

“Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública”

por

Janaína de Pina Carvalho

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre Modalidade Profissional em Saúde Pública.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe

Rio de Janeiro, julho de 2011.

Esta dissertação, intitulada

“Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública”

apresentada por

Janaína de Pina Carvalho

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Tereza Cristina dos Santos

Prof.^a Dr.^a Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro

Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe – Orientadora

Dissertação defendida e aprovada em 27 de julho de 2011.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

C331 Carvalho, Janaína de Pina
Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública. / Janaína de Pina Carvalho. -- 2011.
96 f. : tab. ; graf.

Orientador: Pepe, Vera Lucia Edais
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011

1. Vigilância Sanitária. 2. Indústria Farmacêutica.
3. Vigilância de produtos comercializados. 4. Preparações Farmacêuticas-efeitos adversos. 5. Conhecimentos, Atitudes e Prática em Saúde. 6. Medicamentos. I. Título.

CDD - 22.ed. – 615.1

Dedico este trabalho,

Aos meus pais, Maria Niva e Absalão,

que sempre incentivaram o estudo e a busca por novos conhecimentos.

AGRADECIMENTOS

A Farmanguinhos e gestores que autorizaram e viabilizaram minha participação no curso.

A toda a equipe de Farmanguinhos, pelo apoio e sugestões, em especial à Valéria Sant Anna Dantas Esteves, que me incentivou e ajudou durante toda a trajetória.

A todos que responderam os questionários e, em especial, às secretárias que me auxiliaram na tarefa de localizar cada um dos selecionados.

Aos coordenadores do curso, pelo esforço e dedicação em proporcionar conhecimentos relevantes em “clima” participativo e agradável.

Aos colegas e amigos da turma de 2009, que tornaram os encontros semanais momentos ansiosos e divertidos (em especial durante nossos “shumpps” após as aulas).

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe, pelo acolhimento, paciência e disponibilidade em contribuir para o êxito deste trabalho.

Ao Pedro Paulo M. Chrispim, da Unidade de Farmacovigilância do Estado do Rio de Janeiro (Unifarj), pelo tempo despendido em me auxiliar na organização dos dados.

Aos meus familiares, que sempre me apoiaram e entenderam os momentos de ausência para dedicação ao estudo.

Em especial ao meu marido, Luciano, que suportou calado todos os momentos de ansiedade impaciência e estresse durante o curso.

A minha amiga querida, Lilian, pelas horas ao telefone discutindo sobre as matérias ou apenas para me tranquilizar.

Aos participantes da banca e suplentes, por aceitarem participar da minha qualificação e defesa e pelas sugestões, que foram relevantes na formulação deste trabalho.

Enfim, a todos que, direta ou indiretamente, participaram e acompanharam esta jornada, e tornaram possível concluí-la com êxito.

“A sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la por nós mesmos, depois de uma viagem que ninguém nos pode poupar ou fazer por nós”.

Marcel Proust

RESUMO

A farmacovigilância é uma importante atividade na promoção do uso racional e seguro de medicamentos e foi iniciada em Farmanguinhos, laboratório farmacêutico oficial da Fundação Oswaldo Cruz, no ano de 2007. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, prevê que toda indústria farmacêutica apresente, dentre outros documentos, seu Plano de Farmacovigilância (PFV), contendo um sistema de gerenciamento de risco que descreva as ações de rotina e ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos. Esta regulamentação e seus guias trouxeram para o Brasil o entendimento internacional de que a farmacovigilância e a preocupação com o perfil de segurança deve ser iniciada ainda durante o desenvolvimento do medicamento, antes do lançamento do produto no mercado.

O principal objetivo deste trabalho foi propor estratégias para construção do PFV, considerando os conhecimentos, atitudes e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos sobre a farmacovigilância e as normas a ela referentes.

Para tanto, foi realizado estudo transversal por meio de questionário semi-estruturado, junto a 87 profissionais selecionados de Farmanguinhos. A proposição de estratégias para a Farmacovigilância e para a construção do PFV, em Farmanguinhos, foi sistematizada utilizando-se as 5 (cinco) fases do processo de criação do conhecimento.

A proposta de estratégias desenhada é um primeiro passo importante para posteriores aprimoramentos e aprofundamentos a serem realizados em conjunto com o corpo dirigente e trabalhador da instituição. As estratégias propostas podem favorecer não apenas a resposta às exigências legais da agência reguladora, mas contribuir para o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização, viabilizado pela melhor gestão dos conhecimentos adquiridos no período pré-registro.

Acredita-se que, desta forma, Farmanguinhos possa, como instituição vinculada ao SUS, contribuir para a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, minimizando os riscos de ocorrência de eventos adversos aos seus produtos.

Palavras-chave: vigilância sanitária; farmacovigilância; indústria farmacêutica; evento adverso a medicamento; conhecimento, atitude e prática.

ABSTRACT

Pharmacovigilance is an important activity in promoting the rational and safe use of medicines and was started in Farmanguinhos, an official pharmaceutical laboratory of the Fundação Oswaldo Cruz, in 2007. The National Health Surveillance Agency, by means of Resolution RDC nº 4, February 10, 2009, foresees that all pharmaceutical industry should presents, amongst other documents, its Pharmacovigilance Plan (PVP), which must include a system of risk management that describes its routine and additional actions proposed for the monitoring of medicines. This regulation and its guides brought to Brazil the international understanding that the pharmacovigilance and the concern for the safety profile should be initiated during the development of the medicine, before the product is launched on the market.

The main objective of this study was to propose strategies for building the PVP, considering the knowledge, attitudes and suggestions from professionals of Farmanguinhos about pharmacovigilance and its norms.

Therefore, was established a transversal study by a semi-structured questionnaire, answered by 87 professionals selected from Farmanguinhos. The proposed strategies for pharmacovigilance and the construction of the PVP, in Farmanguinhos, was systematized using the 5 (five) stages of the creation knowledge process.

The proposed strategies established in this work are an important first step for further insights and improvements to be made with the cooperation of the leaders and workers of the institution. The proposed strategies can promote not only the answer to the legal requirements of Regulatory Agency, but also contribute for the anticipated planning of post-marketing risk management, made possible by better management of knowledge acquired in the pre-registration.

In this way, it is believed that Farmanguinhos can contribute, as a SUS institution, to the promotion of the rational and safe use of medicines, minimizing the risks of adverse events to their products.

Key Words: health surveillance; pharmacovigilance; pharmaceutical industry; adverse medicine events; knowledge, attitude and practice.

Lista de Abreviaturas

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPIF	Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos
CAP	Conhecimentos, atitudes e práticas
Ceface	Centro de Farmacovigilância do Ceará
CEP	Comitês de Ética em Pesquisa
CIC	Coordenação de Informação e Comunicação
CIOMS	<i>the Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CIS	Complexo industrial da Saúde
CNCTIS	Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CVS	Centro de Vigilância Sanitária
CVST	Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos
DESET	Departamento de Serviços Tecnológicos
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i>
EA	Eventos adversos
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Ensp	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
FAC	Núcleo de Farmacovigilância e Atendimento ao Cidadão
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FVG	Área de Farmacovigilância de Farmanguinhos
GPUIM	Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
IC	Inteligência Competitiva
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
ISDB	<i>International Society of Drug Bulletins</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MS	Ministério da Saúde
OECD	<i>Organization for Economic Co-operation and Development</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>odds ratio</i>

P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDP	Parcerias de Desenvolvimento Produtivo
PEM	<i>Prescription Event Monitoring</i>
PFV	Plano de Farmacovigilância
PMR	Plano de Minimização de Risco
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
POP	Procedimento Operacional Padrão
PPP	Parcerias Público Privadas
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPF	Relatório Periódico de Farmacovigilância
RR	Risco relativo
SAC	Serviço de Atendimento ao Cidadão
SNIS	Sistema Nacional de Inovação em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UMC	<i>the Uppsala Monitoring Centre</i>
VDEPI	Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação
WHA	<i>World Health Assembly</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Atendimentos relativos a Eventos Adversos (EA) em Farmanguinhos. Períodos 2004 a 2006 e 2007 a 2009.....	20
Tabela 2 – Relação entre total de colaboradores de Farmanguinhos e sujeitos da pesquisa. Farmanguinhos, 2011	30
Tabela 3 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua caracterização (n = 87). Farmanguinhos, 2011.	35
Tabela 4 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua formação (n = 87). Farmanguinhos, 2011.....	36
Tabela 5 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com área e forma de contato (n = 87). Farmanguinhos, 2011.....	37
Tabela 6 – Definição de interação e forma de interação com outras áreas de Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.	38
Tabela 7 – Distribuição das áreas de interação rotineiras, segundo área dos profissionais entrevistados*. Farmanguinhos, 2011.	39
Tabela 8 – Sistematização das definições sobre farmacovigilância, segundo auto classificação do conhecimento*. Farmanguinhos, 2011.....	40
Tabela 9 – Sistematização das definições sobre Evento Adverso. Farmanguinhos, 2011.	43
Tabela 10 – Relevância e conhecimento da existência da Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.	44
Tabela 11 – Relação entre o setor de trabalho e o conhecimento sobre a existência de Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.....	44
Tabela 12 – Sistematização de como a Farmacovigilância poderia beneficiar Farmanguinhos*. Farmanguinhos, 2011.	45

Tabela 13 – Classificação da definição considerada correta de acordo com RDC nº 4/2009 (n = 87). Farmanguinhos, 2011.....	46
Tabela 14 – Áreas de atuação frente aos EA*. Farmanguinhos, 2011.....	47
Tabela 15 – Identificação de interface do próprio trabalho com a Farmacovigilância e motivo*. Farmanguinhos, 2011.....	48
Tabela 16 – Relevância atribuída à interação entre áreas voltadas à EA. Farmanguinhos, 2011.	49
Tabela 17 – Frequência de interação e forma de interação com a Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.	49
Tabela 18 – Definição de início do planejamento das atividades de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.	50
Tabela 19 – Classificação do conhecimento sobre a Regulamentação brasileira de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.....	51
Tabela 20 – Identificação de Eventos Adversos e Definição de registro. Farmanguinhos, 2011.	51
Tabela 21 – Forma de registro de eventos adversos. Farmanguinhos, 2011.....	52
Tabela 22 – Quantidade de identificações de Eventos Adversos. Farmanguinhos, 2011.	52
Tabela 23 – Sugestões de formas de estímulo à interação entre as áreas e estratégias para elaboração do PFV*. Farmanguinhos, 2011.....	53

Lista de Quadros

Quadro 1 - Definição de evento adverso e gravidade.....	9
Quadro 2 – Situação de projetos do DESET.	21
Quadro 3 – Correspondência entre as cinco fases do processo de criação do conhecimento e os quatro modos de conversão do conhecimento.....	24
Quadro 4 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.	33
Quadro 5 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.	60

Lista de Figuras

Figura 1 – Espiral do conhecimento.....	23
---	----

Lista de Anexos

ANEXO I – QUESTIONÁRIO PARA OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO SOBRE CONHECIMENTOS DE FARMACOVIGILÂNCIA ENTRE PROFISSIONAIS DE FARMANGUINHOS.....	74
ANEXO II – TERMO DE COMPROMISSO.....	81
ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	82

Sumário

Lista de Abreviaturas; Lista de Tabelas; Lista de Quadros; Lista de Figuras; Lista de Anexos

1. INTRODUÇÃO	1
2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA.....	4
2.1. Histórico da farmacovigilância.....	4
2.1.1. <i>A farmacovigilância no mundo</i>	4
2.1.2. <i>A farmacovigilância no Brasil</i>	6
2.1.3. <i>A farmacovigilância nos estados brasileiros</i>	9
2.2. A farmacovigilância na indústria farmacêutica.....	10
2.2.1. <i>Contextualização da farmacovigilância na indústria</i>	10
2.2.2. <i>Métodos em farmacovigilância</i>	14
2.2.3. <i>A farmacovigilância em Farmanguinhos / Fiocruz</i>	18
2.3. A farmacovigilância com foco no conhecimento	22
3. JUSTIFICATIVA.....	25
4. OBJETIVOS	27
4.1. Objetivo Geral.....	27
4.2. Objetivos Específicos	27
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	28
5.1. Procedimento metodológico e local de coleta dos dados	28
5.2. Critérios de Seleção	28
5.3. Fonte e técnicas de coleta de dados	30
5.4. Pré-teste	32
5.5. Análise dos dados	33
5.6. Considerações éticas	34
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
6.1. Resultados do Questionário aplicado.....	35
6.2. Sistematização das propostas de estratégias para a farmacovigilância e o PFV.....	56
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
9. ANEXOS	73

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), aprovada em julho de 2004 durante a 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (2ª CNCTIS), “[...] *dado o alto dinamismo, o elevado grau de inovação e o interesse social marcante, o setor Saúde se constitui em campo privilegiado para a elaboração e a implementação de políticas industriais e de inovação, articuladas à política de saúde [...]*” (Brasil¹, 2006, p. 23). Neste contexto, a criação do Sistema Nacional de Inovação em Saúde (SNIS) é apresentada como uma das estratégias desta política, a fim de fortalecer a autonomia nacional e a superação do atraso tecnológico. A PNCTIS ressalta, ainda, a necessidade de consolidar o papel da gestão pública na implementação de políticas de desenvolvimento do complexo produtivo da saúde, integrando e fortalecendo os centros de pesquisa e tecnologia, os laboratórios oficiais, as instituições de ensino superior, médio e profissionalizante e as empresas nacionais, com ênfase na pesquisa e na produção de medicamentos, produtos, processos e equipamentos para a atenção à saúde.

Gadelha et al.² (2009, p. 44) entendem que a indústria farmacêutica brasileira se destaca pelo “[...] *alto dinamismo da produção de medicamentos finais, o domínio do mercado pelas empresas líderes do oligopólio mundial e a realização restrita das atividades de maior densidade tecnológica [...]*”, como a produção de ingredientes farmacêuticos ativos e atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Estes autores mostram um déficit progressivo da balança comercial de produtos farmacêuticos brasileiros, evidenciando a fragilidade da cadeia farmacêutica nacional e concluem que “[...] *o setor farmacêutico brasileiro situa-se num patamar muito abaixo do padrão internacional, tanto em termos de investimentos e atividades inovativas como com relação ao investimento em atividades de P&D [...]*” (p. 63).

A indústria farmacêutica, seja pública ou privada, junto com outros setores industriais de base química e biotecnológica, mecânica, eletrônica e de materiais e setores prestadores de serviço à saúde (hospitais, ambulatórios e serviços de diagnóstico e tratamento), compõem o

que Gadelha³ (2003) definiu como Complexo industrial da Saúde (CIS)*. Assim, o CIS engloba “[...] duas lógicas distintas, a sanitária e a do desenvolvimento econômico. Isso porque a saúde, simultaneamente, constitui um direito de cidadania e uma frente de desenvolvimento e de inovação estratégica na sociedade de conhecimento [...]” (Gadelha⁴ 2006).

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), unidade técnico científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), é o único laboratório farmacêutico oficial vinculado ao Ministério da Saúde (MS). Ao estabelecer a missão de “[...] Contribuir para a promoção da saúde pública por meio da produção de medicamentos, do desenvolvimento tecnológico e da difusão de conhecimentos [...]”⁵, Farmanguinhos define sua participação em várias lógicas do SNIS e também do CIS: *produção em saúde*, pela produção de medicamentos; *gestão da inovação* pela P&D de produtos em linha (inovação incremental) e de novos produtos, pesquisa de novas moléculas e formulações (inovação radical); *desenvolvimento e difusão de conhecimentos*, por meio de treinamentos internos, Centros de Estudos (abertos à todos) e cursos de especialização e mestrado profissionalizante; *atividades de interação*, por meio das antigas PPP (parcerias público privadas), atuais PDP (parcerias de desenvolvimento produtivo), importação e exportação de tecnologias e terceirização de etapas produtivas; e ainda contribui como *fomentador de políticas* de fortalecimento da indústria nacional.

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial da Saúde⁶ – OMS (2005, p. 41) e ratificada pela regulamentação brasileira⁷ (RDC nº 4/2009), como “[...] atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos[...]”. Para esta organização, os principais objetivos da farmacovigilância são a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado e a educação e informação dos pacientes⁸. Tais objetivos são consonantes com o direito à saúde e, portanto, apresentam uma lógica sanitária (e não econômica), mesmo quando a farmacovigilância é realizada em uma indústria farmacêutica, que pelo caráter produtivo tenderia a enfatizar mais a lógica econômica em detrimento da sanitária.

* Em artigos recentes o autor tem utilizado o termo CEIS (Complexo Econômico e Industrial da Saúde) no lugar de CIS (Complexo Industrial da Saúde).

Ainda de acordo com a OMS⁸, a notificação espontânea é a principal fonte para coleta de informações após a comercialização de medicamentos. Contudo, outras fontes de informação são preconizadas em farmacovigilância e estão previstas em documentos internacionais, como os guias da Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Conference on Harmonization – ICH*) e na recente norma nacional, a Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009⁷ que serão abordados neste trabalho. O Plano de Farmacovigilância (PFV), previsto nesses documentos (ICH⁹, 2004; Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁰, 2009), compõe um sistema de gerenciamento de risco dos detentores de registro e descreve as ações de rotina e ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos, que devem ser propostas antes do registro de medicamentos, durante a etapa de desenvolvimento.

As atividades de farmacovigilância, em Farmanguinhos, foram iniciadas em 2007 (Fundação Oswaldo Cruz¹¹, 2007), quando passaram a ser realizadas ações para viabilizar a captação, registro, codificação, avaliação e transmissão à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) das notificações espontâneas recebidas. A área de farmacovigilância percebeu necessidade de interlocução com outras áreas ligadas às atividades de comunicação e de desenvolvimento de medicamentos, onde prevalecem outros tipos de organização e de mecanismos de coordenação. Além disto, quando a nova legislação, publicada em 2009, estabeleceu exigências como a elaboração de Planos de Farmacovigilância (PFV), tornou-se evidente a necessidade de maior aproximação entre essas áreas, de forma a identificar os conhecimentos e atitudes dos profissionais sobre a farmacovigilância e as normas a ela referentes, bem como sistematizar propostas destes profissionais, sendo neste âmbito que se insere a proposta deste trabalho.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

2.1. Histórico da farmacovigilância

2.1.1. A farmacovigilância no mundo

Conforme Dias et al.¹² (2005) “[...]o risco do uso de remédios é conhecido desde a antiguidade” e “embora sejam formulados para prevenir, curar e aliviar enfermidades, produtos farmacêuticos podem gerar danos[...]”. Alguns casos emblemáticos destes danos e ações estimuladas por eles estão descritos a seguir.

De acordo com Barros¹³ (1992), Galeno (AC. 201-131) já fazia “[...]alusão ao potencial efeito venenoso presente em todo e qualquer fármaco[...]”. O imperador germânico, Frederico II (1194-1250) adotou a primeira medida reguladora de medicamentos em 1224, ao determinar que se realizasse inspeção de rotina nos medicamentos preparados pelos boticários. Em 1785 a intoxicação digitálica foi descrita pelo médico e botânico inglês Withering. Em 1848 foi aprovada uma norma pioneira de controle de qualidade de produtos farmacêuticos, após a comprovação de adulteração da quinina importada pelo exército dos Estados Unidos.

