos PMR disponíveis no site da FDA. As ações de comunicação sobre segurança e risco sanitário de medicamentos precisam ser ampliadas pela Anvisa. O PMR é uma estratégia importante em saúde pública no gerenciamento de novos riscos, no acompanhamento dos conhecidos e para a promoção do uso seguro dos medicamentos.

Palavras-chave Farmacovigilância, Efeitos adversos, Medicamentos, Vigilância sanitária.

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Antônio Carlos 6627, Pampulha. 31270-901 Belo Horizonte MG Brasil. sf.botelho@hotmail.com

Introdução

Os atuais métodos de desenvolvimento de medicamentos, que integram a síntese química, a farmacogenética e a biotecnologia, têm contribuído para a incorporação de novas classes terapêuticas na prática clínica com destaque para fármacos, como os anticorpos monoclonais e outros empregados nas terapias de alvo molecular^{1,2}.

Apesar das modernas medidas regulatórias, prévias ao lançamento dos medicamentos, vem aumentando a preocupação com a segurança dos mesmos. As limitações dos ensaios clínicos respaldam essa preocupação e reforçam a necessidade de continuar a avaliação e a identificação dos efeitos adversos mais graves de um medicamento; o surgimento de novas reações adversas e/ou a confirmação da frequência com que ocorrem as reações já descritas; o valor terapêutico; e as novas indicações ao longo de todo o período de comercialização¹⁻³.

É nesse contexto que se inicia a responsabilidade da farmacovigilância, que tem a missão de monitorar a relação risco/benefício dos medicamentos comercializados¹⁻⁵. A notificação voluntária de reações adversas às indústrias farmacêuticas e centros de farmacovigilância é um método não intervencionista gerador de sinais e de baixo custo, adotado em vários países e que preserva sua importância para a elucidação da segurança de medicamentos na fase de pós-comercialização. Mas, atualmente, principalmente em países desenvolvidos, são empregadas estratégias de segurança mais modernas para monitorização da segurança de novos medicamentos que compreendem redes de bases de dados populacionais para vigilância, uso de *data mining* (processos computacionais para descobrir padrões em grandes bases de dados), integração de diferentes fontes de informação para melhor prever e identificar eventos adversos e elaboração de plano de minimização de risco (PMR)^{5,6}.

O PMR é uma nova estratégia em farmacovigilância, que consiste na avaliação do risco/benefício de um medicamento, identificando, caracterizando, prevenindo ou minimizando riscos, incluindo a avaliação da efetividade destas intervenções, com a meta de contribuir para a monitorização da segurança dos medicamentos⁴⁻⁸. A *Food and Drug Administration* (FDA) é referência nas questões de segurança de medicamentos e foi pioneira na implantação de PMR, seguida pela agência europeia de medicamentos e de outros países^{5,6}. O marco regulatório de farmacovigilância no Brasil prevê o desenvolvi-

to de PMR pelas indústrias farmacêuticas instaladas no país⁹.

O processo de um PMR é interativo e consiste na avaliação da relação risco/benefício para pacientes que irão iniciar um novo tratamento, além de monitorizar a segurança dos pacientes durante o mesmo, para garantir uso seguro e apropriado do medicamento^{4,7,8}.

As atividades de minimização do risco para serem eficazes requerem comunicação com pacientes, com profissionais de saúde e intercomunicação desses dois grupos. A comunicação de informações em farmacovigilância é bastante complexa, mas é um elemento essencial para aprimorar a informação sobre segurança de medicamentos⁹.

Diante da crescente preocupação com a segurança de medicamentos novos e da incorporação dos PMR como estratégia de gerenciamento de riscos pelas principais agências reguladoras, o objetivo deste estudo foi identificar aqueles com PMR registrados na FDA e as ações de minimização de riscos instituídas no Brasil pela Anvisa e pelos fabricantes.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, documental, de natureza quantitativa, compreendendo pesquisa em sites e bases de dados de agências reguladoras de medicamentos e inquérito com indústrias farmacêuticas por meio de correspondência encaminhada para endereços eletrônicos dos serviços de atenção ao cliente (SAC).