Há mais de 160 anos atrás, em 1848, uma jovem de 15 anos morreu durante cirurgia na unha de pododáctilo. A morte ocorreu, provavelmente, por fibrilação ventricular pelo uso de clorofórmio como anestésico. Nesta época a revista médica do Reino Unido, *The Lancet*, formou uma comissão para relato de casos relacionados à anestesia e os achados foram publicados no jornal em 1893, dando início ao sistema de notificação espontânea ou voluntária de suspeitas de reação adversa a medicamentos (RAM)[†] na Inglaterra. Em 1906 o órgão regulador de medicamentos dos Estados Unidos, hoje denominado *US Food and Drug*

[†]As definições de eventos adversos e reações adversas a medicamentos utilizadas neste trabalho foram baseadas na atual regulamentação brasileira sobre farmacovigilância, a RDC nº 4/2009⁷. Tendo em vista que a definição de reações adversas a medicamentos pressupõe relação causal com um medicamento, procurou-se utilizar este termo precedido da palavra “suspeita”, sempre que possível.

Administration (FDA), aprovou um Ato que exigia que medicamentos fossem puros e livres de contaminação, mas ainda não havia exigência sobre a eficácia (Routledge¹⁴, 1998). Apesar deste Ato, em 1922 foram descritos casos de icterícia atribuídos ao tratamento da sífilis com arsênico¹³ e em 1937 ocorreram 107 mortes pelo uso de dietilenoglicol como veículo em elixir de sulfanilamida. O caso resultou na alteração do Ato original, tornando crime não informar os excipientes ou fazer propaganda falsa¹⁴. Há, ainda, relatos de anemia aplástica causada pelo uso de cloranfenicol, conhecidos desde 1950 (Aagaard¹⁵, 2007) e relatos de cem mortos na França, após ingerir uma especialidade farmacêutica utilizada para tratar furunculose que continha estanho¹³.

Foi, no entanto, na década de 1960 que aconteceu a tragédia que forçou as autoridades a iniciarem esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos^{6, 15}. Em 1961 um obstetra australiano, William McBride, relatou um aumento de 20% na malformação fetal e aparecimento de uma malformação rara até então, denominada focomelia, associadas ao uso da talidomida durante a gravidez¹⁴. O fármaco foi retirado do mercado, mas deixou pra trás o trágico saldo de 4 mil casos de focomelia, com 498 mortes¹³.

Assim, de 1960 a 1965, a maioria dos países europeus estabeleceu centros nacionais para monitorização de suspeitas de RAM¹⁵. Em 1963, a décima sexta Assembléia Mundial da Saúde adotou uma resolução (*World Health Assembly – WHA 16.36*) que reafirmou a necessidade de ações imediatas em relação à rápida disseminação de informações sobre RAM e que conduziu, em 1968, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶. As autoridades estavam cientes das necessidades futuras (em especial devido ao número de potenciais novos medicamentos em estudo nas décadas de 1970 e 1980)¹⁵. Foram, então, desenvolvidos sistemas para a coleta e avaliação de casos individuais de suspeitas de RAM para posterior junção internacional numa base central. Esta base central viabilizaria o trabalho dos órgãos reguladores nacionais de medicamentos, para melhorar o perfil de segurança dos medicamentos e ajudar a evitar outras tragédias⁶.

Em 1978 o projeto piloto estendeu seu âmbito de abrangência, compondo o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, ora coordenado pelo *the Uppsala Monitoring Centre* (UMC) em Uppsala, Suécia, com supervisão de um comitê internacional⁶. Esse programa proporciona fórum de discussão para os países membros e,

dentre outras atividades, recebe e armazena notificações de casos individuais de suspeita de RAM. Até maio de 2010, 98 países se juntaram ao programa, que até esta data recebeu mais de 5 milhões de notificações¹⁶.

A farmacovigilância tem evoluído ao longo dos anos e métodos ativos de vigilância têm sido adotados em complementação aos métodos convencionais, como a notificação voluntária. Um resumo sobre os principais métodos usados em farmacovigilância será apresentado mais adiante.

Também a farmacovigilância como atividade reguladora tem evoluído e um programa de desenvolvimento e uso de medicamentos foi lançado no início dos anos 80 pelo Conselho para Organizações Internacionais das Ciências Médicas (*the Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS*), em colaboração intensa com a OMS. O CIOMS promoveu um fórum de discussão sobre a comunicação de informações sobre segurança entre reguladores e a indústria farmacêutica. Muitas das recomendações do CIOMS resultantes dessas discussões foram adotadas pela Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Conference on Harmonization – ICH*) nos anos noventa, resultando em impacto notável na regulação internacional de medicamentos.⁶

2.1.2. A farmacovigilância no Brasil

No Brasil, as atividades de farmacovigilância foram preconizadas desde a década de 70 em vários dispositivos legais, como o artigo 79 da Lei nº 6.360/76 e 139 do Decreto nº 79.094/77, que tratam da notificação dos acidentes ou reações nocivas causados por medicamentos ao órgão de vigilância sanitária competente. Em 1998 a farmacovigilância foi incluída como ação prioritária na promoção do uso racional de medicamentos pela Política Nacional de Medicamentos (Portaria MS nº 3.916/98).¹²

Em âmbito internacional, a Portaria MS nº 577/1978 estabeleceu que o Brasil, na qualidade de Estado Membro da Organização Mundial de Saúde, deveria “[...]comunicar-lhe a adoção de qualquer medida limitativa ou proibitiva do emprego de um medicamento que tenha efeitos prejudiciais graves, adotada em consequência de avaliação nacional[...]”.¹²

As orientações sobre farmacovigilância, mesmo previstas em documentos legais desde 1976, começaram a ser cumpridas, de forma mais sistemática, apenas após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. A partir de então, foi estabelecida uma área específica de farmacovigilância na Anvisa e, em 2001, a Portaria nº 696/2001 instituiu esta área como Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). Esta Portaria oficializou o Brasil como 62º país admitido no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo UMC, em Uppsala, Suécia.¹²

Desde então, algumas resoluções passaram a determinar a apresentação de relatórios periódicos de farmacovigilância para registro ou renovação de registro de medicamentos¹², sem, contudo, definir claramente o conteúdo de tais relatórios. Além disto, a Anvisa desenvolveu várias atividades ao longo dos anos, como a constituição de uma rede de Hospitais Sentinela e de Farmácias Notificadoras, definição de formulários para notificação voluntária aos diversos públicos, atividades de comunicação em farmacovigilância, vigilância de recolhimentos internacionais, estímulo à descentralização das ações de farmacovigilância, dentre outras.¹²

Os primeiros ensaios para sugerir uma regulamentação foram publicados nas Consultas Públicas nº 78/2003 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁷, 2003) e nº 2/2008 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁸, 2008).

Finalmente, em 2009, a Anvisa publicou a Resolução RDC nº 4⁷, de 10 de fevereiro, que definiu as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Esta resolução padronizou conceitos, definiu funções de rotina em farmacovigilância, estabeleceu forma e prazos para notificação de eventos adversos, de acordo com a gravidade, e estabeleceu a necessidade de elaboração de relatórios periódicos de farmacovigilância, planos de farmacovigilância e de minimização de risco, além da possibilidade de inspeções em farmacovigilância e de estudos fase IV, pós-registro. Foi estabelecido o prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias para que os detentores de registro de medicamentos cumpram as determinações da resolução (prazo vencido em fevereiro de 2010) e de 180 (cento e oitenta) dias para que a Anvisa disponibilize ferramentas e sistemas necessários.

As ferramentas e sistemas preconizados na resolução foram disponibilizados por meio de quatro Guias de farmacovigilância aprovados pela Instrução Normativa nº 14 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁹, 2009), de 27 de outubro de 2009 e disponibilizados no endereço eletrônico da Anvisa. Todos os Guias foram baseados em orientações internacionais, visando estabelecer uma relação harmônica com estes critérios. Na próxima seção são apresentadas algumas considerações e entendimentos sobre estes critérios.

O primeiro Guia estabeleceu orientações práticas para a monitorização do cumprimento das Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária²⁰, 2009). Ele foi referenciado em documentos da União Européia e da Agência inglesa de regulação de medicamentos, a *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA).

O segundo Guia estabeleceu orientações para a preparação de Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária²¹, 2009) e é referenciado em Guia do ICH, com adaptações.

O terceiro Guia estabelece orientações para a preparação do Plano de Farmacovigilância (PFV) e do Plano de Minimização de Risco (PMR)¹⁰. Apresenta em seu anexo, além disto, alguns dos principais métodos em Farmacovigilância. Para elaboração do guia foram utilizados como referências documentos do ICH, EMA e FDA.

O quarto e último Guia (Agência Nacional de Vigilância Sanitária²², 2009) apresenta um glossário com termos utilizados em farmacovigilância, que serão adotados neste trabalho. Cabe ressaltar que uma definição nacional sobre evento adverso, gravidade de um evento adverso e reação adversa a medicamento foi estabelecida apenas neste último guia, conforme **Quadro 1**.

Quadro 1 - Definição de evento adverso e gravidade.

EVENTO ADVERSO: qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento.

EVENTO ADVERSO GRAVE: são consideradas graves as seguintes situações:

- Óbito.
- Ameaça à vida: Há risco de morte no momento do evento.
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente: Hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também inclui um prolongamento da internação devido a um evento adverso.
- Incapacidade significativa ou persistente: É uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal.
- Anomalia congênita.
- Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento
- Evento clinicamente significativo: É qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

EVENTO (ADVERSO) NÃO-GRAVE: qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave.

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO: é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Guia de farmacovigilância²². Anexo IV).

2.1.3. A farmacovigilância nos estados brasileiros

A farmacovigilância, cujo sistema inicial era, segundo a OMS, fortemente centralizado, tem sofrido modificações nos últimos anos. Assim é que a descentralização tem sido opção em muitos países, principalmente nos de grandes dimensões demográficas, resultando em maior número e qualidade das notificações.⁸ No Brasil, esta descentralização pode ser favorecida por ser este um dos princípios do SUS (Brasil²³, 1990).

Assim, alguns centros regionais de farmacovigilância foram criados no Brasil. Neste sentido, o Estado de São Paulo foi o pioneiro, pela instituição, em 1989, do Núcleo de Vigilância Farmacológica do CVS (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²⁴, 1989), que tinha entre os objetivos a elaboração de programa para implantação da farmacovigilância. Em 1998 foi implantado o Programa Estadual de Redução das Iatrogenias (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²⁵,

1998) e, em 2000, foi publicada a Portaria CVS nº 10 (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²⁶, 2000), que estabelece em seu artigo 2º que “[...]as empresas detentoras de registro de medicamentos deverão encaminhar ao Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo as Notificações espontâneas de eventos adversos ocorridos com o uso de Medicamentos, relatados por profissionais de saúde[...]”.

Dentre as outras experiências estaduais destacam-se os centros regionais de farmacovigilância do Ceará, Bahia, Goiás, Paraná e Rio de Janeiro²⁷. Destaca-se o Centro de Farmacovigilância do Ceará (Ceface), que foi criado em 1996 pelo Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) (Coelho *et al.*²⁸, 2005).

No entanto, a publicação da Portaria CVS nº 10²⁶ pode ser considerada um marco no Brasil, pois foi a primeira regulamentação em farmacovigilância direcionada especificamente aos fabricantes de medicamentos. Freitas e Romano-Lieber²⁹ (2007), realizaram avaliação sobre o impacto da publicação desta portaria na implantação de programas de farmacovigilância em indústrias farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo. Dentre as conclusões do trabalho, podemos destacar a força atribuída às normas e regulamentos editados pelo setor público, uma vez que a maior parte das empresas do estudo implantou o programa após a publicação da referida Portaria. Outros destaques são a constatação de que o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) “[...] foi a maior fonte de captação de relatos de eventos adverso [...]s” e de que “[...]o padrão de resultados depende em grande parte do número de setores envolvidos tanto na empresa como fora dela. [...]” As autoras ressaltam a necessidade de promoção interna, mostrando a farmacovigilância como um elo de integração entre os diversos setores da empresa.

2.2. A farmacovigilância na indústria farmacêutica

2.2.1. Contextualização da farmacovigilância na indústria

Talbot e Nilsson³⁰ (1998) consideram que os objetivos da farmacovigilância são essencialmente os mesmos, seja para a indústria, seja para agências reguladoras; e consiste em “[...] proteger os pacientes de danos desnecessários pela identificação de riscos desconhecidos anteriormente, pela definição de fatores de predisposição, identificação de falsos sinais de segurança e quantificação do risco em relação ao benefício [...]”.

Para a OMS⁶, a indústria farmacêutica tem responsabilidade primordial pela segurança dos medicamentos e está em posição privilegiada para monitorar a segurança dos medicamentos no começo do desenvolvimento e ao longo da vida do medicamento. Ainda de acordo com a OMS, em anos recentes têm surgido esforços para organização regional e internacional de harmonização, facilitando a troca de informações entre a indústria e as autoridades reguladoras. Além disto, os altos padrões reguladores que foram estabelecidos em âmbito nacional e internacional e a crescente exigência de monitorização pós-comercialização de medicamentos têm levado ao aumento no número de profissionais envolvidos com a farmacovigilância na indústria farmacêutica.

A avaliação de segurança de medicamentos pela indústria farmacêutica é realizada em dois momentos: antes da comercialização, onde é utilizada metodologia experimental, com ensaios não clínicos e clínicos; e após a introdução do medicamento no mercado, onde a principal metodologia é observacional. Em geral, os dados experimentais têm maior qualidade que os observacionais, podendo controlar melhor possíveis fatores de confusão. No entanto, os dados de estudos epidemiológicos observacionais têm apresentado um papel importante e crescente³⁰ e são fundamentais, uma vez que as questões de risco são mais dificilmente respondidas em desenhos que são, por natureza, distantes da realidade clínica.

Após a introdução do medicamento no mercado, a principal fonte de informação em farmacovigilância é notificação voluntária, que é um sistema de amplitude regional ou nacional para a notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos⁸. As vantagens e desvantagens deste sistema são bem conhecidas. Vantagens incluem o custo-benefício para detecção de RAM raras e desconhecidas e desvantagens incluem a sub-notificação, variações nas notificações de acordo com tempo de mercado, dentre outras (Moseley³¹, 2004).

Outra fonte de informação muito utilizada por autoridades regulatórias e indústrias após a introdução do medicamento no mercado é o Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF), conhecido internacionalmente como *Periodic Safety Update Report* (PSUR), um documento único que permite a avaliação periódica e abrangente dos dados de segurança de medicamentos comercializados. As informações deste documento vêm de diferentes fontes, como a notificação voluntária, literatura, ensaios clínicos, registros dados do órgão regulador e outros (Klepper³², 2004).

As diretrizes para a elaboração do RPF estão contidas no Guia E2C do ICH (*International Conference on Harmonisation*³³, 1996), aprovado em 1996 e seu adendo, aprovado em 2003, e representam importante ferramenta para identificação de sinais de segurança. No entanto, ele tem algumas deficiências, como apresentar apenas a visão do detentor do registro, qualidade variável e a possibilidade de duplicação da avaliação pelo órgão regulador dos países em que o medicamento é registrado³¹.

Para Tsintis e La Mache³⁴ (2004) o conhecimento sobre o perfil de segurança de um medicamento é um processo em contínua evolução e novas informações sobre segurança refletem sua evolução. Aspectos relacionados à segurança são estabelecidos durante todas as fases de desenvolvimento do produto, desde os estudos não-clínicos em animais, *in vitro* até os ensaios clínicos em humanos (Fases I, II, III e também IV). Ainda de acordo com estes autores, recentemente especialistas na área identificaram a necessidade emergente de modernização da farmacovigilância por meio do início antecipado de planejamento do processo (antes da autorização de comercialização); da pró-atividade no sentido de estabelecer a segurança e não apenas aguardar a ocorrência de danos. Assim, alguns autores propõem que o processo de farmacovigilância seja planejando desde o início do ciclo do medicamento (Waller; Evans³⁵, 2003).

As agências reguladoras da União Européia (EMA) e dos Estados Unidos (FDA) concentraram esforços na formulação de estratégias de “gerenciamento de risco” e grupos internacionais, como o CIOMS e ICH estabeleceram grupos de discussão para o desenvolvimento de novos guias, contemplando as diretrizes contidas no Guia E2C do ICH.³³

Como resultados destas discussões foram publicados Guias que contemplam a farmacovigilância durante o desenvolvimento do produto. Em novembro de 2004 foi publicado o Guia E2E do ICH⁹, estabelecendo a estrutura de um Plano de Farmacovigilância, que foi dividido em três seções: *especificações de segurança*, que é um sumário com os riscos identificados, riscos potenciais e falta de alguma informação importante; *Plano de Farmacovigilância*, baseado nas especificações de segurança, inclui a farmacovigilância de rotina (como notificação voluntária e PSUR), no caso de nenhum risco significativo potencial ser identificado, ou estudos de segurança complementares, no caso de situações onde questões chave são identificadas; e *Métodos em Farmacovigilância*, que serão abordados mais à frente.¹⁰

Em 2005 foi publicado o Guia de Gerenciamento das Informações de Segurança produzidas por Ensaio Clínicos (*Management of Safety Information from Clinical Trials*), com o relato do grupo de trabalho CIOMS VI (CIOMS Working Group VI). O documento representa uma mudança do gerenciamento das informações de segurança pós-comercialização, que se baseia nas notificações voluntárias, para o gerenciamento das informações de ensaios clínicos, englobando desde os primeiros ensaios clínicos até a pós-comercialização (*Council for International Organizations of Medical Sciences*³⁶, 2005)

Mesmo com todos os avanços descritos, ainda há muito a se discutir em relação à farmacovigilância na indústria farmacêutica. A OMS⁶ entende que “[...] *pode haver problemas e, às vezes, interesses contraditórios no âmbito da indústria farmacêutica, quando se trata das preocupações da saúde pública, oriundas das questões de segurança de medicamentos [...]*”. Muitas vezes os patrocinadores de estudos (em geral, as indústrias farmacêuticas) impõem limitações sobre como e se os resultados de um determinado estudo serão levados a público. Este posicionamento leva à ausência de confiabilidade e precisão das informações e pode comprometer a assistência e segurança do paciente. O desafio é a superação de falhas nas etapas pré e pós-comercialização e adoção de abordagem mais pró-ativa em relação à segurança dos medicamentos, em vez das táticas defensivas. Outros problemas apontados pela OMS, em relação à indústria farmacêutica são: a falta de reconhecimento da necessidade de monitorização contínua da segurança também de medicamentos genéricos e outros estabelecidos no mercado há mais tempo; e, fora os países da OECD (Organização para a Cooperação Econômica e Desenvolvimento – *Organization for Economic Co-operation and Development*), a falta de comprometimento das indústrias com as atividades da farmacovigilância

A *International Society of Drug Bulletins*³⁷ (ISDB, 2005) também considera que a indústria farmacêutica representa obstáculos à farmacovigilância em relação a alguns aspectos, como *desinformação* (p.e. maior ênfase à eficácia do que aos eventos adversos), *falta de transparência* (p.e. limitações do acesso a todos os dados clínicos relevantes, na condução de ensaios clínicos), *desestímulo à notificação de RAM* (p.e. questionários de notificação muito extensos e complexos) e *falhas na condução de estudos* (p.e. pouco interesse em estudos epidemiológicos custosos e de longa duração, em preferência a delineamentos que demonstrem benefícios econômicos).