Acessou-se o site da FDA e na seção sobre segurança de medicamentos identificou-se a relação daqueles com PMR aprovados até a data de acesso, dia 5 de julho de 2012¹⁰, os quais foram pesquisados com relação à disponibilidade no mercado farmacêutico brasileiro.

Para identificar o registro no Brasil consultou-se o banco de dados de medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e foram coletadas as seguintes informações: a data do primeiro registro no país, o laboratório fabricante e o nome da especialidade farmacêutica classificada como medicamento referência¹¹. Para identificar o medicamento referência utilizou-se como fonte de pesquisa a lista específica, disponível do site da Anvisa, na seção medicamentos¹².

Os PMR dos medicamentos registrados nos Estados Unidos (EUA) e no Brasil foram analisados para identificar as medidas empregadas e

as razões da minimização de risco. A existência de PMR no Brasil foi verificada por e-mail encaminhado ao SAC do laboratório que produz o medicamento referência no Brasil. O e-mail solicitava que, caso a informação não estivesse disponível no SAC, a mensagem fosse encaminhada ao serviço de farmacovigilância da indústria.

Para a identificação de informações, no site da Anvisa, dos medicamentos com PMR na FDA, acessou-se a sessão de farmacovigilância e, no item comunicação em farmacovigilância, pesquisaram-se os alertas, informes e cartas aos profissionais de saúde¹³. Selecionaram-se para análise os documentos que possuíam alguma informação de segurança sobre os medicamentos com PMR na FDA e comercializados do Brasil.

Realizou-se também uma pesquisa no bulário eletrônico da Anvisa, para os medicamentos registrados que possuem PMR na FDA, de modo a verificar as informações de segurança e as medidas de monitorização nas bulas dos medicamentos brasileiros¹⁴. Para aqueles cuja bula não se encontrava disponível no bulário, pesquisou-se no dicionário de especialidades farmacêuticas 2011/2012¹⁵, no site da própria indústria, ou por contato (telefônico ou via e-mail) com o SAC do laboratório que comercializa o medicamento no Brasil.

Os princípios ativos dos medicamentos foram classificados segundo o nível 3, subgrupo terapêutico farmacológico, da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial de Saúde¹⁶.

Para a organização dos dados elaborou-se um instrumento de coleta fundamentado na pesquisa bibliográfica sobre estratégias de minimização de riscos. Desenvolveu-se um banco de dados no Epidata 3.1 e realizou-se dupla digitação. A análise estatística descritiva foi realizada no SPSS 18.0, compreendendo determinação de frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas.

Resultados

Identificou-se 40 medicamentos com PMR registrados na FDA e cadastrados na Anvisa. Quanto à natureza do fármaco, 29 (72,5%) foram obtidos por síntese química e 11 (27,5%) por processos biotecnológicos.

Os medicamentos com PMR registrados na FDA pertenciam a 20 classes terapêuticas, segundo a classificação ATC nível 3, sendo que os adrenergicos inalantes (7), imunossuppressores (6) e medicamentos que diminuem a glicemia, ex-

cluindo insulinas (4), foram aqueles com maior frequência absoluta (Tabela 1).

A Tabela 1 mostra que para apenas 15 medicamentos (37,5%) havia informação disponível sobre segurança de utilização no site da Anvisa. Por outro lado, nas bulas dos medicamentos brasileiros, foram identificadas informações com alertas de interesse para segurança da utilização em 32 (91,4%) dos 35 medicamentos com PMR na FDA e registrados na Anvisa.

As ações de minimização de riscos foram direcionadas aos profissionais de saúde e aos pacientes. Verificou-se que 35 dos 40 PMR tinham ações cujo alvo era os profissionais de saúde, enquanto que 23 era o paciente ou o usuário do medicamento. Vale destacar que ambos poderiam ser citados dentro de um mesmo PMR. Entre as ações direcionadas aos profissionais de saúde, identificaram-se específicas para médicos, enfermeiros e farmacêuticos.

As ações para promoção do uso seguro dos medicamentos constantes dos PMR registrados na FDA são apresentadas na Tabela 2. As informações sobre riscos associados à utilização e em relação às possíveis reações adversas a medicamentos (RAM) foram as mais prevalentes.

Identificou-se que entre as estratégias mais citadas para disseminar informações sobre a segurança dos medicamentos com PMR destacam-se carta ao profissional de saúde, materiais educativos, criação de site específico e carta à associação de profissionais de saúde.

Após consulta aos laboratórios fabricantes, verificou-se que para apenas quatro medicamentos (Tabela 1) as indústrias informaram desenvolver PMR no Brasil, sendo estes os mesmos do EUA e os laboratórios referenciaram o site da FDA, em língua inglesa, como mecanismo de acesso ao PMR. Informações sobre esses quatro medicamentos registrados no Brasil com PMR são apresentadas no Quadro 1. Dos 36 (90,0%) medicamentos restantes, identificou-se que dois (5,0%) não apresentam PMR, metoclopramida (Plasil®) e vigabatrin (Sabril®); para nove (22,5%), os laboratórios contactados afirmaram não ser possível disponibilizar tal informação; e para 18 (45,0%), as indústrias não responderam ao e-mail enviado. Cabe evidenciar que sete (17,5%) medicamentos não apresentam PMR, pois cinco destes não possuem mais registro no Brasil (formoterol furamato solução para uso inalatório, rosiglitazona, rosiglitazona + metformina, testosterona gel e vigabatrin solução oral), e dois, dronedarona comprimidos (Multaq®) e buprenorfina sistema transdérmico (Restiva®),

Tabela 1. Frequência absoluta de medicamentos com PMR e alertas de segurança na bula e site, estratificada por agência reguladora.

Medicamento Classificação ACT nível 3	PMR		Alerta na bula		Alerta no site	
	FDA	ANVISA	FDA	ANVISA	FDA	ANVISA
	N	N	N	N	N	N
R03A – adrenérgicos inalantes	7	0	7	6*	7	7
L04A – imunossupressor	6	2	6	6	6	1
A10B – medicamentos que diminuem a glicemia, excluindo insulinas	4	0	4	2*	4	3
L01X – outros agentes antineoplásicos	3	1	3	3	3	0
B01A – agentes antitrombóticos	2	0	2	1	2	0
C02K – outros anti-hipertensivos	2	0	2	2	2	0
M03A – agentes relaxantes musculares de ação periférica	2	1	2	2	2	2
N03A – anti-epiléticos	2	0	2	1*	2	0
A03F – propulsivos	1	0	1	1	1	0
B02B – vitamina K e outros hemostáticos	1	0	1	1	1	0
B03X – outras preparações antianêmicas	1	0	1	1	1	0
B05D – diálise peritoneal	1	0	1	1	1	0
C01B – antiarrítmicos, Classe I e III	1	0	1	0*	1	1
G03X – outros hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	1	0	1	0	1	0
H05A – hormônios da paratireoide e análogos	1	0	1	1	1	0
M05B – fármacos que afetam estrutura óssea e a mineralização	1	0	1	1	1	0
N02A – opioides	1	0	1	0	1	0
N05A – antipsicóticos	1	0	1	1	1	1
N06A – antidepressivos	1	0	1	1	1	0
N07B – fármacos usados em desordens de adição	1	0	1	1	1	0
Total	40	4	40	35	40	15

* medicamento dessa classe terapêutica era registrado no Brasil, mas com bula indisponível porque não estava sendo comercializado no período da investigação.

Tabela 2. Ações para promoção do uso seguro dos medicamentos constantes dos PMR registrados na FDA.

Ação	Sim		Não		Total	
	N	%	N	%	N	%
Informar riscos	39	97,5	1	2,5	40	100
Informação sobre reações adversas a medicamentos	36	90,0	4	10,0	40	100
Orientar uso seguro do medicamento	20	50,0	20	50,0	40	100
Informar risco de morte	9	22,5	31	77,5	40	100
Relação risco/benefício	5	12,5	35	87,5	40	100
Alerta sobre risco de erro de medicação	4	10,0	36	90,0	40	100
Minimizar riscos de teratogenicidade	4	10,0	36	90,0	40	100
Minimizar interações/incompatibilidades medicamentosas	3	7,5	37	92,5	40	100
Informe sobre dose em uso concorrente com outro medicamento	1	2,5	39	97,5	40	100

são registrados na Anvisa, mas os fabricantes informaram que não estavam sendo comercializados no Brasil no período de realização da pesquisa.