2.2.2. Métodos em farmacovigilância

Existem vários métodos que podem ser usados nas atividades de farmacovigilância, cada um com forças/vantagens e fraquezas/limitações. No entanto, a escolha do melhor método a ser utilizado varia de acordo com o objetivo do estudo: se é um risco identificado, potencial ou falta de informação ou se é a detecção de sinal, avaliação ou demonstração de segurança. O anexo do Guia E2E, do ICH⁹, citado anteriormente e também o Guia brasileiro de Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco¹⁰ apresentam alguns métodos chave, sem, contudo esgotar o assunto. Será apresentado, a seguir, breve resumo (baseado nos referidos guias) de alguns métodos de Vigilância passiva, Vigilância ativa, Estudos observacionais comparativos, Investigação Clínica alvo e Estudos Descritivos.

2.2.2.1. Vigilância Passiva

A Vigilância Passiva é representada principalmente pela *notificação voluntária* e suas variações, como a *série de casos* e a *notificação intensificada*.

A notificação voluntária é “[...] toda e qualquer suspeita de reação adversa a um determinado medicamento que são, espontaneamente, transmitidas pelos profissionais de saúde para as empresas farmacêuticas ou centros de farmacovigilância [...]”.¹⁰

Este sistema de notificação surgiu internacionalmente logo após a tragédia da talidomida e se tornou método fundamental para coleta de informação de segurança após comercialização de um medicamento. A principal função deste sistema é a detecção de sinais de RAM raras e graves o mais cedo possível (Härmark; van Grootheest³⁸, 2008).

Este é considerado o melhor método para se iniciar um sistema de farmacovigilância, pois apresenta algumas vantagens como ser de fácil implementação, não intervencionista, de baixo custo e de grande cobertura, tanto de medicamentos como de “tipos” de pacientes. Entretanto, existem limitações na análise dos dados, especialmente decorrentes da sub-notificação, um problema bem conhecido, e das notificações seletivas. Estas últimas estão relacionadas a fatores como gravidade do evento, tempo de comercialização, apelos promocionais ou publicidade de um evento específico, dentre outros.^{10, 38}

A sub-notificação pode levar à falsa conclusão de que um risco não existe, enquanto a notificação seletiva de um risco pode dar a falsa impressão de sua dimensão. No entanto, de

acordo com Härmark e van Grootheest³⁸ (2008), isto pode ser considerado uma vantagem para detecção de novos sinais, pois apenas os casos mais severos e inesperados são notificados.

Outras limitações, ainda citadas pelo guia brasileiro são a dificuldade de comparação dos dados entre os diversos medicamentos comercializados, dificuldade para detectar reações retardadas, número de pacientes expostos desconhecido, apresentação de vieses e o fato de não testar hipóteses de relacionamento causal (não define incidência).

A *série de casos*¹⁰ é uma variação da notificação voluntária e consiste no agrupamento de notificações de características específicas. São úteis para gerar hipóteses e podem também evidenciar uma associação entre um medicamento e uma suspeita de reação adversa, desde que observados critérios como a exclusão de notificações duplicadas, sem relação de causalidade, dentre outros.

A *notificação intensificada* é a utilização de métodos que estimulem e facilitem a notificação, como viabilizar formulários na internet ou utilizar sistemas específicos. Este método viabiliza aumento no número de notificações, mas não está livre das limitações próprias do método de vigilância passiva¹⁰.

2.2.2.2. *Vigilância Ativa*

A Vigilância Ativa é um método de busca contínua e pré-organizada que permite monitorar medicamentos de interesse, assim como reações adversas ou subgrupos da população. Os principais exemplos são as *Instituições Sentinela*, a *Monitorização de Eventos Relacionados com a Prescrição de Medicamentos* e *Conexão de registros entre diferentes bases de dados*¹⁰.

Instituições Sentinela são aquelas selecionadas para prover informações, tais como, dados de um subgrupo de pacientes ou informações sobre o uso do medicamento, como o potencial de abuso (por revisão de prontuários médicos ou entrevistas com pacientes ou médicos). A dificuldade na coleta das informações, seleção das instituições sentinela, poucos pacientes na amostragem e aumento de custo podem ser fatores limitantes.

A *Monitorização de Eventos Relacionados com a Prescrição de Medicamentos* (conhecida no Reino Unido, Nova Zelândia e Japão como PEM – *Prescription Event Monitoring*)

identifica pacientes por meio de dados provenientes de prescrição eletrônica ou banco de dados de seguros de saúde. Assim, é possível o envio de questionário para médicos prescritores ou pacientes para gerar hipóteses. A principal limitação é a baixa taxa de retorno e a preocupação com a manutenção da confidencialidade do paciente.

A *Conexão de registros entre diferentes bases de dados*[‡] (em inglês “*Record-linkage*”), constitui-se no método de reunir informações contidas em dois ou mais registros, tornando possível relacionar pacientes que apresentam uma mesma característica específica, como doença (registro de doença) ou medicamento (registro de exposição). Ambos os tipos de registro permitem coletar informações usando questionários padronizados em um modelo prospectivo. Pode ser útil para amplificação de sinal e tem a vantagem de ser um método rápido, muitas vezes de baixo custo, mas pode apresentar dados incorretos¹⁰.

2.2.2.3. *Estudos Observacionais Comparativos*

São métodos clássicos na epidemiologia e representam um componente chave na avaliação de uma suspeita de reação adversa. Os principais tipos são os *Estudos transversais*, *Estudos caso-controle*, *Estudos de Coorte*

Nos *Estudos transversais* “causa” e “efeito” são detectados simultaneamente, independentemente da exposição ou estado da doença ou evento adverso. São melhor utilizados para examinar a prevalência de uma doença, em um dado tempo. No entanto a relação temporal entre a exposição e o desfecho não pode ser diretamente verificada.

Nos *Estudos caso-controle* identifica-se o efeito (doença ou evento adverso) para investigar as causas (exposição). Na população em que surgiram os casos, seleciona-se também os controles ou pacientes sem a doença ou evento de interesse. É possível definir o *odds ratio* (OR), uma estimativa do risco relativo (RR). É útil para investigar quando existe uma associação entre um medicamento (ou medicamentos) e uma doença ou evento raro, bem como para identificar fatores de risco para um dado evento adverso. É mais rápido e menos

[‡] Foi utilizada a definição traduzida e publicada pela Anvisa no livro “A importância da Farmacovigilância. Monitorização da segurança de Medicamentos” (2005)⁶, pois é mais completa do que a utilizada no Anexo III do Guia de Farmacovigilância²²: “*Registros*”.

dispendioso que Estudos de Coorte, no entanto, é pouco eficiente para verificar exposições raras (medicamentos pouco utilizados).

Em *Estudos de Coorte* uma população sob o risco da exposição é acompanhada, ao longo do tempo. Pode-se identificar pacientes expostos e que desenvolveram o efeito em estudo em grandes bancos de dados ou por meio de coleta específica para o estudo. Assim, as taxas de incidências de um evento adverso podem ser calculadas. São úteis para casos de exposição rara (medicamentos pouco utilizados). No entanto, apresentam dificuldades para recrutar um número suficiente de pacientes expostos a um dado medicamento ou um estudo, quando o desfecho é raro, além de serem mais demorados e mais caros que estudos caso-controle¹⁰.

2.2.2.4. *Investigação Clínica alvo*

A Investigação Clínica alvo engloba estudos clínicos adicionais que podem ser utilizado para determinar e quantificar a magnitude de um risco ou benefício em sub-populações especiais, que não foram adequadamente avaliadas no período de ensaios clínicos pré-registro. A principal limitação é a demanda intensiva de recursos e a possibilidade das medidas de desfecho serem muito simplificadas, o que pode levar a um impacto na qualidade e na utilidade definitiva do ensaio.¹⁰

2.2.2.5. *Estudos Descritivos*

São estudos, primariamente, usados para obter a taxa de base de um desfecho ou estabelecer a prevalência do uso dos medicamentos em uma população específica. No entanto não servem para a detecção ou verificação de associação entre uma reação adversa com um dado medicamento. Os exemplos são a *História Natural da doença* e os *Estudos de Utilização de Medicamentos*¹⁰.

No primeiro exemplo, estuda-se *história natural da doença*, incluindo as características de pacientes e a distribuição da doença ou reações em populações selecionadas. Esses estudos examinam aspectos específicos de uma reação adversa, bem como a taxa de incidência de base ou os fatores de risco para uma reação adversa específica¹⁰.

No segundo exemplo, *Estudos de Utilização de Medicamentos*, descreve-se como um medicamento é comercializado, prescrito e usado, e, ainda, como esses fatores influenciam nos desfechos clínicos, sociais e econômicos. Podem ser usados para determinar se um

produto está sendo usado em determinadas populações ou para descrever os efeitos de uma medida reguladora e na atenção da mídia, quanto ao uso de um dado medicamento, a fim de determinar a relação entre o uso recomendado e a prática atual. Podem, ainda, auxiliar na detecção de potencial de abuso pela avaliação das doses tomadas ou se existe evidência de prescrição indevidamente repetida. Uma limitação importante pode ser a perda dos dados sobre os desfechos clínicos ou da informação da indicação de uso de um medicamento¹⁰.

2.2.3. A farmacovigilância em Farmanguinhos / Fiocruz

As principais fontes de informação de casos de eventos adversos disponíveis para os detentores de registro, de acordo com o item 1.4.6 do Guia de farmacovigilância para preparação de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF)²¹, são as notificações espontâneas (tanto de profissionais da saúde como de não profissionais da saúde), estudos clínicos, literatura, órgãos reguladores e outras, como permuta de notificações entre parceiros contratuais.

O estudo realizado por Freitas e Romano-Lieber²⁹ (2007), citado anteriormente, conclui que a principal fonte de captação de relatos de eventos adversos entre as indústrias farmacêuticas de São Paulo é o SAC. Outras fontes apontadas foram a área de Pesquisa Clínica e a força de vendas ou representantes, além da literatura.

Em Farmanguinhos, assim como nas empresas de São Paulo estudadas por Freitas e Romano-Lieber²⁹, a única fonte de captação de relatos de eventos adversos, apontada em procedimento da Farmacovigilância (Carvalho³⁹, 2007), é o SAC. A origem e forma de captação, no entanto, podem variar muito. Os relatos são originados de pacientes, parentes, profissionais da saúde e outros, que utilizam as mais diferentes formas de contato disponibilizadas, como o telefone gratuito (0800), o sistema eletrônico da Ouvidoria da Fiocruz (que encaminha, posteriormente, os relatos ao SAC), ofícios recebidos de instituições, etc.

Esta captação apenas pelo SAC se justifica por Farmanguinhos ser uma instituição pública, ligada diretamente ao Ministério da Saúde, e apresentar algumas características diferentes da maioria das indústrias farmacêuticas. Uma delas é que sua força de vendas é voltada para o setor público e não realiza a estratégia de vendas conhecida como “visitação médica”, uma

prática comum entre as indústrias privadas e que poderia ser utilizada como fonte de captação de relatos. Além disto, a captação apenas pelo SAC se justifica pelas características dos produtos de Farmanguinhos que, em geral, são produtos similares e genéricos, não exigindo estudos clínicos fase II e III (em geral, são realizados apenas estudos de bioequivalência) ou buscas aprofundadas na literatura (por serem produtos relativamente bem conhecidos), que também poderiam ser fontes de captação de casos.

Desde o ano 2000 o SAC registra os atendimentos com solicitações de informações, reclamações, elogios e sugestões. No entanto, por falta de informação e regulamentação, os registros sobre eventos adversos e suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) realizados por Farmanguinhos até 2007, não apresentavam quantidade suficiente de dados ou qualidade[§] das informações. Após levantamento dos dados primários registrados pelo SAC até 2007, verificou-se que nenhum registro apresentava todos ou pelo menos a maioria das informações consideradas mínimas pela OMS.

Diante do quadro apresentado e consciente da importância da farmacovigilância para a identificação precoce de problemas relacionados com os medicamentos e conseqüente prevenção e minimização de danos à saúde dos usuários, Farmanguinhos antecipou-se à regulamentação e iniciou as atividades de farmacovigilância em março de 2007. Para isto, criou o Núcleo de Farmacovigilância e Atendimento ao Cidadão (FAC) por meio da Portaria nº 007¹¹, de 2/3/2007, que teve como principais objetivos a implantação da farmacovigilância e a melhoria do atendimento ao cidadão sobre dúvidas com os medicamentos produzidos pelo Instituto.

O FAC englobava as atividades de farmacovigilância e as de Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC), o que facilitou a definição de procedimento específico³⁹ para Atendimento e Registro de Suspeitas de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e melhor parametrização

[§] Para a OMS⁸, uma notificação de caso deve conter, no mínimo informações sobre o paciente (idade, sexo, histórico médico); sobre o evento adverso (descrição das principais características, data de início, desenvolvimento e desfechos); sobre o medicamento suspeito (nome, dose, via de administração, datas de início e de suspensão do uso, indicação de uso, etc); de outros medicamentos utilizados; sobre outros fatores de risco (como alergias anteriores, outras patologias, etc) e identificação do notificador (nome, endereço), considerados confidenciais e utilizados somente para verificação de dados, conclusão e seguimento do caso.

do sistema de registro utilizado. Também foram necessárias adequações estruturais como a aquisição de referências bibliográficas essenciais, além de computadores e telefones.

Após a criação do FAC, em março de 2007, como mostrado na **Tabela 1**, pôde-se perceber uma inversão no perfil de atendimentos sobre Eventos Adversos (EA) em Farmanguinhos. Antes da implantação da Farmacovigilância a maioria era registrada apenas como informação. Após alteração simples no procedimento de atendimento, exigindo maior rigor ao atender o contato, percebeu-se que, na verdade, a maioria dos contatos sobre EA se dava após percepção de algum dano à saúde do paciente e, por isto, deveriam ser classificados como suspeitas de EA.

Tabela 1 – Atendimentos relativos a Eventos Adversos (EA) em Farmanguinhos. Períodos 2004 a 2006 e 2007 a 2009.

Triênio	2004 a 2006		2007 a 2009	
Solicitação informação EA	330	91,7%	62	20,6%
Notificação de suspeitas de EA	30	8,3%	239	79,4%
Total	360	100,0%	301	100,0%

Fonte: SAC de Farmanguinhos.

De acordo com a Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF) de Farmanguinhos, desde 2007 foram lançados quatro novos produtos por Farmanguinhos: Insulina Humana recombinante (NPH) de 100 UI/mL, Artesunato + Mefloquina, nas concentrações de 25mg + 55 mg e 100mg + 220 mg; Efavirenz 600 mg e Oseltamivir 75 mg.

A insulina é um produto anti-diabético e foi registrado pela Resolução RE nº 771⁴⁰, de 21/3/2007 como produto biológico. Isto foi possível após acordo de transferência tecnológica com o Instituto Indar, da Ucrânia, no qual oferece a tecnologia de produção de antirretrovirais para receber a de insulina humana recombinante⁴¹. Cabe ressaltar que, de acordo com item 3 do capítulo II da Resolução 315/2005⁴², “[...] *todas as solicitações de Registro, de Alterações de registro ou Revalidação de registro de Produtos Biológicos Terminados, “devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção [...]”* todas as solicitações de registro de produtos Biológicos serão analisadas de acordo com os requisitos desta Resolução. Isto significa que mesmo que o produto possua molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no Brasil, deverão ser apresentados todos os documentos exigidos para um novo produto.

O artesunato + mefloquina, um medicamento antimalárico inovador totalmente desenvolvido e registrado no Brasil foi resultado de uma parceria entre a Fiocruz, através de Farmanguinhos, e a o DNDi (Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas – *Drugs for Neglected Diseases initiative*), uma entidade internacional sem fins lucrativos. O medicamento associa as substâncias mefloquina e artesunato, antes utilizadas separadamente contra a malária⁴¹ e foi registrado como associação nova no Brasil (e também no mundo) pela Resolução RE nº 605⁴³, de 28/2/2008.

O efavirenz, um atirretroviral, foi registrado como medicamento genérico pela Resolução RE nº 213⁴⁴, de 23/1/2009. Este medicamento faz parte do coquetel anti-aids distribuído pelo Programa Nacional de DST/Aids e é resultado do primeiro licenciamento compulsório realizado no Brasil, decretado em maio de 2007⁴¹.

O oseltamivir, um medicamento antiviral, indicado para o tratamento da gripe A (H1N1) foi registrado como similar pela Resolução RE nº 3.125⁴⁵, de 28/7/2009, e produzido imediatamente para atender a uma demanda emergencial do Ministério da Saúde, em quantidade suficiente para atender 210 mil tratamentos.⁴¹

Novos produtos poderão ser lançados por Farmanguinhos no mercado em curto, médio ou longo prazo, de acordo com a etapa de desenvolvimento. De acordo com informação da Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST), recebida em 22 de junho de 2011, o Departamento de Serviços Tecnológicos (DESET) apresentava projetos com a situação descrita no **Quadro 2**, a seguir.

Quadro 2 – Situação de projetos do DESET.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Projetos concluídos (<i>pedido de registro submetido</i>): 2 tuberculostáticos; 2 antirretrovirais.- Projetos em desenvolvimento: 3 antirretrovirais; 1 anti-malárico; 2 penicilínicos; 1 anti-inflamatório; 1 anti-ulceroso; 1 anti-diabético. |
|--|

Fonte: Informação da CVST, datada de 22/6/2011.

Com a publicação da resolução específica para farmacovigilância, em 2009, Farmanguinhos percebeu a necessidade de separar as atividades do FAC e, para isto, foi publicada a Portaria nº 003, de 8/2/2010, definindo um responsável para a área de Farmacovigilância (FVG) e a Portaria nº 004, de 8/2/2010 para o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC).

Apesar da implantação da farmacovigilância ter sido uma iniciativa inovadora para Farmanguinhos, as atividades ainda se encontram em estágio embrionário, englobando o gerenciamento das notificações espontâneas, participação na revisão de informações sobre segurança do medicamento (revisão de bulas) e confecção de relatórios periódicos de farmacovigilância. Mesmo com quatro lançamentos de produtos desde 2007 após implantação da Farmacovigilância em Farmanguinhos, a área só foi informada com antecedência antes do lançamento da insulina, viabilizando apenas respostas passivas às notificações ocorridas após distribuição no mercado.

A adequação à nova legislação ainda exige maior interação entre as diversas áreas com o conhecimento necessário à farmacovigilância, a fim de viabilizar a elaboração dos documentos preconizados e uma ação mais pró-ativa da área de Farmacovigilância. Além disto, ainda podem ser desenvolvidas atividades não exigidas pela legislação, mas interessantes para a farmacovigilância, como o estímulo à notificação por meios promocionais e de marketing e ações educacionais ou orientadoras direcionadas à população.