Dos 40 medicamentos identificados com PMR no EUA, 35 (87,5%) estavam registrados no Brasil no período de realização da pesquisa. Entre os medicamentos identificados com registro no

Quadro 1. Informações sobre os quatro medicamentos registrados no Brasil com PMR.

Medicamento	Coincidência de laboratório fabricante no Brasil e Estados Unidos	Determinante do PMR	Estratégia do PMR	Alerta de segurança na bula do medicamento	Alerta de segurança no site da Anvisa
Balatacepte (Nulojix®)	Sim	Risco aumentado de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).	Material educativo. Plano de comunicação: carta ao profissional de saúde e criação de site do medicamento.	Sim	Não
Ipilimumabe (Yervoy®)	Sim	Riscos de reações adversas graves: enterocolite imunomediada fatal, hepatite imunomediada fatal, farmacodermia imunomediada fatal, neurotoxicidade fatal e endocrinopatias. Apresenta diretrizes de manejo das reações.	Plano de comunicação: carta a associações de profissionais de saúde.	Sim	Não
Natalizumabe (Tysabri®)	Sim	Risco de LMP, incluindo aumento do risco de LMP com maior duração do tratamento e uso prévio de imunossupressores.	Material educativo. Credenciamento de prescritores e farmácias/hospitais. Registro de usuário.	Sim	Não
Toxina onabotulínica (Botox®)	Sim	Riscos de erros de medicação relacionados à falta de permutabilidade com toxinas botulínicas de outros fabricantes.	Material educativo. Plano de comunicação: carta aos profissionais de saúde.	Sim	Sim

Brasil, 32 (91,4%) possuíam o mesmo fabricante nos dois países.

Em relação ao tempo de registro na Anvisa, verificou-se uma média de 5,1 anos (DP = 4,8). Dos medicamentos incluídos nos PMR registrados na FDA, 25 (62,5%) eram utilizados tanto no contexto ambulatorial quanto no hospitalar e 10 (25,0%) eram de uso ambulatorial.

Discussão

O desenvolvimento de PMR pelas indústrias farmacêuticas instaladas no Brasil ainda é incipiente, pois apenas quatro laboratórios informaram

o possuir. Esse cenário demonstra uma realidade diferente da dos EUA, que apresenta um número maior de PMR. É importante destacar que 22,5% dos laboratórios brasileiros afirmaram que não era possível disponibilizar informação sobre PMR. Tal fato reforça a necessidade de melhoria nos meios de comunicação, com a criação de um espaço no site da Anvisa, como ocorre na FDA, para a publicação dos PMR. Outro problema que dificulta a comunicação sobre o risco sanitário do medicamento é a divulgação do PMR em outra língua que não o português, visto que o idioma também é um instrumento importante para compreensão da informação divulgada. Vale ressaltar esse aspecto do idioma, pois as indús-

trias com PMR no Brasil informaram o mesmo implementado nos EUA, referenciando o site da FDA em língua inglesa.

Para que os objetivos da implantação dos PMR sejam alcançados, cabe às indústrias os disponibilizarem e à Anvisa possibilitar o acesso dos mesmos aos profissionais de saúde. Considerando que 80,0% das indústrias que possuem PMR no EUA têm medicamentos registrados no Brasil, percebe-se que é viável aprimorar as estratégias de divulgação de informações de risco e das medidas constantes nos PMR, pois já apresentam familiaridade com essa estratégia de promoção da segurança na fase de pós-comercialização. A definição de uma área no site da Anvisa para a publicação dos PMR seria uma medida adequada, pois contribuiria para o uso seguro dos medicamentos e aumentaria a efetividade das ações de farmacovigilância.

Para otimizar os resultados em farmacovigilância é essencial a contribuição dos profissionais de saúde e dos próprios pacientes, considerados os alvos prioritários dos PMR. A escolha dos meios de comunicação adequados é essencial para alcançar o público alvo e atingir os objetivos esperados⁸. O envolvimento de toda a equipe de saúde é importante para alcançar os resultados positivos dos PMR, por esse motivo médicos, enfermeiros, farmacêuticos e responsáveis técnicos de farmácia comunitária/hospitalar são os profissionais da saúde que também fazem parte de alguns PMR registrados na FDA.

No plano de comunicação nenhuma estratégia deve ser genérica, visto que uma pode não apresentar os mesmos resultados quando aplicada para públicos diferentes. O ideal é haver mais de um tipo de comunicação para cada alvo, além da repetição das mensagens para surtir um resultado em longo prazo⁹. Esse fato pode ser evidenciado ao se analisar a frequência das estratégias para promoção do uso seguro de medicamentos neste estudo. Diante dos resultados, percebe-se que há mais de um meio de comunicação disponível para atingir os públicos desejados, sendo que alguns podem ser utilizados para notificar simultaneamente os profissionais de saúde e o paciente.

O fornecimento de material educativo é uma estratégia predominante nos PMR, pois sua disposição pode minimizar riscos com relativa facilidade, ou seja, simples de produzir e de implementar além de poder abranger vários alvos⁸.

No Brasil, as ações de comunicação sobre risco sanitário de medicamentos ainda é incipiente. No site da Anvisa é reduzida a disponibilidade de alertas sobre segurança de medicamentos, sendo

identificada para somente cerca de 40% daqueles com PMR no FDA. Já na bula há um número maior de alertas, em 91,4% dos 35 medicamentos comercializados no Brasil. Porém, a comunicação de alerta por meio da bula dos medicamentos apresenta algumas limitações, tornando necessários outros meios.

Um medicamento que chamou a atenção em relação à estratégia de comunicação de risco foi a Talidomida. A Anvisa criou um blog disponibilizando várias informações sobre esse medicamento para o público¹⁷. Fica evidente que a Anvisa tem feito um trabalho intensivo para garantir o uso seguro desse medicamento e estabelecer uma comunicação adequada com os profissionais de saúde e pacientes, porém é essencial que a indústria fabricante participe também dessas ações, pois o blog não explicita as ações relativas ao fabricante. Crianças com defeitos congênitos compatíveis com o fenótipo da embriopatia causada pela talidomida nasceram após 1965, evidenciando que o controle do uso e da dispensação do medicamento falhou no país¹⁸. As ações da Anvisa de ampliação da divulgação de informações sobre a segurança da talidomida contribuem para a otimização do controle do uso e da dispensação.

Os medicamentos novos necessitam de farmacovigilância mais ativa, especialmente os fármacos biológicos, pois informações limitadas sobre a ação terapêutica e as reações adversas desses produtos estreitam o perfil de segurança dos mesmos em comparação com os de natureza química. Alguns dos aspectos que determinam a segurança dos medicamentos que contêm agentes biológicos estão relacionados à complexidade dos processos produtivos e de purificação e ao elevado potencial para a formação de anticorpos¹⁹. As novas tecnologias constituem um desafio para a vigilância sanitária, pois é de sua competência monitorar os eventos adversos (e riscos) dos recursos tecnológicos, produtos e serviços utilizados pelo sistema de saúde²⁰. O grande número de especialidades farmacêuticas no mercado brasileiro, os problemas relativos à segurança e qualidade das mesmas, o registro de novos medicamentos biológicos e nanotecnológicos demonstram a dimensão do desafio e a importância da ação reguladora sanitária da Anvisa^{20,21}.

Dos medicamentos com PMR registrados na FDA, 62,5% são de uso hospitalar e ambulatorial. Os profissionais de saúde que trabalham nesses níveis assistenciais devem conhecer quais são os riscos associados a esses medicamentos, visando minimizá-los dentro das instituições, por meio

de sistemas de vigilância e gerenciamento de riscos. As ações de vigilância devem ser desenvolvidas abrangendo a assistência hospitalar e ambulatorial. As notificações de RAM e de outros eventos adversos dos medicamentos incluídos em PMR devem ser alvo prioritário das ações de gerenciamento de risco¹⁹.

A maioria dos medicamentos com PMR registrados na FDA eram formas farmacêuticas para administração parenteral. Pelo fato dessa via de administração apresentar maior risco de complicações, rapidez no aparecimento de eventos adversos e demandar maiores cuidados, as ações de segurança se tornam relevantes para um tratamento seguro, principalmente em ambiente hospitalar, onde essa via é amplamente utilizada.