2.3. A farmacovigilância com foco no conhecimento

Tendo em vista que o “conhecimento” dos profissionais que participaram do estudo foi um dos principais focos do presente trabalho, e que, de acordo com Guia para elaboração do PFV/PMR¹⁰, estes documentos são exigidos principalmente para medicamentos novos ou após identificação de dano significativo, torna-se importante discutir brevemente sobre conhecimento organizacional e a farmacovigilância. Ainda que o tema “gestão do conhecimento” seja mais abrangente, para este trabalho foi utilizado um modelo consagrado na literatura e que já foi utilizado para mostrar a atuação de um sistema de registros em Farmacovigilância.

A **Figura 1** apresenta os quatro modos diferentes de conversão do conhecimento, formando uma interação contínua e dinâmica entre o conhecimento tácito e explícito: *socialização* (conversão do conhecimento tácito em tácito. Envolve o compartilhamento de experiências. Para a Farmacovigilância pode ser considerado como o processo de notificação de EA); *externalização* (conversão do conhecimento tácito em explícito. É um processo de criação

do conceito, provocado pelo diálogo ou pela reflexão coletiva. A tabulação dos dados da notificação é o exemplo para a Farmacovigilância); *combinação* (conversão do conhecimento explícito em explícito. Diferentes conhecimentos explícitos são combinados pela troca entre indivíduos, por meio de documentos, reuniões ou outras, podendo levar a novos conhecimentos. Para Aagaarda et al¹⁵ o exemplo deste modo ocorre quando a autoridade regulatória acessa os dados tabulados sobre EA) e *internalização* (conversão do conhecimento explícito em conhecimento tácito. É intimamente relacionada ao “aprender fazendo” ou experiência prática. No nosso exemplo, pode se considerar a publicação dos achados sobre farmacovigilância)

Figura 1 – Espiral do conhecimento.



Fonte: Adaptado de Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997, p. 80)

Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997) reconhecem que, para aplicação deste modelo, principalmente em organizações produtoras, estas devem fornecer um contexto apropriado para facilitação das atividades em grupo e para criação e acúmulo de conhecimento em nível individual. Para isto, definem cinco condições em nível organizacional que promovem a espiral do conhecimento: *intenção* (a aspiração da organização às suas metas. Se refere à visão sobre o tipo conhecimento que deve ser desenvolvido na organização); *autonomia* (todos os membros de uma organização devem agir de forma autônoma conforme as circunstâncias, ampliando a chance de introduzir oportunidades inesperadas); *flutuação ou caos criativo* (diferente da desordem total, trata-se de uma ordem cujo padrão é difícil de prever inicialmente e que estimulam a interação entre a organização e o ambiente externo. Os membros da organização enfrentam “colapsos” periódicos, que são interrupções no estado de ser habitual e confortável); *redundância* (existência de informações que transcendem as

exigências operacionais imediatas dos membros da organização e promove o compartilhamento do conhecimento tácito) e *variedade de requisitos* (a diversidade interna deve corresponder à variedade e à complexidade do ambiente, para permitir que a organização enfrente os desafios impostos pelo ambiente).

A partir destas cinco condições (*intenção; autonomia; flutuação ou caos criativo; redundância e variedade de requisitos*) estes autores apresentam um modelo ideal, que integra cinco fases do processo de criação do conhecimento organizacional e que correspondem em parte aos conceitos de conversão do conhecimento vistos anteriormente, como ilustrado no **Quadro 3**: (1) compartilhamento do conhecimento tácito; (2) criação de conceitos; (3) justificação dos conceitos; (4) construção de um arquétipo; e (5) difusão interativa do conhecimento.

Quadro 3 – Correspondência entre as cinco fases do processo de criação do conhecimento e os quatro modos de conversão do conhecimento

Fases do processo de criação do conhecimento	Descrição	Modo de conversão do conhecimento correspondente
Compartilhamento do conhecimento tácito	Exige a criação de um “campo” para interação dos indivíduos com conhecimentos tácitos. Um campo típico é uma equipe auto-organizada, na qual vários departamentos funcionais trabalham juntos para alcançar uma meta comum.	Socialização
Criação de conceitos	O modelo mental tácito compartilhado é verbalizado em palavras e frases, resultando em conceitos explícitos.	Externalização
Justificação dos conceitos	Demonstração de que os novos conceitos criados realmente valem a pena para a organização e a sociedade.	-
Construção de um arquétipo	Um conceito justificado (explícito) é transformado em algo tangível ou concreto (também explícito), como um protótipo, por exemplo.	Combinação
Difusão interativa do conhecimento	O novo conceito, que foi criado, justificado e transformado em modelo, inicia novo ciclo de criação do conhecimento. Ele pode ocorrer tanto dentro da organização quanto entre organizações.	Internalização

Fonte: adaptação de Nonaka e Takeuchi (1997, p. 95-102)

3. JUSTIFICATIVA

As informações coletadas durante a fase de pré-comercialização são, inevitavelmente, incompletas com respeito a possíveis reações adversas, devido às restrições envolvidas com os ensaios clínicos (número limitado de pacientes, diferenças entre condições aplicadas nos estudos e na prática clínica, limite de duração da pesquisa, dentre outras)⁸. Assim, ainda que os critérios de qualidade e eficácia de um medicamento sejam demonstrados antes da aprovação pelo órgão regulador, os critérios de segurança são menos exatos. A segurança não é absoluta, exigindo monitorização contínua dos medicamentos presentes no mercado.^{6, 8}

No âmbito nacional, além da evidente preocupação social, a farmacovigilância, se enquadra nos eixos condutores das diretrizes da PNCTIS (Brasil¹, 2005, p. 19), em relação à extensividade, que “[...] inclui toda pesquisa que visa ao avanço do conhecimento, seja aquela de aplicação imediata ou não. Inclui, portanto, além da produção de conhecimentos, [...] pesquisas sobre padrões de uso e relação custo/benefício [no caso da farmacovigilância pode ser entendida como relação benefício/risco] para diversos tipos de tecnologia em saúde, dentre outras [...]”.

Institucionalmente, na Fiocruz, os princípios da farmacovigilância também estão em consonância com as diretrizes firmadas no Plano Quadrienal de 2005 a 2008 (Brasil⁴⁷, 2005), pois viabiliza subsídios para “[...]a avaliação dos resultados em termos de eficácia e efetividade do setor, tanto em seus aspectos político-econômicos quanto sociais[...]”, amplia “[...]a capacidade de geração de conhecimento[...]” e intensifica a atuação da instituição com a sociedade.

Restringindo o âmbito institucional à Farmanguinhos, cabe ressaltar os aspectos legais. A farmacovigilância é citada em algumas legislações brasileiras desde 1976, sendo regulamentada mais especificamente para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, distribuídos ou comercializados no Brasil, a partir de fevereiro de 2010, conforme prazo estipulado no artigo 21 da Resolução nº 4⁷, de 10 de fevereiro de 2009. Destaca-se que os guias específicos sobre as ferramentas e sistemas necessários para o cumprimento de suas determinações, que deveriam ter sido publicados em agosto de 2009, só foram publicados dois meses depois, em outubro de 2009, reduzindo o período para adaptação das empresas.

Mais que padronizar as atividades de farmacovigilância para as indústrias, esta regulamentação e seus guias (em especial o Guia para preparação do PFV/PMR¹⁰) trouxeram para o Brasil o entendimento internacional, compartilhado por Tsintis; La Mache³⁴ (2004), de que o planejamento da farmacovigilância e a preocupação com o perfil de segurança deve ser iniciada ainda durante o desenvolvimento do medicamento.

Mesmo Farmanguinhos tendo iniciado suas atividades de farmacovigilância em 2007, elas ficaram concentradas nas notificações espontâneas, geradas após a comercialização do produto. Até então, houve pouca ou nenhuma participação das áreas envolvidas com pesquisa e desenvolvimento, que são as áreas que detém o conhecimento básico necessário para a elaboração dos PFV e PMR. Outras áreas de interesse da farmacovigilância são as áreas envolvidas com a comunicação, área de Assuntos Internacionais, medicina do trabalho e área de Gestão qualidade. As áreas de comunicação foram selecionadas pois são elas que entram em contato direto com o notificador e viabilizam, em um sentido, a captação das notificações espontâneas e, no outro sentido, a promoção do uso racional dos medicamentos. A participação da área de Assuntos Internacionais se dá quando da exportação ou importação de algum medicamento; a medicina do trabalho pode identificar riscos junto aos trabalhadores da instituição e a Gestão da Qualidade participa na identificação e investigação dos casos notificados. Assim, ressalta-se a necessidade de propor formas de sensibilização destas áreas para a farmacovigilância e a nova regulamentação brasileira

Espera-se que os dados obtidos relativos aos conhecimentos e atitudes dos profissionais de Farmanguinhos envolvidos com pesquisa, desenvolvimento, qualidade e comunicação com relação às atividades de interesse na construção do Plano de Farmacovigilância (PFV) e gerenciamento de risco de medicamentos, propiciem o conhecimento sobre as reais necessidades das áreas e, conseqüentemente, viabilize o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização. Ainda, com o planejamento antecipado, espera-se que os objetivos maiores da farmacovigilância (uso racional e seguro de medicamentos, minimização de riscos de ocorrência de eventos adversos) sejam atingidos de forma mais eficaz.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

- Propor estratégias para construção do Plano de Farmacovigilância (PFV), considerando os conhecimentos, atitudes e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos sobre a farmacovigilância e as normas a ela referentes.

4.2. Objetivos Específicos

- Descrever os conhecimentos e propostas dos profissionais de Farmanguinhos, com relação às atividades de interesse da farmacovigilância;
- Identificar as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos e seu monitoramento pós-comercialização;
- Sistematizar propostas de estratégias oriundas destes profissionais em relação à farmacovigilância e à construção do PFV dos medicamentos produzidos por Farmanguinhos.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Procedimento metodológico e local de coleta dos dados

Será realizado estudo exploratório seccional, utilizando a abordagem do CAP (conhecimentos, atitudes e práticas), junto aos gestores da “cúpula estratégica”^{**} de Farmanguinhos e profissionais das áreas envolvidas com pesquisa, qualidade e comunicação de Farmanguinhos, instituição pública de produção de medicamentos.

Para tanto, será aplicado questionário semi-estruturado aos gestores, profissionais que trabalham com pesquisa & desenvolvimento (P&D) de fármacos e medicamento e aos profissionais de áreas envolvidas com qualidade do produto e a comunicação junto ao público. A metodologia e o questionário a ser aplicado foram baseados na dissertação de mestrado de Pinheiro ⁴⁸ (2008), que utilizou a mesma abordagem CAP, porém com foco em um Hospital-Sentinela de ensino.

5.2. Critérios de Seleção

Consideram-se como critérios de inclusão: (1) um gestor de cada área da cúpula estratégica de FAR; (2) profissionais (indicados pelos gestores) envolvidos nos serviços que podem fazer alguma ação em farmacovigilância; (3) pesquisadores (mestres e doutores) envolvidos no desenvolvimento de novos medicamentos; (4) tempo de atuação na atual função tendo início em data anterior a fevereiro de 2010, quando passa a ter efeito a RDC nº 4/2009.

(1) Pela análise da estrutura de Farmanguinhos, disponibilizada em seu endereço eletrônico (www.far.fiocruz.br), e consulta à Assessoria Executiva (realizados em 2010), foram definidas as áreas da cúpula estratégica de Farmanguinhos, como se segue:

^{**} O termo “cúpula estratégica” utilizado neste trabalho deve ser entendido de acordo com a teoria das organizações de Henry Mintzberg, como o ápice estratégico. Sua função principal é a condução da organização (compreendendo definição da missão, objetivos e gerenciamento das atividades realizadas). Mais detalhes estão disponíveis em: Mintzberg H. Criando Organizações Eficazes: estruturas em cinco configurações.

- | | |
|--|--|
| 1. Diretoria | 8. Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT) |
| 2. Gabinete | 9. Coordenação da Gestão da Qualidade (CGQ) |
| 3. Assessoria Executiva | 10. Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST) |
| 4. Assessoria de Projetos Especiais | 11. Coordenação de Informação e Comunicação (CIC) |
| 5. Vice-diretoria de Gestão Institucional | 12. Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF) |
| 6. Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI) | |
| 7. Vice-diretoria de Operações e Produção (VDOP) | |

(2) Dentre as áreas da cúpula estratégicas, foram identificadas as seguintes áreas que podem fazer alguma ação em farmacovigilância:

- Gabinete por estar envolvido com a área de Assuntos Internacionais
- Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT)
- Coordenação da Gestão da Qualidade (CGQ)
- Coordenação de Informação e Comunicação (CIC)

(3) Foram identificadas as seguintes áreas envolvidas com P&D de fármacos e medicamentos:

- Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)
- Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI)

A definição dos colaboradores da CVST, VDEPI e CGQ se deu por indicação da chefia, utilizando como orientação o envolvimento com os temas selecionados (gestão de pesquisa ou desenvolvimento de medicamentos, qualidade e comunicação ao cidadão). Na VDEPI foi indicada a totalidade de pesquisadores mestres e doutores e na CGQ procurou-se indicar pelo menos um representante de cada sub-área (Assuntos Regulatórios, Garantia da Qualidade, Controle da Qualidade, Validação e Qualificação, Serviço de Atendimento ao Cidadão e Desenvolvimento de Embalagem).

Assim, a população de estudo, 108 (cento e oito) profissionais, foi constituída por amostra de conveniência. Os doze componentes da cúpula estratégica foram selecionados por serem gestores. Os demais respondentes foram indicados pelas respectivas chefias, considerando os critérios de inclusão elencados anteriormente: 1 (um) representante do Gabinete e 1 (um) da VDGT, 32 (trinta e dois) profissionais da CGQ e 2 (dois) profissionais da CIC; 12 (doze) profissionais da CVST e 48 (quarenta e oito) profissionais da VDEPI.

A partir daí, foi solicitado aos Recursos Humanos (RH) a relação do total de colaboradores por cada área da cúpula estratégica. Com esta informação é possível verificar a relação de população do estudo com o universo da pesquisa (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Relação entre total de colaboradores de Farmanguinhos e sujeitos da pesquisa. Farmanguinhos, 2011

Área	Total Farmanguinhos	Total de sujeitos da pesquisa
1. Diretoria Executiva	53	1
2. Gabinete	14	2
3. Assessoria Executiva	51	1
4. Assessoria de Projetos Especiais	1	1
5. Vice-diretoria de Gestão Institucional	136	1
6. Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI)	185	49
7. Vice-diretoria de Operações e Produção (VDOP)	279	1
8. Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT)	74	2
9. Coordenação da Gestão da Qualidade (CGQ)	114	33
10. Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)	69	13
11. Coordenação de Informação e Comunicação (CIC)	12	3
12. Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF)	9	1
13 – Outras Unidades	30	0
Total	1027	108

Fonte: adaptado de RH de Farmanguinhos (jan/2011).

Os questionários e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram distribuídos no período de novembro de 2010 a abril de 2011. Dos 108 sujeitos selecionados para participação na pesquisa, 5 (4,6%) foram desprezados: três (3) por estar fora dos critérios de inclusão (oriundos da CVST, CIC E CGQ) e dois (2) por terem saído de Farmanguinhos (ambos da VDEPI). Dos 103 restantes, apenas 16 (14,8%) não responderam ao questionário (13 da VDEPI, 2 da CGQ e 1 da CVST) e as análises foram realizadas em 87 (80,6%) questionários considerados válidos.

5.3. Fonte e técnicas de coleta de dados

O questionário semi-estruturado, baseado no instrumento desenvolvido por Pinheiro⁴⁸ (2008), é composto de 39 (trinta e nove) perguntas identificadas por letras minúsculas. Do total, 24 (vinte e quatro) são fechadas e 15 (quinze) são abertas.

O questionário (ANEXO I) foi dividido em 4 (quatro) seções, identificadas com as letras A, B, C e D, de acordo com o tipo de informação a ser obtida.

A *Seção A*, com 13 (treze) questões, foi dedicada à caracterização dos profissionais e das atividades desenvolvidas, identificando o setor de trabalho dentre as quatro áreas estabelecidas na seção anterior (5.2) e uma opção de “outros”, para a “cúpula estratégica”.

A *Seção B* enfoca o conhecimento que o pesquisado possui sobre farmacovigilância, eventos adversos e a nova regulamentação brasileira e é composta da maioria das perguntas, no total de 16 (dezesesseis).

Para análise do entendimento dos profissionais sobre Farmacovigilância (questão “v”) foi utilizada como parâmetro a definição citada no início deste trabalho, preconizada pela OMS e ratificada pela regulamentação brasileira: “[...] *atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos [...]*”. A RDC nº 4/2009 ainda deixa claro que “*efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos*”, são denominados eventos adversos (EA) no restante da regulamentação. Assim, esta definição foi dividida nas seguintes opções corretas: (2) “Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos.”; e (4) “Atividades relacionadas a reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos”.

Para a pontuação dessas respostas, a definição foi classificada em três categorias: (1) Totalmente-correta, quando o profissional fez referência a todas as características que compõem a definição; (2) Parcialmente correta, quando mencionada ao menos uma das característica; e (3) Incorreta, quando referiu alguma característica não coerente com a definição. As demais perguntas procuraram manter o padrão de escala do tipo Likert (Martins G.A e Theóphilo C.R⁴⁹) e binário (sim ou não), com duas questões abertas, para opinião sobre interface ou não do trabalho desenvolvido pelo profissional e a farmacovigilância e para opinião sobre como estimular a interação entre as áreas de Farmanguinhos.

A *Seção C* apresenta 5 (cinco) questões fechadas sobre a atitude frente a eventos adversos, se for o caso.

A *Seção D* apresenta uma solicitação de sugestão de estratégias para viabilizar a construção do Plano de Farmacovigilância para os produtos de Farmanguinhos.

Antes da aplicação definitiva do instrumento, ele foi submetido a um pré-teste.

5.4. Pré-teste

Para verificação da qualidade do questionário quanto à clareza e pertinência das perguntas, foi realizado um pré-teste. Para tanto, foi aplicada a proposta de questionário em uma amostra-piloto, tomando-se um pequeno número do universo de interesse. Os cinco profissionais que participaram do pré-teste não responderam a pesquisa final e apresentaram as seguintes sugestões.

- **Ampliação do universo de pesquisa:** a partir do Pré-teste foi considerado relevante ampliar as áreas de interesse, para o a área da Qualidade (CGQ), da medicina do trabalho (VDGT) e também do Gabinete, que lida com assuntos internacionais. Além disto, estas áreas foram incluídas na questão “h” do questionário.
- **Forma de coleta dos dados:** inicialmente foi proposto o auto-preenchimento do questionário. No entanto, após dificuldades em obter retorno do pré-teste e considerando a intensa participação do pesquisador nos principais grupos de interesse, foi decidido que a resposta do questionário seria realizada na presença do pesquisado (entrevistas), a menos que ele escolhesse responder em outro momento (questionários auto preenchidos).
- **Introdução do TCLE:** foi incluída uma introdução informando o objetivo do questionário, citando o TCLE para reforçar a necessidade de sua assinatura.
- **Limitações de respostas:** foram incluídas limitações de resposta, com o objetivo de deixar a questão mais clara e fácil de tabular, como a definição do que se queria com “Formação profissional”, na questão “c”: “graduação”; ou do que se entendia como “pós-graduação”: “especialização, mestrado ou doutorado”.
- **Especificações de unidades de tempo:** as questões sobre tempo foram padronizadas como “ano”, mas nas questões “g” e “j” foi incluída a possibilidade de informar os meses, para facilitar a resposta (a transformação em anos será realizada na tabulação).
- **Outras sugestões:** foram realizadas outras alterações para adequação de alguns textos, como o da questão “r” e “aa” para facilitar o entendimento e a solicitação de “exemplos” de estratégia na questão “mm”, que é uma questão aberta.

5.5. Análise dos dados

Os dados foram organizados e analisados em planilha Excel. Para as questões fechadas foram realizadas análises univariadas e bivariadas dos dados coletados. As questões abertas foram sistematizadas de acordo com as respostas obtidas, procurando-se formar grupos (ou focos) com as respostas repetidas. As questões que versam sobre propostas de estratégias para a farmacovigilância e o PFV, foram sistematizados à luz da espiral do Conhecimento de Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997), a exemplo de Aagaarda et al¹⁵ (2007). Apesar do tratamento numérico dado aos resultados (realizado para ter idéia dos principais entendimentos da universo pesquisado), o foco do trabalho são as opiniões de cada participante.

O **Quadro 4** (a seguir) evidencia a relação entre as propostas de estratégia solicitadas no questionário (separadas entre os focos das respostas) e as cinco fases do processo de criação do conhecimento apresentadas por Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997) no **Quadro 3** (item 2.3 desta dissertação).

Quadro 4 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.

Fases do processo de criação do conhecimento	Modo de conversão do conhecimento correspondente	Foco das sugestões apresentadas no presente estudo
Compartilhamento do conhecimento tácito	Socialização	Integração
Criação de conceitos	Externalização	Sistema informatizado e Conteúdo do PFV
Justificação dos conceitos	-	Divulgação
Construção de um arquétipo	Combinação	Planejamento/ Gestão e Investimento
Difusão interativa do conhecimento	Internalização	Planejamento / Gestão e Divulgação

Fonte: adaptação entre dados primários e modelos de Nonaka e Takeuchi (1997)

A partir da relação apresentada foi possível elaborar um resumo das principais características desta relação e um novo quadro com propostas mais específicas para a realidade de Farmanguinhos.

5.6. Considerações éticas

Todas as etapas da pesquisa foram desenvolvidas em conformidade com as exigências da Resolução nº. 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996⁵⁰, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Os dados foram coletados mediante assinatura de Termo de Compromisso (ANEXO II) da instituição de pesquisa (Farmanguinhos) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), ANEXO III, para a manifestação do sujeito da pesquisa de sua aceitação em participar, o qual lhe assegurou a preservação do anonimato, sigilo das informações e autonomia quanto a participar ou não da pesquisa.

O TCLE, elaborado em duas vias, informou explicitamente os indivíduos-alvo a respeito do objetivo da pesquisa, seu procedimento, seus prováveis benefícios/riscos, e que os dados obtidos, embora confidenciais, poderão ser utilizados em futuras pesquisas. Após sua leitura formal e esclarecimento de dúvidas, os termos foram assinados pela pesquisadora e os sujeitos pesquisados.

Antes da realização em campo, o projeto deste estudo foi submetido a exame dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (Ensp), com avaliação dos aspectos morais e éticos, da pertinência científica e da viabilidade técnica.

A coleta de dados somente se iniciou após aprovação do projeto de pesquisa em 26 de agosto de 2010 (protocolo CEP/ENSP nº 152/10).

Foi garantido o sigilo em relação às respostas individuais, mas considera-se que alguns profissionais pudessem se sentir constrangidos caso desconhecêssem alguma resposta. Também considerou-se possível desconforto em relação ao tempo despendido para responder ao questionário. Em contrapartida, espera-se definir a melhor forma para integração entre as áreas, possibilitando o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização, viabilizado pela melhor gestão dos conhecimentos adquiridos no período pré-registro.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Resultados do Questionário aplicado

Houve predomínio de respondentes femininos, na faixa etária de 35 a 44 anos, conforme apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua caracterização (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%
Gênero		
Feminino	55	63%
Masculino	32	37%
Faixa etária (anos)		
25-34	21	24%
35-44	36	41%
45-54	16	18%
55-65	12	14%
>65	2	2%

Fonte: dados primários

Em relação à formação profissional, a maioria dos entrevistados era formada em Farmácia, o que se justifica pelo foco principal da instituição (produção de medicamentos). Predominam os profissionais com 10 a 20 anos de formados, em sua maioria (82%) com pós-graduação, sendo o doutorado a mais citada (30%), seguida da especialização (29%). Não se percebe muita diferença entre o tempo de Fiocruz e de Farmanguinhos, sendo que a maioria está na instituição de 1 a 11 anos e entre 1 a 6 anos na atual função (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua formação (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%		
Formação				
Farmácia	43	49%		
Química	17	20%		
Biologia	8	9%		
Biomedicina	6	7%		
*Outros	3	3%		
Medicina	2	2%		
Administração	2	2%		
Engenharia Química	2	2%		
2º Grau	2	2%		
Engenharia	2	2%		
Tempo de formado (anos)				
0-10	27	31%		
10-20	32	37%		
20-30	10	11%		
30-40	15	17%		
40-50	2	2%		
50-60	1	1%		
Possui pós-graduação?				
SIM	71	82%		
NÃO	16	18%		
Qual pós-graduação?				
Doutorado	26	30%		
Especialização	25	29%		
Mestrado	18	21%		
**NA	16	18%		
Pós-doc	2	2%		
Tempo na instituição (anos)				
	N	%	N	%
	Fiocruz		Farmanguinhos	
<1 ou (vazio)	-	0%	-	0%
1-11	47	54%	58	67%
11-21	33	38%	27	31%
21-31	6	7%	1	1%
31-41	1	1%	1	1%
Tempo no setor atual				
1-6			55	63%
6-11			14	16%
11-16			13	15%
16-21			4	5%
21-26			1	1%
Total geral			87	100%

Fonte: dados primários. *Outros: outras formações citadas menos de 2 vezes.

** NA: total de entrevistados que não possuem pós-graduação.

Tabela 5 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com área e forma de contato (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%	N	%	N	%
Área / Função	ENTREVISTA		QUESTIONÁRIO		TOTAL	
VDEPI	15	25%	18	69%	33	38%
CGQ	26	43%	3	12%	29	33%
CVST	8	13%	3	12%	11	13%
Outros	6	10%	2	8%	8	9%
VDGT	2	3%	-	0%	2	2%
CIC	2	3%	-	0%	2	2%
Gabinete	2	3%	-	0%	2	2%
Total geral	61	100%	26	100%	87	100%

Fonte: dados primários

VDEPI: Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação; CGQ: Coordenação da Gestão da Qualidade; CVST: Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos; VDGT: Vice-diretoria de Gestão do Trabalho; CIC: Coordenação de Informação e Comunicação.

Devido ao processo de amostragem, onde foi indicada a totalidade de mestres e doutores da da Vice Diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI), pode-se verificar, na **Tabela 5**

, que a maioria dos profissionais que participaram do estudo (38%) é desta Vice diretoria. Este fato pode explicar a predominância de doutores no universo em estudo, pois é uma formação estimulada tanto na área da pesquisa quanto na área de ensino. Assim sendo, tal fato já era esperado, visto ter sido feita seleção de áreas específicas da instituição.

Como mencionado no item 5.4 desta dissertação, foram realizadas duas formas de contato (**entrevista**, onde a resposta do questionário foi realizada na presença do entrevistador e **questionário** auto preenchido). Na **Tabela 5** é possível verificar que a maioria dos pesquisados preferiu responder à pesquisa em entrevistas (61 ou 70%), enquanto 30% (26) preferiu questionários auto preenchidos. As duas principais áreas de concentração da pesquisa (VDEPI e CGQ) explicam esta diferença, pois a maioria dos profissionais da CGQ, área de atuação direta da pesquisadora, escolheu a entrevista (26 participantes ou 43% das entrevistas). Por outro lado, a maioria dos profissionais da VDEPI (18 participantes ou 69% dos questionários) optou pelo questionário auto preenchido, provavelmente por estarem lotados no Campus de Manguinhos, longe do Campus de Jacarepaguá, onde a pesquisadora atua. Esta observação confirma a tendência observada por Martins G.A e Theóphilo C.R.⁴⁹, de que “em pesquisas orientadas pela intensa participação do pesquisador com o grupo pesquisado, a aplicação de questionário [auto-preenchido] não é tão comum [...] e o

pesquisador, “na maioria das vezes, opta por alternativas que possibilitem uma maior interação com os sujeitos da pesquisa”.

Outra tendência observada quanto à forma de contato é em relação às respostas das questões abertas. Durante as entrevistas os participantes foram estimulados a responderem as questões abertas, o que não foi possível com os questionários auto preenchidos. Ainda assim, apenas 6 (seis) pesquisados (todos respondendo por questionário) não responderam à última questão (mm), que foi a principal questão aberta (a ser explorada mais à frente).

Tabela 6 – Definição de interação e forma de interação com outras áreas de Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%	N	%	N	%	N	%
	Forma de interação							
No seu trabalho, interage com outras áreas?	FORMAL E INFORMAL		FORMAL		INFORMAL		TOTAL	
Sempre	38	58%	6	46%	3	38%	47	54%
Frequentemente	21	32%	6	46%	4	50%	31	36%
Ocasionalmente	5	8%	1	8%	1	13%	7	8%
Raramente	2	3%	-	0%	-	0%	2	2%
Total geral	66	100%	13	100%	8	100%	87	100%

Fonte: dados primários

A **Tabela 6** mostra que todas as áreas pesquisadas têm interação (com maior ou menor frequência) com outras áreas de Farmanguinhos. A maioria (47 pesquisados ou 54%) alega que sempre interage com outras áreas, sendo que 38 (destes 47 pesquisados) informaram que existe uma mistura entre a interação formal (em que é feito um registro) e informal (comunicação oral).

Pela **Tabela 7** é possível verificar que as áreas de interação são muito diversas e cada área interage com muitas outras (por isto o total é bem maior que o universo amostral de 87). A principal área citada foi a Produção (24 citações, 7%), mas a maioria (77 citações, 23%) ficou classificada como “outras áreas”, pois tiveram foram citadas em menos de 1% do total de citações. A Farmacovigilância (FVG) foi citada 8 vezes (2% do total) apenas pelas áreas da Coordenação de Gestão da Qualidade (CGQ) e Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST).

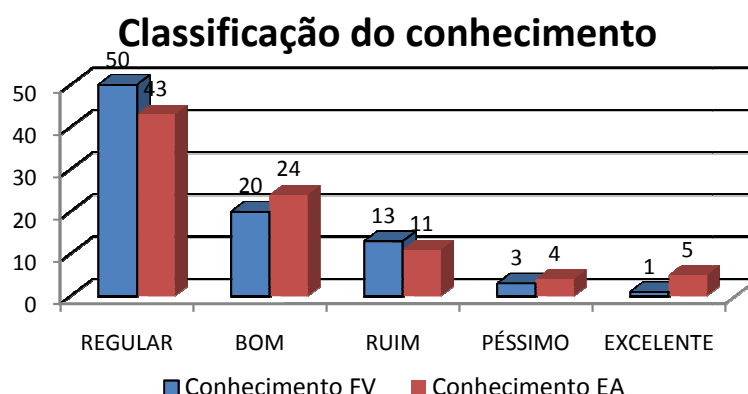
Tabela 7 – Distribuição das áreas de interação rotineiras, segundo área dos profissionais entrevistados*. Farmanguinhos, 2011.

Área de interação rotineira	Área dos profissionais entrevistados							TOTAL N	TOTAL %
	CGQ	CIC	CVST	Gabinete	Outros	VDEPI	VDGT		
Produção	22	–	1	1	–	–	–	24	7%
CQ	16	–	2	–	–	2	–	20	6%
LTF	8	–	5	–	–	5	–	18	5%
GQ	12	–	1	1	–	1	–	15	4%
CVST	2	–	3	2	1	5	–	13	4%
SAR	9	–	3	1	–	–	–	13	4%
Compras	5	–	3	1	1	2	–	12	4%
PN	–	–	–	–	2	9	–	11	3%
PMA	–	–	1	–	–	10	–	11	3%
Almoxarifado	11	–	–	–	–	–	–	11	3%
PCP	9	–	1	–	–	1	–	11	3%
CAF	5	–	2	1	1	1	–	10	3%
RH	2	2	–	–	1	4	–	9	3%
Manutenção	9	–	–	–	–	–	–	9	3%
SAC	7	–	1	–	–	–	–	8	2%
FVG	6	–	2	–	–	–	–	8	2%
Assessoria Executiva	2	–	3	1	2	–	–	8	2%
CGQ	3	–	1	–	2	1	–	7	2%
Síntese	–	–	–	–	2	5	–	7	2%
Diretoria	–	2	1	–	1	3	–	7	2%
LDVA	1	–	4	–	–	2	–	7	2%
Gestão de Projetos	2	–	2	–	–	3	–	7	2%
VDGT	2	–	1	1	–	2	–	6	2%
Farmacologia	–	–	–	–	–	6	–	6	2%
OUTRAS (citadas em menos de 1 % do total)	22	2	10	3	10	28	2	77	23%
Total geral	155	6	47	12	23	90	2	335	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado.

Na **Seção B**, foram verificados os conhecimentos sobre Farmacovigilância (FV) e Eventos Adversos (EA) a medicamento. A maioria dos pesquisadores considerou seus conhecimentos sobre estes termos como regular e bom (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 – Auto classificação do conhecimento dos pesquisados sobre farmacovigilância e eventos adversos (n = 87). Farmanguinhos, 2011.



Fonte: dados primários

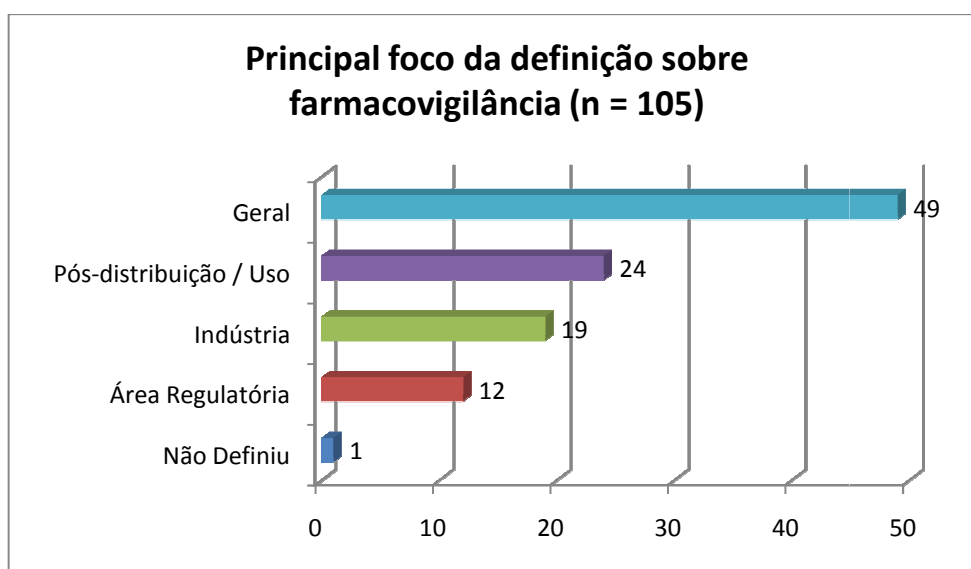
Tabela 8 – Sistematização das definições sobre farmacovigilância, segundo auto classificação do conhecimento*. Farmanguinhos, 2011.

Principal foco / Definição Farmacovigilância (FV)	Auto -classificação do conhecimento					Total geral
	REGULAR	BOM	RUIM	PÉSSIMO	EXCELENTE	
1. Geral	33	10	4	1	1	49
1.1. Monitoramento de EA a medicamentos no mercado	20	4	2	-	-	26
1.2. Verificação de eficácia e segurança / Gerenciamento de risco	6	2	1	-	-	9
1.3. Promoção do Uso Racional de Medicamentos (URM)	5	-	1	-	1	7
1.4. Vigilância de medicamentos para detecção, avaliação, compreensão e prevenção de EA	2	2	-	-	-	4
1.5. Vigilância sobre o medicamento	-	1	-	1	-	2
1.6. Consequência de Erros de Medicação	-	1	-	-	-	1
2. Pós-distribuição / Uso	13	5	5	1	-	24
2.1. Observatório do produto no mercado	6	2	4	1	-	13
2.2. Identificação de EA não descritos	5	1	1	-	-	7
2.3. Fase IV da etapa clínica	2	2	-	-	-	4
3. Indústria	9	5	4	1	-	19
3.1. Monitoramento do medicamento desde a fabricação até o uso	3	-	3	1	-	7
3.2. Acompanhamento pós-mercado para verificar Qualidade do produto	1	4	-	-	-	5
3.3. Área de atuação sobre EA	3	1	-	-	-	4
3.4. Pesquisa de mercado para melhoria contínua da indústria	1	-	1	-	-	2
3.5. Avaliação da qualidade da indústria farmacêutica	1	-	-	-	-	1
4. Referência à autoridade reguladora	7	2	3	-	-	12
4.1. Responsabilidade da FV é das Agências Reguladoras / Centros de FV	5	1	1	-	-	7
4.2. Fiscalização para garantir qualidade do produto	2	-	-	-	-	2
4.3. Notificar EA à Anvisa	-	1	1	-	-	2
4.4. Questões de Assuntos Regulatórios	-	-	1	-	-	1
5. Não Definiu	-	-	1	-	-	1
5.1. NA	-	-	1	-	-	1
Total geral	62	22	17	3	1	105

Fonte: dados primários *Houve mais do que uma resposta por entrevistado.

Após a classificação mostrada no **Gráfico 1**, foi solicitado aos participantes que estabelecessem breve definição do que entendem por Farmacovigilância e por Evento Adverso a medicamento. As respostas foram sistematizadas em padronizações que agrupavam aquelas definições com significados semelhantes. Em seguida, estas definições foram subdivididas em grupos com diferentes focos (chamados focos principais), para facilitar o entendimento, conforme **Gráfico 2** e **Tabela 8**. Esta sistematização e agrupamento consideraram a interpretação do entrevistador sobre cada resposta e pode variar de autor para autor. O número de definições foi maior do que a de participantes na pesquisa, pois muitas vezes apresentaram mais de um termo de definição na mesma resposta.

Gráfico 2 – Sistematização da definição de Farmacovigilância (n = 87). Farmanguinhos, 2011.



Fonte: dados primários

O **Gráfico 2** mostra que o principal foco de definição escolhida foram definições mais gerais. Foi possível perceber, durante a tabulação, que as definições eram muito influenciadas pela área de atuação do profissional entrevistado.

A **Tabela 8** mostra a relação entre a auto classificação do conhecimento em Farmacovigilância (FV) e a sistematização da definição dada. Foram apresentadas 105 definições. Pode-se considerar que as definições com o foco “Geral” são as mais próximas da definição citada no início deste trabalho, preconizada pela OMS e ratificada pela regulamentação brasileira: “[...] *atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos* [...]”.

Desta forma, como observado na **Tabela 8**, não foi verificada relação direta entre a auto classificação do conhecimento e a definição dada. Cabe, no entanto, ressaltar as implicações de algumas definições apresentadas, como se segue.