É de grande importância o profissional farmacêutico conhecer quais são os medicamentos que estão sob PMR e quais são as principais informações para promoção do uso seguro dos mesmos. Com essas informações pode-se incorporar os pacientes em uso desses medicamentos nas ações de monitorização individual da farmacoterapia de modo a reduzir os riscos de eventos adversos.

A constituição de um comitê multidisciplinar de segurança é fundamental para que se articule e coordene programas e atividades que visem obter êxito na gestão de riscos. Um comitê de segurança do paciente deve ter como finalidade a segurança deste, por meio de planejamento, desenvolvimento, controle e avaliação de processos assistenciais, a fim de garantir a qualidade dos serviços no hospital².

A cooperação entre farmacovigilância e comitês de segurança de pacientes também é viável na elaboração de medidas para minimizar riscos a estes. E as ações coordenadas, entre instituições e agência reguladora do país, propiciam mais informações para os profissionais de saúde, minimizando os problemas de segurança dos medicamentos e incentivando-os a realizarem notificações voluntárias^{1,2,22}. Nesse sentido, a inclusão da monitorização de pacientes em uso de medicamentos com PMR nas metas do comitê de segurança pode ser uma ação catalisadora da promoção do uso seguro dos mesmos e uma contribuição para ampliar o conhecimento da relação risco/benefício.

As informações para promoção do uso seguro citadas com maior frequência nos PMR registrados na FDA eram relacionadas ao risco, RAM e orientação específica sobre a segurança da utilização. Este fato demonstra a importância da farmacovigilância para ampliar o conhecimento

do perfil de segurança dos medicamentos, principalmente pelo grande número de PMR com objetivo de informar RAM.

De acordo com os PMR registrados na FDA, a classificação ATC nível 3 presente em maior quantidade foi a de adrenérgicos inalantes (17,5%), sendo que um único fármaco podia apresentar mais de uma forma farmacêutica, justificando o grande número de medicamentos com essa denominação. Os fármacos imunossuppressores (15,0%) com PMR registrados na FDA, ao contrário dos adrenérgicos inalantes, eram diferentes dentro da classe, demonstrando que apresentam maior potencial de causar RAM. Esse potencial pode ser justificado pela natureza do fármaco e por muitos serem medicamentos novos. No presente estudo, quatro dos seis fármacos imunossuppressores são de natureza biológica e têm menos de dois anos de registro do Brasil. Os antineoplásicos são outra classe com pouco tempo de registro na Anvisa e frequentes nos PMR registrados na FDA, sendo que dois dos três fármacos neste estudo têm menos de um ano de registro. Os antineoplásicos, além de serem medicamentos novos, na sua maioria, apresentam baixo índice terapêutico, necessitando de maior monitorização, pois há maior probabilidade de aparecimento de eventos adversos.

Muitos dos fármacos que possuem PMR são medicamentos novos lançados nos últimos cinco anos, com alertas de segurança e que precisam de uma vigilância maior para garantir a segurança da utilização, porém isso não é uma regra. A necessidade de informar risco não está relacionada com o tempo de registro de um medicamento e sim com a garantia de uso seguro para o paciente durante todo o tempo de comercialização.

O panorama das ações de minimização de risco no país descrita nessa investigação apresenta limitações em função da maioria dos laboratórios não informar sobre os PMR, ou porque não responderam ao e-mail enviado (45,0%) ou porque não podiam disponibilizar essa informação (22,5%). Todavia, propiciou uma contextualização das abordagens sobre PMR na perspectiva da indústria nacional e da Anvisa. Uma contribuição positiva do estudo foi demonstrar que informações sobre risco, RAM e uso seguro, apresentados no PMR nos EUA, estão presentes nas bulas dos medicamentos comercializados no Brasil. Medida importante, mas insuficiente, pois resultados mais efetivos demandam medidas proativas, com o desenvolvimento de PMR e de ações de comunicação adequadas para pacientes e profissionais de saúde.

Considerações finais

O número de medicamentos comercializados no Brasil com PMR informados pelas indústrias farmacêuticas pesquisadas é pequeno, correspondendo a medicamentos com pouco tempo de registro no país e produzidos por laboratórios transnacionais.

Recomenda-se que a estratégia de desenvolvimento de PMR prevista na legislação vigente seja revista pela Anvisa, buscando otimizar ações e as-

segurar um caráter mais proativo e com medidas de comunicação mais efetivas.