Dez (10) definições desta tabela destacaram a qualidade do produto ou da indústria como objetivo da Farmacovigilância. Estas definições têm o foco principal na indústria (definições 3.2, 3.4, 3.5 e 4.2 da **Tabela 8**) e na autoridade reguladora (definição 4.2). Apesar da qualidade do produto realmente ser um dos focos de atenção da Farmacovigilância, como explícito no Artigo 2º, item II do parágrafo 2º, da RDC nº 4/2009⁷, esta atenção existe após uma ocorrência médica desfavorável e não simplesmente pela qualidade do produto. Entende-se que se não há comprometimento do paciente, a qualidade do produto após a comercialização é foco de outras áreas da indústria como o SAC, a Garantia da Qualidade e o Controle de Qualidade. A farmacovigilância seria envolvida apenas quando ocorresse um evento adverso devido ao desvio da qualidade.

Ainda em relação à **Tabela 8**, quatro (4) definições (definições 2.2, 4.1, 4.3, e 4.4), com dezessete (17) citações podem ser consideradas definições estreitas, pois restringem o campo de atuação da Farmacovigilância. A definição 2.2 desta tabela aparece em 7 citações. Ainda que faça parte do escopo da Farmacovigilância, também é importante identificar aumento de frequência de EA, principalmente graves. Este conceito pode reduzir as notificações de eventos graves descritos, dificultando as ações no sentido de minimização do risco.

As outras citações consideradas “estreitas” têm como foco principal a área regulatória e caracterizam bem que os participantes do estudo vêm a Farmacovigilância como uma atividade de saúde pública e regulação e não da indústria farmacêutica, esquecendo-se que a segurança dos medicamentos é uma responsabilidade primordial da indústria (OMS⁶).

Tabela 9 – Sistematização das definições sobre Evento Adverso. Farmanguinhos, 2011.

Padronização da Definição Evento Adverso (EA)	Classificação do conhecimento					Total geral
	REGULAR	BOM	RUIM	EXCELENTE	PÉSSIMO	
1. Eventos não descritos / não esperados	15	9	4	2	-	30
2. Efeitos indesejáveis com o uso de medicamentos	12	6	3	1	1	23
3. Todo evento diferente da indicação	7	4	1	-	-	12
4. Efeitos do uso de medicamentos que podem causar danos aos pacientes	4	4	1	-	-	9
5. Eventos com o uso de medicamentos, mas sem necessidade de relação causal	3	2	1	-	-	6
6. Problemas relacionados à qualidade do medicamento	3	-	1	-	-	4
7. Não definiu	1	-	-	-	3	4
8. Reações pelo uso de medicamentos	-	1	-	1	-	2
9. Efeito colateral / Reação Adversa a Medicamento	-	-	2	-	-	2
10. Dano ao indivíduo	2	-	-	-	-	2
11. Eventos sem relação causal com o medicamento	-	-	-	1	-	1
12. Efeito por erro de medicação	1	-	-	-	-	1
13. Falta de eficácia	-	-	1	-	-	1
Total geral	48	26	14	5	4	97

Fonte: dados primários

A **Tabela 9** mostra a relação entre a auto classificação do conhecimento sobre Eventos Adversos (EA) e a sistematização da definição dada. Foram apresentadas 97 definições. A maioria das definições desta tabela podem ser entendidas como as mais próximas à usada neste trabalho (Quadro 1): “*qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento*”.

Assim como para as definições de Farmacovigilância, para eventos adversos também não foi verificada relação direta entre a auto classificação do conhecimento e a definição dada. Também cabe, no entanto, ressaltar as implicações de algumas definições apresentadas.

Mais uma vez foi apresentada definição (definição 6 da **Tabela 9**) com foco na qualidade do medicamento que teve 4 citações pelos pesquisados. Como dito para a definição de Farmacovigilância, a falta de qualidade do produto realmente pode gerar um evento adverso, mas não pode ser restringido a esta causa. Uma curiosidade verificada é que nenhuma das 4 citações foi realizada por profissionais da Qualidade (CGQ), que poderiam ser considerados “tendenciosos”.

Outras definições a serem destacadas são as de número 1, 11, 12 e 13 da **Tabela 9** e que totalizam 33 citações. Elas representam quase um terço das citações e podem ser consideradas definições muito estreitas, pois restringem a definição de eventos adversos. A definição de “*Eventos não descritos / não esperados*” (definição 1) aparece na maioria dos destaques (30 citações). Vale lembrar que nem tudo o que não é descrito ou esperado será adverso. Além disto, espera-se que na etapa de Farmacovigilância a grande maioria dos eventos já seja descrita e, portanto, os desconhecidos são apenas parte do escopo de atuação. As outras 3 citações destacadas (11 a 13) restringem o escopo à falta de eficácia ou ao erro de medicação. Estes conceitos também podem reduzir as notificações de eventos graves descritos, dificultando as ações no sentido de minimização do risco.

Tabela 10 – Relevância e conhecimento da existência da Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.

Variável	Sabe se tem FV em Farmanguinhos					
	Relevante FV em Farmanguinhos?	SIM	%	NÃO	%	Total N
Extremamente importante	53	87%	13	50%	66	76%
Muito importante	8	13%	8	31%	16	18%
Indiferente	--	0%	3	12%	3	3%
Pouco importante	--	0%	2	8%	2	2%
Total geral	61	100%	26	100%	87	100%

Fonte: dados primários

Tabela 11 – Relação entre o setor de trabalho e o conhecimento sobre a existência de Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.

Variáveis	Conhece a FVG de FAR?		
	SIM	NÃO	Total geral
VDEPI	13	20	33
CGQ	27	2	29
CVST	9	2	11
Outros	6	2	8
VDGT	2	-	2
CIC	2	-	2
Gabinete	2	-	2
Total geral	61	26	87

Fonte: dados primários

A maioria dos participantes do estudo (66 ou 76%) considerou “Extremamente importante” existir Farmacovigilância em Farmanguinhos, apesar de 13 deles desconhecerem a existência desta área (**Tabela 10**). Um total de 26 participantes (30% do total) desconhecia a existência da área em Farmanguinhos, o que pode ser entendido pela área de atuação, como explicitado na **Tabela 11**. Nesta tabela é possível verificar que pelo menos 20 dos 26 participantes do estudo que não sabiam da existência da Farmacovigilância em

Farmanguinhos são lotados na VDEPI. Isto pode ser relevante para este conhecimento, já que a maioria destes profissionais está lotada no Campus de Manguinhos, longe do Campus de Jacarepaguá, onde a área de Farmacovigilância existe fisicamente.

Tabela 12 – Sistematização de como a Farmacovigilância poderia beneficiar Farmanguinhos*. Farmanguinhos, 2011.

Como a FV beneficiaria Farmanguinhos	N	%
1. Garantir / melhorar qualidade dos produtos	21	15%
2. Melhorar imagem/credibilidade da instituição	20	14%
3. Gerar informações /conhecimentos	16	11%
4. Identificar / evitar problemas (riscos)	15	11%
5. Garantir uso de produtos seguros e eficazes	14	10%
6. Melhorar processo produtivo / desenvolvimento	12	8%
7. Atendimento adequado ao público/paciente	8	6%
8. Cumprir a missão	7	5%
9. Ser Centro de Referência / Diferenciado no mercado	5	4%
10. Atender preceitos do SUS / cumprir exigências da Vigilância Sanitária	5	4%
11. Cumprir legislação	4	3%
12. Confiabilidade nos produtos	4	3%
13. Não considera que a FV beneficie a instituição	3	2%
14. Viabilizar inovação	2	1%
15. Evita gastos desnecessários (minimiza danos)	2	1%
16. Melhoria contínua	2	1%
17. Não respondeu	2	1%
Total geral	142	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

No que diz respeito ao benefício da existência da Farmacovigilância em Farmanguinhos para a instituição (além dos cidadãos), as respostas sistematizadas na **Tabela 12** mostram que a garantia ou melhoria da qualidade dos produtos (21, 15%) e da imagem da instituição (20, 14%) foram os principais argumentos de como a farmacovigilância pode beneficiar a instituição. Percebe-se, novamente, a forte influência da idéia de que a farmacovigilância está ligada à qualidade de produtos. É interessante que grande maioria das opiniões é de que a imagem da instituição seria melhorada com a Farmacovigilância. Isto mostra que apontar os problemas relacionados a produtos é visto como algo benéfico, pois gera oportunidade de melhoria.

Uma opinião a ser destacada (resposta 9 na **Tabela 12**), que foi apresentada 5 vezes (4%) é a de que a Farmacovigilância contribui com a diferenciação da instituição no mercado e pode fazer com que seja um “Centro de Referência”. Esta opinião foi formada em um contexto em que, apesar de Regulamentada pela RDC nº 4/2009⁷, a Farmacovigilância ainda está em fase

de implantação e adaptação em várias indústrias, principalmente nos laboratórios Oficiais. Ressalta-se que a simples presença da Farmacovigilância não seria capaz de atingir estes resultados, pois dependeria da atuação sinérgica e troca de informações entre várias áreas, a fim de que esta atividade realmente seja implantada em sua plenitude.

A **Tabela 12** mostra, ainda, que 3 participantes não consideram a Farmacovigilância como benefício para Farmanguinhos e 2 não responderam (respostas 13 e 17, respectivamente na **Tabela 12**). Este valor representa apenas 6% do universo da amostra (87). O número de opiniões sistematizadas na **Tabela 12** é maior que o universo amostral, pois cada participante era livre para apresentar quantas opiniões quisesse.

Tabela 13 – Classificação da definição considerada correta de acordo com RDC nº 4/2009 (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Classificação	Seleção das opções (1 a 5) do questionário, sendo as opções 2 e 4 consideradas corretas*.					Total geral
	2; 4 (apenas)	2; 4 (e outras)	2 ou 4 presente	2 e 4 ausente	.	
Correta	47	15	-	-	-	62
Parcialmente correta	-	-	23	-	-	23
Incorreta	-	-	-	1	-	1
Não definiu	-	-	-	-	1	1
Total geral	47	15	23	1	1	87

Fonte: dados primários.

* foram consideradas corretas a seleção das opções 2 (*Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos*) e 4 (*Atividades relacionadas a reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos*)

Depois de solicitar uma definição “livre” sobre Farmacovigilância (ver **Tabela 8**), foi incluída uma questão com o objetivo de harmonizar o conceito de acordo com a definição da RDC nº 4/2009 para ser avaliada conforme descrito no item 5.3 desta dissertação e apresentado na **Tabela 13**.

Apesar do pré-teste aplicado, apenas durante as entrevistas percebeu-se que as opções inicialmente consideradas como erradas (1 e 3) apresentavam um fator que poderia influenciar a resposta, como de fato influenciou. A presença das palavras “apenas” (opção 1) e “unicamente” (opção 3) foram consideradas “pegadinhas” (o pesquisado presumia que não era a resposta correta, pois eram opções muito excludentes), evitando que muitos

entrevistados a selecionassem. Outros pesquisados, ao contrário, não perceberam esta particularidade e selecionaram estas opções como corretas, já que as definições apresentadas estão contidas no conceito oficial, apesar de não serem exclusivas.

Independentemente da indução ou não da resposta, como pode ser verificado na **Tabela 13**, a maior parte (62) do universo amostral selecionou as opções 2 e 4, consideradas corretas, ou pelo menos uma delas estava presente na seleção (23). Assim, acredita-se que o objetivo de harmonização foi atingido e possibilitou que as sugestões que foram solicitadas posteriormente tivessem como base um mínimo de padronização do conceito de Farmacovigilância.

Tabela 14 – Áreas de atuação frente aos EA*. Farmanguinhos, 2011.

Quais áreas de atuação em EA?	N	%
SAC – Serviço de Atendimento ao Cidadão	40	18%
FVG - Farmacovigilância	40	18%
PC – Pesquisa Clínica	26	12%
CQ – Controle da Qualidade	23	11%
Não identifica áreas que atuam frente a EA	17	8%
GQ – Garantia da Qualidade	11	5%
SAR – Serviço de Assuntos Regulatórios	9	4%
LTF – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica	7	3%
Produção	5	2%
CGQ – Coordenação de Gestão da Qualidade	5	2%
LAB. Farmacologia	5	2%
Medicina do trabalho	5	2%
CVST – Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos	3	1%
CAF – Coordenação de Assistência Farmacêutica	3	1%
CIC – Coordenação de Informação e Comunicação	3	1%
Pesquisa básica	3	1%
Direção	3	1%
Outros	9	4%
Total geral	217	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

O questionário apresentou questões a fim de verificar a percepção do universo amostral sobre a responsabilidade das áreas de Farmanguinhos quanto aos Eventos Adversos (EA). Os resultados podem ser verificados na **Tabela 14**. O número obtido (217) é maior que o universo amostral (87), pois mais de uma área de interação foi citada por cada participante. Ainda assim, o número de participantes que não identificaram áreas de atuação frente à

ocorrência de EA, pode ser considerado elevado, já que é exatamente o que está na tabela, 17 participantes ou 19,5% do total dos 87 respondentes.

Dentre as áreas mais citadas estão o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) e a própria Farmacovigilância (FVG), com 40 citações cada uma. Elas são seguidas de áreas como a Pesquisa Clínica (PC), com 26 citações (12%) e Controle da Qualidade (CQ), com 23 citações (11%).

Durante as entrevistas foi possível perceber que a indicação das áreas era muito influenciada pela área de atuação do entrevistado e também do campus de atuação (Jacarepaguá ou Manguinhos). Ainda durante a entrevista, alguns participantes apontaram que acreditavam que sua área deveria ter atuação frente aos EA, mas que esta ainda não é uma realidade em Farmanguinhos.

Tabela 15 – Identificação de interface do próprio trabalho com a Farmacovigilância e motivo*. Farmanguinhos, 2011.

Identifica interface com FV? PQ?	N	%
SIM	57	65%
Identifica interface com FV	57	65%
NÃO, NA ou Não sei opinar	31	35%
Pesquisa básica, longe do mercado	12	14%
Acredita que deveria haver mais diálogo com FV	4	5%
Não percebe interface (até o momento)	3	3%
Atividade muito geral, de gestão	3	3%
Não apresentou justificativa	2	2%
Área não relacionada à produção	2	2%
Atualmente não, pois é pesquisa básica	2	2%
Falta de conhecimento sobre FV	2	2%
Farmanguinhos não produz fitomedicamentos	1	1%
Total geral	88	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

A **Tabela 15** mostra a identificação de interface entre a Farmacovigilância e a área de atuação do participante do estudo. A maioria (57) percebe esta interface. É interessante comparar esta resposta com a da **Tabela 7**, onde a Farmacovigilância (FVG) aparece com apenas 8 das 335 citações de interações rotineiras. Isto demonstra que, apesar de não interagir rotineiramente com as áreas, a necessidade de interface está clara para a maior parte do universo amostral.

Outro destaque na **Tabela 15** é que, apesar da maioria perceber a interface, outra grande parte apontou que não reconhece esta interface com a Farmacovigilância ou que não saberia opinar. Como um dos participantes apontou dois motivos para não haver interface, considera-se que 30 participantes não verificam interface, apontando 31 motivos (e resultando em um total de 88 motivos).

O principal motivo alegado para não haver interface com a Farmacovigilância foi o fato de o profissional trabalhar com pesquisa básica (12) e que esta pesquisa está muito longe do mercado, onde a Farmacovigilância atua. É importante ressaltar que a necessidade de maior diálogo com a Farmacovigilância foi o segundo motivo mais alegado para não haver interface. Esta alegação, em geral, foi dada por participantes que percebem que poderia existir uma contribuição mútua, mesmo de áreas da pesquisa básica, mas que em Farmanguinhos o diálogo não acontece.

Tabela 16 – Relevância atribuída à interação entre áreas voltadas à EA. Farmanguinhos, 2011.

Relevância da interação entre áreas voltadas à EA	N	%
Extremamente importante	59	68%
Muito importante	23	26%
Indiferente	3	3%
Não definiu	2	2%
Total geral	87	100%

Fonte: dados primários

Como se esperava, a maioria (59, 68%) dos participantes do estudo apontou como “Extremamente importante” a interação entre as áreas voltadas à EA e, portanto, entre as áreas de interface com a Farmacovigilância (**Tabela 16**).

Tabela 17 – Frequência de interação e forma de interação com a Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.

Frequência de Interação	Forma de interação									
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	FORMAL		FORMAL E INFORMAL		INFORMAL		NÃO SE APLICA		TOTAL	
Nunca	-	0%	1	5%	-	0%	36	100%	37	43%
Ocasionalmente	10	63%	13	59%	7	54%	-	0%	30	34%
Raramente	1	6%	2	9%	6	46%	-	0%	9	10%
Frequentemente	3	19%	3	14%	-	0%	-	0%	6	7%
Sempre	2	13%	3	14%	-	0%	-	0%	5	6%
Total geral	16	100%	22	100%	13	100%	36	100%	87	100%

Fonte: dados primários

Como já comentado e demonstrado na comparação entre as **Tabela 7** e **Tabela 15**, ainda que a maioria do universo amostral identifique interface com a Farmacovigilância, quando perguntado se há interação com a Farmacovigilância a maioria (37, 43%) não identifica esta interação ou identifica interações apenas ocasionalmente (**Tabela 17**). Apenas 5 participantes identificaram interação rotineira (sempre) com a Farmacovigilância (5 ou 6%).

Tabela 18 – Definição de início do planejamento das atividades de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%
Quando inicia planejamento da FV		
Antes lançamento	74	85%
Ao mesmo tempo	3	3%
Após lançamento	3	3%
Outro	7	8%
Total geral	87	100%

Fonte: dados primários

Ao focar nas atividades de farmacovigilância, ainda que não haja reflexo nas respostas da **Tabela 8**, onde 24 das 105 definições apresentadas focavam a pós-distribuição, a **Tabela 18** mostra que a maioria dos participantes do estudo considera que a Farmacovigilância se inicia antes do lançamento do produto no mercado.

Esta opinião dos participantes do estudo é ratificada, como já citado anteriormente, por Tsintis e La Mache³⁴ (2004), para os quais o planejamento deve ser iniciado ainda durante o desenvolvimento do produto, desde os estudos não-clínicos em animais, *in vitro* e ensaios clínicos em humanos, pois são nestas etapas que são estabelecidas as informações sobre o perfil de segurança de um medicamento.

Como “Outro”, citado por sete (7) participantes na **Tabela 18**, entende-se: “antes ou a partir do registro” (2 citações), “Antes da liberação da Anvisa” (1 citação), “Não muito antes do lançamento” (1 citação) e “Durante o desenvolvimento do medicamento” (3 citações).

Tabela 19 – Classificação do conhecimento sobre a Regulamentação brasileira de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.

Conhecimento sobre Regulamentação de FV	N	%
SIM	59	68%
Bom	9	10%
Péssimo	5	6%
Regular	26	30%
Ruim	18	21%
Não definiu	1	1%
NÃO	28	32%
NA	28	32%
Total geral	87	100%

Fonte: dados primários

Ainda sobre as atividades de farmacovigilância, na **Tabela 19** percebe-se que a maioria (59, 68%) relata conhecer a existência sobre uma regulamentação brasileira de Farmacovigilância, mas alega que estes conhecimentos são apenas “Regulares” (26 ou 30%).

Com o objetivo de “Identificar as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos e seu monitoramento pós-comercialização”, foi incluída a **Seção C** no questionário utilizado.

Tabela 20 – Identificação de Eventos Adversos e Definição de registro. Farmanguinhos, 2011.

Identifica EA?	Se sim, faz registro?			Total geral
	SIM	NÃO	NA ou Não sei opinar	
Sim	37	12	-	49
Não	-	-	38	38
Total geral	37	12	38	87

Fonte: dados primários

A **Tabela 20** mostra que a maioria (49) dos participantes costuma identificar a ocorrência ou possibilidade de ocorrência de Eventos Adversos (EA) no seu processo de trabalho. No entanto, dos 49 que relatam identificar EA, 12 alegam que não é realizado registro desta identificação.

Tabela 21 – Forma de registro de eventos adversos. Farmanguinhos, 2011.

Forma de registro	N
Não registra ou NA	50
Documento	18
Sistema eletrônico.	9
Outro	7
Verbal	3
Total geral	87

Fonte: dados primários

A **Tabela 21** mostra que, dos 37 restantes que alegam realizar o registro, um documento estabelecido para este fim (como um relatório ou laudo) é a principal forma de registro (citado por 18 participantes). Como “outras” formas de registro, foram referidos relatórios específicos, teses ou a associação entre o registro em sistema eletrônico e um documento estabelecido para este fim.

Tabela 22 – Quantidade de identificações de Eventos Adversos. Farmanguinhos, 2011.

Quantas vezes identificou EA?			Já notificou?			
	N	%	N	%	N	%
	NÃO		SIM		TOTAL	
Não identificou entre 2 a 5	69	100%	--	0%	69	79%
1 ou menos	--	0%	8	44%	8	9%
mais de 10	--	0%	5	28%	5	6%
Total geral	69	100%	18	100%	87	100%

Fonte: dados primários

Em relação aos produtos de Farmanguinhos, foi perguntado se o participante, independentemente de sua área de atuação, já tinha identificado algum EA aos produtos da instituição. A **Tabela 22** mostra que a maioria (69, 79%) nunca identificou EA aos produtos de Farmanguinhos. Dentre os 18 que alegam já ter identificado EA, 8 identificaram apenas de 2 a 5 eventos. Apenas 5 participantes já identificaram mais de 10 EA.

Foi interessante o relato de alguns participantes de que perceberam os EA em seu próprio ambiente de trabalho, durante as etapas de produção. Ainda que muitas vezes nestas etapas os produtos ainda não foram comercializados, percebeu-se a necessidade de, posteriormente,

aprofundar a discussão sobre a interface entre a Farmacovigilância e a Área de Saúde do Trabalhador, no sentido de registrar estas ocorrências e minimizar os riscos envolvidos.

Apesar de não fazer parte do escopo do trabalho, como o número de participantes que nunca identificou EA aos produtos de Farmanguinhos foi muito alto (79%), durante as entrevistas foi perguntado o motivo para esta resposta. O principal motivo alegado, pela percepção da pesquisadora, é que a maioria nunca utilizou e nem conhece quem utilize os produtos de Farmanguinhos. Esta observação pode causar certa estranheza, mas pode ser entendida ao se observar-se o portfólio da instituição. Este portfólio tem o grande foco em medicamentos Antirretrovirais (ARV) e em doenças negligenciadas de áreas endêmicas.

O questionário foi finalizado com a **Seção D**, que solicita propostas para o gerenciamento de risco pós-comercialização.

Tabela 23 – Sugestões de formas de estímulo à interação entre as áreas e estratégias para elaboração do PFV*. Farmanguinhos, 2011.

Padronização das sugestões	N	%
Planejamento / Gestão	113	33%
FV deve ser envolvida com equipe de gestão de novos produtos, desenvolvimento e Pesquisa Clínica (antecipar participação da FV)	28	8%
Elaborar plano de ação (com objetivos, metas, indicadores, responsabilidades etc)	17	5%
Apoio da Diretoria / Gestão da área	14	4%
Elaborar POP de lançamento / desenvolvimento	8	2%
Aumentar equipe de FV	7	2%
Maior proximidade com SAR (Assuntos regulatórios)	6	2%
Gestão mais integrada, com maior envolvimento de todos	4	1%
Criar área/setor para elaborar o PFV	4	1%
Inserir a pesquisa básica no desenvolvimento tecnológico, estimulando o planejamento em FV	3	1%
Publicar Portaria interna sobre Plano de Farmacovigilância	3	1%
Mudança de cultura	2	1%
Gerenciamento de Projetos / Gestão por processo	2	1%
Proximidade com SAC	2	1%
Definir organograma da instituição	2	1%
Avaliação / Cobrança de resultados	2	1%
Estimular participação de todos (ex: concursos com premiações para novas idéias)	2	1%
Definir área para estimular integração	1	0%
Renovação de toda a equipe	1	0%
Identificação das áreas envolvidas	1	0%
Atualizar modelo de gestão, que está ultrapassado	1	0%
Reuniões com áreas envolvidas	1	0%
Benchmarking com outros laboratórios (públicos ou privados)	1	0%
Áreas envolvidas com EA devem estar sob mesma gestão	1	0%

Padronização das sugestões	N	%
Divulgação	94	27%
Difusão de informações sobre FV	47	14%
Palestras, Workshops ou dinâmicas com áreas envolvidas	13	4%
Treinamentos em FV e POP da área	9	3%
Melhorar divulgação interna sobre novos produtos (patologias em que atuam e principais dados técnicos)	8	2%
Melhorar conhecimento sobre responsabilidades de cada área	8	2%
Sensibilização da direção e pares estratégicos	3	1%
Mostrar impacto da não adequação à gestão adequada	2	1%
Melhorar comunicação interna (internet, intranet, e-mail, etc)	2	1%
A intranet deve focar nos trabalhos internos (necessidades e sucessos)	1	0%
Cartilha de FV	1	0%
Integração	71	21%
Formar equipe multidisciplinar (incluindo FV) que se reuniria periodicamente	22	6%
Reuniões com áreas envolvidas	21	6%
Intercâmbio com representantes externos (ex: MS, Vigilância Sanitária, especialistas da Fiocruz, laboratórios Oficiais, organismos internacionais, etc)	9	3%
Grupo de estudos, com reuniões periódicas	9	3%
Maior interação entre FV e Diretoria	4	1%
Diminuir hierarquia (envolver quem atua diretamente e não apenas os gestores)	4	1%
Integrar os campi Manguinhos e Jacarepaguá-CTM	2	1%
Conteúdo do PVF	29	8%
Estatísticas de EA notificados / análise de risco	14	4%
Estimular a notificação	4	1%
Conhecer produtos a serem registrados/lançados	3	1%
Estudo de acompanhamento do produto no mercado	2	1%
Conhecer plano de distribuição	2	1%
Manter-se atualizado	1	0%
Novos estudos	1	0%
Classificação de risco de cada EA	1	0%
Cartilha de FV	1	0%
SI	21	6%
Manter atualização e uniformização dos dados e ações	9	3%
Canal de comunicação com FV	7	2%
Obter sistema eficiente de controle de produção, com relatórios flexíveis.	3	1%
Rede de informações que envolva todos os níveis hierárquicos	1	0%
Conhecer bancos de dados para pesquisa disponíveis para a Fiocruz	1	0%
NA	15	4%
Não apresentou sugestão	14	4%
Acha que não deve ter FVG	1	0%
Investimento	3	1%
Planejamento (e disponibilização) orçamentário e executivo para o PFV	2	1%
Investir mais nos recursos existentes	1	0%
Total geral	346	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

A **Tabela 23** é resultado da sistematização, após análise e percepção pessoal, de duas questões (dd e mm do questionário), com o objetivo de *sistematizar as propostas oriundas dos profissionais participantes do estudo em relação à farmacovigilância e à construção do PFV dos medicamentos produzidos por Farmanguinhos*. Esta junção das questões foi considerada relevante ao se perceber, durante a tabulação dos dados, que as respostas entre elas tinham muitos pontos em comuns.

Assim, a **Tabela 23** mostra 346 sugestões de formas de estímulo à interação entre áreas e também estratégias para elaboração do Plano de Farmacovigilância (PFV). As respostas foram sub-divididas em 6 grandes focos de atuação: (1) Planejamento e Gestão, com 113 sugestões, ou 33%; (2) Divulgação, com 94 sugestões ou 27%; (3) Integração, com 71 sugestões, ou 21%; (4) Conteúdo do PFV, com 29 sugestões, ou 8%; (5) Sistema Informatizado (SI), com 21 sugestões ou 6% e (6) Investimento, com 3 sugestões, ou 1%. Alguns pesquisadores (15 ou 4%) não apresentaram sugestões ou consideraram que a Farmacovigilância não ser uma atividade de Farmanguinhos.

Dentre as sugestões com foco em “*planejamento e gestão*”, a sugestão citada 28 vezes (8 % das 346) é de que a Farmacovigilância deve ser envolvida com a equipe que participa do desenvolvimento de produtos, antecipando a participação da Farmacovigilância. Elaborar Planos de ação claros, com informações bem definidas, foi citada 17 vezes, seguida da sugestão de que há necessidade de apoio formal da Diretoria e da Gestão das áreas envolvidas (14 citações).

A necessidade de “*divulgação*” das informações sobre Farmacovigilância foi citada em 47 (14 % do total) das 94 sugestões deste foco. As demais sugestões citadas são variações do mesmo tema, mostrando que o trabalho de Farmacovigilância realizado até o momento não foi suficiente para o reconhecimento pelos participantes do estudo.

As sugestões com foco em “*Integração*” foram sugeridas pela questão dd do questionário. Mesmo com este direcionamento, este foco ficou apenas em 3º lugar, com 71 (21 % do total) das sugestões. Elas sugerem a necessidade de formação de equipe multidisciplinar (22 sugestões ou 6% do total) e reuniões com áreas envolvidas (21 sugestões ou 6% do total) com o desenvolvimento e lançamento de produtos (foco principal dos PFV). A sugestão de “Intercâmbio com representantes externos (ex: MS, Vigilância Sanitária, especialistas da Fiocruz, laboratórios Oficiais, organismos internacionais, etc)” foi citada 9 vezes (3% do

total). A necessidade de participação da Diretoria também foi lembrada em 4 sugestões deste foco.

Outro foco foi sobre o *conteúdo do próprio PFV*, ou seja, estratégias que deverão ser incluídas no PFV, como análise de risco e estímulo à notificação. Ainda que não fosse o objetivo do trabalho obter este tipo de sugestão, algumas podem ser consideradas muito boas e relevantes para estudos futuros, como uma padronização na forma de análise de risco.

Os demais focos foram sobre a necessidade de um *Sistema Informatizado (SI)* para manter a atualização e padronização dos dados (9 citações, 3% do total) e a necessidade de *Investimento em Farmacovigilância*, no sentido de que esta atividade deva ser incluída nos Planejamentos orçamentários da Instituição.

6.2. Sistematização das propostas de estratégias para a farmacovigilância e o PFV

A partir das respostas obtidas no item 6.1 foi possível conhecer a opinião e sugestões dos profissionais pesquisados em relação à Farmacovigilância e Eventos Adversos. Este conhecimento é importante para orientar as atividades de farmacovigilância na instituição e viabilizar ações mais direcionadas ao público específico. Assim, será possível, por exemplo, minimizar algumas distorções verificadas nos conceitos apresentados tanto para a farmacovigilância como para eventos adversos, além de facilitar a argumentação para a necessidade de maior proximidade com as diversas áreas pesquisadas.

Para sistematização das propostas de estratégias, após apresentação das teorias e modelos envolvidos na criação e conversão do conhecimento (item 2.3), as sugestões dispostas na **Tabela 23** foram consideradas como ferramentas a serem utilizadas para atingir cada uma das cinco fases do processo de criação do conhecimento apresentadas por Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997), no **Quadro 3** (item 2.3). A relação entre estas cinco fases, os quatro modos de conversão deste conhecimento e os focos das sugestões obtidas no presente estudo foi apresentada no **Quadro 4** do item 5.5 (Análise dos dados).

A partir da relação apresentada foi possível elaborar o resumo a seguir, que define quais as estratégias mais adequadas para cada etapa necessária à conversão do conhecimento e, conseqüentemente, do estabelecimento da farmacovigilância e do Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.

Compartilhamento do conhecimento tácito

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento tácito em tácito (socialização) e exige a criação de um “campo” para interação dos indivíduos, pois envolve o compartilhamento de experiências

As principais estratégias envolvidas são as de “*integração*” da equipe, como a formação de equipe multidisciplinar, com reuniões periódicas entre as áreas envolvidas e também viabilizando maior contato com a diretoria (por exemplo, pela apresentação das discussões e resultados das reuniões).

Outra estratégia apontada e relevante é a maior interação com representantes de órgãos externos, desde especialistas da própria Fiocruz e outros laboratórios Oficiais até o Ministério da Saúde e organismos internacionais.

Criação de conceitos

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento tácito em explícito (externalização) e é o modelo no qual se compartilha as experiências para definição de conceitos explícitos.

A principal estratégia envolvida é a obtenção de um “*sistema informatizado (SI)*”, que viabilize a manutenção e uniformização de dados e ações necessárias, com informações rápidas, independente de nível hierárquico (claro que com as devidas autorizações de acesso).

Os participantes do estudo também identificaram estratégias sobre o “*conteúdo do PFV*”, que fazem parte desta fase. A principal sugestão dos entrevistados (**Tabela 23**) foi a estratégia relacionada à teoria de análise de risco, já implantada em Farmanguinhos e que, posteriormente merece maior atenção. Esta análise de risco deverá ser realizada antes do registro do produto, por uma equipe multidisciplinar que inclui a Farmacovigilância e utilizando toda a documentação disponível, ferramentas de análise de qualidade de estudos clínicos, além dos conhecimentos tácitos dos pesquisadores. Esta análise avaliará os eventos adversos identificados durante os ensaios pré-registro e as limitações dos estudos a fim de viabilizar propostas para acompanhamento dos medicamentos a serem lançados por

Farmanguinhos, tais como a definição de critérios para realização de ensaios fase IV (que exigiriam a participação da equipe de Pesquisa Clínica).

Justificação dos conceitos

Não há equivalente entre esta etapa e o modo de conversão do conhecimento, mas trata-se da demonstração de que os novos conceitos criados realmente são interessantes para a instituição e a sociedade.

A estratégia envolvida, “*divulgação*”, foi a segunda mais apontada no estudo. A mais citada foi a necessidade de “*Difusão de informações sobre Farmacovigilância*”. Esta estratégia, inclusive, já foi implantada na instituição, por meio da obrigatoriedade de treinamento em Farmacovigilância para todos os colaboradores.

Outras estratégias apontadas também são fundamentais, como os treinamentos em procedimentos, melhoria da divulgação interna sobre produtos em lançamento (para todos da organização) e maior sensibilização da direção e pares estratégicos quanto à necessidade e importância da Farmacovigilância.

Construção de um arquétipo

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento explícito em explícito (combinação, que envolve troca de documentos, reuniões ou outras) e transforma os planos em algo tangível.

A principal estratégia envolvida foi a mais citada no estudo, relacionada ao “*planejamento e gestão*”. A principal sugestão foi o envolvimento da Farmacovigilância com a equipe de gestão de novos produtos, desenvolvimento e Pesquisa Clínica, seguida da elaboração de plano de ação completo. Sugere-se que este plano considere as etapas envolvidas neste trabalho e inclua dados indispensáveis como objetivos, metas, indicadores, responsabilidades, dentre outros.

A necessidade de apoio da diretoria e da gestão das áreas envolvidas, além da elaboração de procedimento específico para a disponibilização de medicamentos no mercado ou

lançamento de produtos (contemplando a Farmacovigilância) também são considerações relevantes para a Farmacovigilância.

Outra sugestão a ser considerada é o “*investimento*”. Para que seja viável qualquer estratégia, é necessário que exista um planejamento e disponibilização orçamentária.

Difusão interativa do conhecimento

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento explícito em tácito (Internalização), em que tudo o que foi definido anteriormente é concretizado e inicia novo ciclo de criação do conhecimento.

Acredita-se que as estratégias envolvidas sejam as de “*planejamento e Gestão*” e de “*divulgação*”. Um bom planejamento e gestão viabilizarão a manutenção do que foi criado e formação de ambiente propício para surgimento de melhorias. A divulgação adequada dos resultados permite que seja mantido o estímulo às ações definidas e até a elaboração de novas propostas.

Tendo em vista as propostas enunciadas pelos profissionais e a necessidade de elaboração de Planos de Farmacovigilância (PFV), que, de acordo com o Guia para elaboração do PFV/PMR¹⁰, serão documentos exigidos principalmente para medicamentos novos ou após identificação de dano significativo, as sugestões obtidas foram relacionadas às fases e modos de criação e conversão de conhecimento, viabilizando a proposição de estratégias tanto para a Farmacovigilância de forma mais geral, quanto para o PFV especificamente. Estas propostas estão apresentadas no **Quadro 5** a seguir. Também foi estabelecida uma noção geral de prazo para cumprimento de cada estratégia. Foi definido como “*curto*” prazo aquelas propostas já em andamento e que serão finalizadas, provavelmente, em até 6 meses. Como “*médio*” prazo foi definido as propostas que exigirão pelo menos 1 ano para realização e de “*longo*” prazo aquelas que não têm prazo estabelecido ou exigem definições prévias, que também demandam tempo.

Quadro 5 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.