Os planos de comunicação sobre segurança de medicamentos necessitam de ações mútuas das indústrias farmacêuticas e da agência reguladora, para alcançar resultados efetivos com o programa de farmacovigilância. O PMR é uma estratégia importante para o gerenciamento de novos riscos no período de pós-comercialização, no acompanhamento dos conhecidos e, principalmente, para a promoção do uso seguro dos medicamentos.

Colaboradores

SF Botelho participou da concepção, delineamento, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica e da aprovação da versão final. AMM Reis participou da concepção, delineamento, revisão crítica e da aprovação da versão final.

Referências

1. Wise L, Parkinson J, Raine J, Breckenridge A. New approaches to drug safety: a pharmacovigilance tool kit. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8(10):779-782
2. Dainsei SM. Pharmacovigilance: more than ever, an overall responsibility. *Clinics* 2005; 60(4):267-270
3. Freitas MST, Romano-Lieber NS. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica* 2007; 23(1):167-175
4. Hennessy S, Strom BL. Improving Postapproval Drug Safety Surveillance: Getting Better Information Sooner. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 55:75-87.
5. Cook DM, Gurugubelli RK, Bero LA. Risk management policy and black-box warnings. A qualitative analysis of US FDA proceedings. *Drug Saf* 2009; 32(11):1057-1066.
6. Nelson LS, Loh M, Perrone J. Assuring safety of inherently unsafe medications: the FDA risk evaluation and mitigation strategies. *J Med Toxicol* 2014; 10(2):165-172.
7. Nicholson SC, Peterson J, Yektashenas B. Risk evaluation and mitigation strategies (REMS). *Drug Saf* 2012; 35(2):91-104.
8. Zomerdijk IM, Sayed-tabatabaei FA, Trifiro G, Blackburn SCE, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM. Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU. *Drug Saf* 2012; 35(4):299-314.
9. Bahri P. Public pharmacovigilance communication a process calling for evidence-based, objective-driven strategies. *Drug Saf* 2010; 33(12):1065-1079.
10. Food and Drug Administration (FDA). Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). [Internet]. 2012 [acessado 2012 jul 5]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/ucm111350.htm>.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta de medicamentos, 2012. [Internet]. 2012 [acessado 2012 jul 5]. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Lista de medicamentos de referência. 2009 [Internet]. 2009 [acessado 2012 jul 5]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/lista.pdf>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Farmacovigilância, 2012 [Internet]. 2012 [acessado 2012 Out 12]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia>.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Boletim Eletrônico. 2012. [internet].2012 [acessado 2012 Jul 15]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp.
15. *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas: DEF 2012/13*. 41ª ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas; 2012.
16. Organização Mundial de Saúde (OMS). ATC/DDD Index 2012. [Internet]. 2012 [acessado 2012 jul 5]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Blog Talidomida, 2011. [Internet]. 2012 [acessado 2012 nov 25]. Disponível em: <http://talidomida-anvisa.blogspot.com.br/>
18. Paumgarten Júnior F, Souza, NR. Clinical use and control of the dispensing of thalidomide in Brasília-Federal District, Brazil, from 2001 to 2012. *Cien Saude Colet* 2013; 18(11):3401-3408.
19. Giezen TE, Mantel-teeuwisse AK, Straus SMJM, Egberts TCG, Blackburn S, Persson I, Leufk HGM. Evaluation of post-authorization safety studies in the first cohort of EU risk management plans at time of regulatory approval. *Drug Saf* 2009; 32(12):1175-1187.
20. Batista AS, Pepe VLE. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. *Cien Saude Colet* 2014; 19(7):2105-2114.
21. Reis AMM, Perini E. Desabastecimento de medicamentos: determinantes, consequências e gerenciamento. *Cien Saude Colet* 2008; 13(Supl.):603-610.
22. Capucho HC, Arnas ER, Cassiani SHB. Patient Safety: a comparison between handwritten and computerized voluntary incident reporting. *Rev. Gaúcha Enferm* 2013; 34(1):164-172.

Artigo apresentado em 08/04/2014

Aprovado em 26/01/2015

Versão final apresentada em 28/01/2015