ESTRATÉGIAS	OBS	PRAZO
<p><u>Compartilhamento do conhecimento tácito: foco em integração</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Equipe multidisciplinar:</u> Buscar entender o processo de lançamento de produtos em Farmanguinhos, por meio do contato com CGQ e responsáveis por cada etapa. Identificar as etapas críticas do processo para a FV (ex: formação de conhecimento sobre segurança e eficácia do produto). A partir daí, propor (se possível em Procedimento Operacional Padrão, POP) a participação da Farmacovigilância nas etapas críticas do processo. A participação seria como componente de uma equipe multidisciplinar que poderia realizar, por exemplo, uma análise de risco (utilizando a documentação disponível). 	<p>Atividades iniciadas (em andamento).</p>	<p>MÉDIO</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ampliar equipe de Farmacovigilância:</u> A instituição conta apenas com uma pessoa para as atividades de Farmacovigilância, deixando-a vulnerável na falta desta pessoa. 		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Organizar evento</u> envolvendo órgãos externos, como o Ministério da Saúde, Alfob (Associação de Laboratórios Oficiais do Brasil), Vigilância Sanitária e outros. Deve ser um evento cíclico, mantendo o contato. 		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Maior contato com a diretoria</u> Antes de solicitar reuniões periódicas com diretoria, é necessário que esteja bem estabelecido o papel da Farmacovigilância para Farmanguinhos e as etapas de participação. 	<p>-</p>	<p>LONGO</p>
<p><u>Criação de conceitos: foco em Sistema informatizado</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Melhorar sistema existente (Eurisko e SE Suite)</u> Atualmente são utilizados dois sistemas distintos para as etapas de produção (Eurisko) e pós-comercialização (SE Suite). A integração entre eles não é imprescindível, mas traria melhorias. 	<p>Em discussão na Instituição, mas sem prazo definido.</p>	<p>LONGO</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Apresentar necessidades para compra (com adaptações) ou desenvolvimento de novo sistema.</u> O sistema para o registro de notificações de EA (SE Suite) pode ser utilizado e atende às principais exigências, mas não permite exportação para o sistema oficial da Anvisa (Notivisa). Assim, a compra com adaptações de algum sistema ou o desenvolvimento de sistema mais adequado deve ser planejada. 	<p>Necessidades foram apresentadas em 2007, mas Instituição possui outras prioridades (como Eurisko)</p>	<p>LONGO</p>

ESTRATÉGIAS	OBS	PRAZO
<p><u>Criação de conceitos: foco no Conteúdo do PFV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Elaborar POP essenciais para a Farmacovigilância, observando a legislação em vigor. Maior parte foi finalizada. Destaca-se a pendência de POP para o PFV/PMR 	Maior parte concluída.	CURTO
<ul style="list-style-type: none"> Incluir estratégias de análise de risco e avaliação da qualidade de estudos clínicos no POP de PFV/PMR. Antes, é necessário estabelecer a participação da Farmacovigilância nas etapas de lançamento do produto e da equipe de Pesquisa Clínica nos estudos fase IV. 	-	MÉDIO
<p><u>Justificação dos conceitos: foco em Divulgação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Treinamento em Farmacovigilância obrigatório para todos de Farmanguinhos. Mostrar importância da atuação sinérgica de cada área para a execução da Farmacovigilância, inclusive de áreas que atuam no início da cadeia de desenvolvimento de novos produtos. Desfazer possíveis equívocos (como definições estreitas ou foco apenas em qualidade), uniformizando conceitos. 	Atividades iniciadas (em andamento).	CURTO
<ul style="list-style-type: none"> Treinamento da cúpula estratégica (direção, vices-diretorias, coordenações e outros) em Farmacovigilância, visando a maior sensibilização dos pares estratégicos. 	Treinamento pronto para execução	CURTO
<ul style="list-style-type: none"> Estabelecer POP em que se estabeleça divulgação interna (por meio de palestras ou mini-cursos) sobre patologias e produtos em lançamento para todos da organização 	-	LONGO
<p><u>Construção de um arquétipo: foco em Planejamento/ Gestão</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Envolvimento da Farmacovigilância com a equipe de gestão de novos produtos, desenvolvimento e Pesquisa Clínica. A participação pode ser por participação direta na equipe, alterando-se organograma e aproximando a Farmacovigilância das áreas citadas. Ainda que se mantenham as áreas distantes no organograma, pode ser definida estratégia de aproximação entre as equipes. Para tanto, é necessário apoio dos gestores de cada uma das áreas envolvidas (CGQ e CVST), além da direção. 	As propostas estão em discussão na instituição	MÉDIO
<ul style="list-style-type: none"> Elaboração de procedimento para lançamento de produtos (incluindo a Farmacovigilância) Exige o envolvimento de várias áreas e deve ser demandado pelos gestores. Deve abranger os vários tipos de desenvolvimento: interno, PDP (Parcerias de Desenvolvimento Produtivo) ou terceirizações. 	Conversas iniciadas	MÉDIO

ESTRATÉGIAS	OBS	PRAZO
<p><u>Construção de um arquétipo: foco em Planejamento/ Gestão</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Elaboração de “<i>Quadro à vista</i>” com as etapas de projetos em andamento para lançamento de produtos. <p>Este quadro deveria ser de fácil acesso à todos os envolvidos (ex: on-line), descrever claramente as responsabilidades por cada etapa e evidenciar o momento atual do projeto.</p>	Sugestão a ser apresentada.	LONGO
<p><u>Construção de um arquétipo: foco em Investimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Planejamento orçamentário.</u> <p>A participação nas etapas precoces de decisão de desenvolvimento e posterior lançamento de produtos viabilizarão a elaboração de PFV ou PMR para o produto no mercado. Com estes planos prontos é possível, então, elaborar um planejamento orçamentário para viabilização destes Planos.</p>	-	LONGO
<p><u>Difusão interativa do conhecimento: foco em Planejamento / Gestão e Divulgação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Divulgar resultados, para manter estímulo às ações de melhoria e elaboração de novas propostas. <p>Esta divulgação poderá ser realizada por meio de relatórios gerenciais mensais ou por divulgações esporádicas na intranet, estabelecendo-se uma ferramenta de “Gestão à vista”. Isto vai depender de definição gerencial.</p> <p>Atualmente são elaborados relatórios mensais, mas que ainda não englobam produtos em lançamento, uma vez que a FV não está envolvida no processo</p>	Modelo atual não envolve produtos em lançamento.	LONGO
<ul style="list-style-type: none"> • Revisão do que foi realizado, identificando-se falhas e propondo melhorias. <p>Além da avaliação de sinais (já definida em POP), deve ser realizada uma análise de gestão como um todo. Estratégias de melhoria (como aquisição de novo sistema informatizado) estão previstas e devem ser acompanhadas e atualizadas constantemente.</p>	-	LONGO

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considera-se que os objetivos foram alcançados em sua plenitude. Inicialmente, os dados coletados possibilitaram a caracterização dos profissionais participantes do estudo. Permitiu descrever o conhecimento e percepção dos profissionais sobre as atividades de interesse em farmacovigilância e as normas a ela referentes. Também foram identificadas as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos. A partir da percepção de cada profissional, foi possível reunir propostas e sugestões de como melhorar a Farmacovigilância da instituição pesquisada e como viabilizar a elaboração de Planos de Farmacovigilância no ambiente institucional vigente. Estas propostas foram sistematizadas e podem ser utilizadas como ferramentas estratégicas (de curto, médio e longo prazo) para Farmanguinhos ou até mesmo por instituições, que possuam perfil parecido, como outros laboratórios Oficiais.

São limitações deste trabalho o uso de amostra selecionada por conveniência (que impede a extrapolação dos dados); o uso de definições que induziram respostas (**Tabela 13**) e a necessidade de questões abertas, que exigiram sistematização realizada por meio de percepção pessoal para análise (**Tabela 23**).

Os dados sobre os profissionais incluídos no estudo caracterizam profissionais bem capacitados (com doutorado ou especialização), mas a maioria tem menos de 10 anos na instituição. A maioria destes profissionais relatou que “sempre” interagem com outras áreas, formal ou informalmente.

A forma de contato (entrevistas ou questionários) parece ter influenciado na apresentação ou não de sugestões (pois os 6 pesquisados que não apresentaram sugestões responderam por questionário) e deve ser considerada com mais rigor em estudos futuros. No estudo atual a entrevista se mostrou mais eficiente na obtenção das sugestões solicitadas.

Apesar da boa capacitação observada, a maioria dos profissionais da pesquisa considerou seus conhecimentos sobre Farmacovigilância e EA apenas como “Regular”. Esta classificação não foi refletida na harmonização do conceito pela RDC nº 4/2009, mas quando solicitada uma definição livre foram apresentados alguns equívocos (como definições muito estreitas ou com foco na qualidade do produto), que devem ser debatidos em treinamentos e divulgações sobre o tema. Sobre a existência de uma regulamentação

específica em Farmacovigilância, a maioria relata saber de sua existência, mas desconhece seu conteúdo.

Independentemente de ter um conhecimento preciso sobre o tema e de grande parte, principalmente de pesquisadores, desconhecerem a existência de uma área de Farmacovigilância em Farmanguinhos, a maioria dos profissionais considerou “Extremamente Importante” que a instituição desenvolva atividades de Farmacovigilância e que isto poderia trazer benefícios para a instituição. Os principais benefícios apontados foram as oportunidades de melhoria e garantia da qualidade dos produtos e da imagem da instituição. Mais uma vez perceberam-se alguns destaques, como a manutenção da idéia de que a farmacovigilância está ligada à qualidade de produtos e de que a Farmacovigilância, por si só, poderia diferenciar a instituição e torná-la um “Centro de Referência”. Estas idéias podem ser melhor trabalhadas futuramente e realmente se tornar uma realidade, desde que exista uma atuação sinérgica e troca de informações entre várias áreas.

Quanto à percepção do universo amostral sobre as áreas de Farmanguinhos envolvidas com EA, como esperado, as áreas mais citadas foram o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) e a própria Farmacovigilância (FVG), além da Pesquisa Clínica (PC) e Controle da Qualidade (CQ).

Sobre a existência de interface entre a área de atuação e a Farmacovigilância, a maioria entende que existe esta interface e considera esta relação “Extremamente importante”, apesar dela não existir rotineiramente. O principal motivo identificado para que esta interface não aconteça foi o momento de atuação das áreas, pois acreditam que atuam em momentos muito iniciais do desenvolvimento de um produto, distante da atuação da Farmacovigilância (após a comercialização). No entanto, esta idéia de distanciamento entre o desenvolvimento do produto e a Farmacovigilância, não foi confirmada pela percepção quanto ao início do planejamento das atividades de farmacovigilância, onde a maioria respondeu que deve ser “Antes do lançamento”.

Em relação ao objetivo de “*identificar as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos e seu monitoramento pós-comercialização*”, foi interessante constatar que a maioria dos participantes do estudo costuma identificar a ocorrência ou a possibilidade (principalmente) de ocorrência de EA no seu processo de trabalho e que realizam o registro do EA. Como são produtos ainda em estudo (não comercializados), na prática, estas

identificações não são repassadas à área de Farmacovigilância ou são repassadas apenas quando solicitadas formalmente. Assim, a identificação de EA ou possível ocorrência de EA torna-se um ponto focal de atuação e melhoria no futuro.

Uma constatação que surpreendeu durante o estudo foi o fato da maioria dos participantes nunca ter identificado qualquer EA, mesmo fora do local de trabalho, aos produtos já comercializados pela instituição. Desta forma, o número de EA comunicados à Farmacovigilância foi muito baixo. Acredita-se que o motivo para o baixo número de EA identificados seja a constituição do portfólio da instituição. Este portfólio tem o grande foco em medicamentos Antirretrovirais (ARV) e em doenças negligenciadas de áreas endêmicas e provavelmente não são necessários à maioria dos profissionais de Farmanguinhos.

Outro destaque é a percepção da necessidade em aprofundar, futuramente, a discussão sobre a interface entre a Farmacovigilância e a Área de Saúde do Trabalhador, no sentido de registrar ocorrências percebidas durante as etapas de produção e minimizar os riscos envolvidos aos trabalhadores.

A proposta de estratégias desenhada é um primeiro passo importante para posteriores aprimoramentos e aprofundamentos a serem realizados em conjunto com o corpo dirigente e trabalhador da instituição. As estratégias, que consideram as opiniões e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos, podem favorecer não apenas a resposta às exigências legais da agência reguladora, mas contribuir para o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização, viabilizado pela melhor gestão dos conhecimentos adquiridos no período pré-registro.

Acredita-se que, desta forma, Farmanguinhos possa, como instituição vinculada ao SUS, contribuir para a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, minimizando os riscos de ocorrência de eventos adversos aos seus produtos.

Além disto, como as estratégias foram apresentadas sistematicamente de acordo com teorias de criação e conversão do conhecimento, ainda que os dados não possam ser generalizados, acredita-se que poderão ser utilizados como modelo por outras instituições, com adaptações locais.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 46 p.
- 2 Gadelha CAG, coordenador, Maldonado J, Vargas M, Barbosa PR. Sistema Produtivo Complexo Industrial da Saúde. Projeto PIB: Perspectiva do Investimento no Brasil. Rio de Janeiro: IE-UFRJ/IE-Unicamp – BNDES. 2009. (divulgação restrita). [acesso em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.projetopib.org/arquivos/ds_saude_farmaceutica.pdf
- 3 Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. Ciênc Saúde Coletiva. 2003; 8 (2): 521-35.
- 4 Gadelha CAG. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial . Rev Saúde Pública. 2006; 40 (N Esp): 11-23.
- 5 Fiocruz/Farmanguinhos [homepage na Internet]. Farmanguinhos/Fiocruz. Missão. [acesso em 6 abr 2010]. Disponível em: http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=61&Itemid=76
- 6 Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde. 2005; 48 p. Versão em português publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde.
- 7 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – 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 [Resolução na internet]. Diário Oficial da União nº 29, de 11 de fev 2009; Seção 1. p. 42-43. [Acesso em: 29/4/2010]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html

8 Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde; 2005. 25 p. Versão em português publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde.

9 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Pharmacovigilance planning E2E Current Step 4 version dated 18 November 2004. [Disponível na internet]. [Acesso em: 12/5/2010]. Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf>

10 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2760b880415701868bb29b249cb8e0e2/farmac_o3.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0

11 Fundação Oswaldo Cruz Portaria do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos). Portaria nº 007, de 2 de março de 2007. Nomeia ocupantes para o Núcleo de Farmacovigilância e atendimento ao cidadão de Farmanguinhos.

12 Dias MF, Souza NR, Figueiredo PM, Lacerda E, Carvalho JP, Costa AA. A farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bol Soc Bras Vig Med. 2004-2005; (44/45): 3-11.

13 Barros JAC. A preocupação com os efeitos indesejáveis dos medicamentos. Importância dos sistemas de farmacovigilância. Saúde Debate. 1992; (36):76-80.

14 Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. The Lancet. Apr1998; 351: 1200-01.

15 Aagaard L, Soendergaard B, Andersen E, Kampmann JP, Hansen EH. Creating knowledge about adverse drug reactions: A critical analysis of the Danish reporting system from 1968 to 2005. Soc Sci Med. Sep 2007; 65 (6): 1296–1309.

16 The Uppsala Monitoring Centre [homepage na Internet]. WHO Programme. [acesso em 9 mai 2010]. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514#top>

17 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Consulta Pública nº 78, de 30 de setembro de 2003 [Disponível na Internet]. Diário Oficial da União, de 1º de outubro de 2003 [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em:
<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B5595-1-0%5D.PDF>

18 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Consulta Pública nº 2, de 4 de janeiro de 2008 [Disponível na Internet]. Diário Oficial da União, de 7 de janeiro de 2008 [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c9c11a00404ba2448ca9ac89c90d54b4/Consulta+P%C3%BAblica+n%C2%BA+2%2C+de+4+de+janeiro+de+2008..pdf?MOD=AJPERES>

19 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). 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 nº 206, de 28 de out 2009; Seção 1. p. 45.

20 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO I - Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/01460480415701038ba09b249cb8e0e2/farmac_o1.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0

21 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO II - Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/69660c004157013e8ba99b249cb8e0e2/farmac_o2.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0

22 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO IV – Glossário [Guia na internet]. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dd41fc00415701b28bbb9b249cb8e0e2/farmacovigilancia/04.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0>

23 Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. [Disponível na Internet]. Diário Oficial da União, de 20 de setembro de 1990. [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8080.htm

24 Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS 17, de 20 de julho de 1989. Institui o Núcleo de Vigilância Farmacológica do CVS. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 21 jul 1989; Seção I. 99 (135).

25 Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Resolução nº 72, de 13 de abril de 1998. Institui o Programa Estadual de Redução das Iatrogenias. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 14 abr 1998; Seção I.

26 Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS 10, de 22 de novembro de 2000. Dispõe sobre o fluxo da ficha de notificação de Eventos adversos e dá outras providências. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 22 nov 2000.

27 Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na Internet]. Vigipós/ Farmacovigilância/ Centros de Farmacovigilância. [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia?cat=Centros+de+Farmacovigilancia&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FCentros+de+Farmacovigilancia%2F588ae9004f9320c68332cff3deae45a1%2FPUBLISHED&con=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Content%2Ff1e10b80406433e585cec7eeaf8048f8%2Ff1e10b80406433e585cec7eeaf8048f8%2FPUBLISHED&showForm=no&siteArea=Farmacovigilancia&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/Anvisa/Pos+Comercializacao+Pos+Uso/Farmacovigilancia/f1e10b80406433e585cec7eeaf8048f8

28 Coelho HLL, Arrais PSD, Fonteles MM, Vale EF, Santana GS, Portela M. Farmacovigilância no Ceará. Bol Soc Bras Vig Med. 2004-2005; (44/45): 14-17.

29 Freitas MST, Romano-Lieber NS. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(1):167-175, jan, 2007. [Acesso em: 28/4/2010]. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v23n1/17.pdf>

30 Talbot JC; Nilsson BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol. May 1998; 45(5): 427-31.

31 Moseley JN. Risk management : a European regulatory perspective. Drug Saf. 2004; 27(8): 499-508.

32 Klepper MJ. The periodic safety update report as a pharmacovigilance tool. Drug Saf. 2004; 27(8): 569-78.

33 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical safety data management: Periodic safety update reports for marketed drugs E2C(R1). Current Step 4 version Parent Guideline dated 6 November 1996 (Addendum dated 6 February 2003 incorporated in November 2005). [Disponível na internet]. [Acesso em: 12/5/2010]. Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA477.pdf>

34 Tsintis P; La Mache E. CIOMS and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management: overview and implications. Drug Saf. 2004; 27(8): 509-17.

35 Waller PC; Evans SJ. A model for the future conduct of pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. Jan-Feb 2003; 12(1): 17-29.

36 Council for International Organizations of Medical Sciences. Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI. Geneva: CIOMS; 2005.

37 International Society of Drug Bulletins. Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Bol Soc Bras Vig Med. 2004-2005; (46/47): 3-15.

38 Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:743–752.

39 Carvalho JP. Elaboração Procedimento Operacional Padronizado CTM - 11.FAC.004/00 sobre Atendimento de suspeitas de reação adversa a medicamento. Rio de Janeiro: Farmanguinhos/Fiocruz; 2007.

40 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 771, de 21 de março de 2007. Concede registro de produto biológico, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 58, de 26 de mar 2007; Seção 1. p. 1.*

41 Fiocruz/Farmanguinhos [homepage na Internet]. Farmanguinhos/Fiocruz. Instituto. [acesso em 1 jun 2010]. Disponível em:
http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=61:instituto&catid=41:instituto&Itemid=76

42 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. *Diário Oficial da União de 31 de out 2005.*

43 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 605, de 28 de fevereiro de 2008. Concede registro nova associação no País, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 42, 3 de mar 2008; p. 10.*

44 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 213, de 23 de janeiro de 2009. Concede registro medicamento genérico, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 17, de 26 de jan 2009; p. 26.*

45 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 3.125, de 28 de julho de 2009. Concede registro medicamento similar, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 143, de 29 de jul 2009; Seção 1. p. 37.*

46 Nonaka I, Takeuchi H. Teoria da Criação do conhecimento Organizacional. In: *Criação de Conhecimento na Empresa.* Rio de Janeiro: Campus; 1997. p. 61 – 103.

47 Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Plano Quadrienal 2005–2008. Rio de Janeiro; 2005. 104 p. [Acesso em 1 mai 2010]. Disponível em:

http://www.fiocruz.br/media/plano_quadrienal.pdf

48 Pinheiro HCGP. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino. Rio de Janeiro. Tese [mestrado] – Fundação Oswaldo Cruz. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino. 2008.

49 Martins GA, Theóphilo CR. Metodologia da Investigação Científica para Ciências Sociais Aplicadas. 2ª ed. São Paulo: Atlas S.A.; 2009.

50 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Conselho Nacional de Saúde (CNS). Resolução nº. 196, de 10 de outubro de 1996. Pesquisa envolvendo seres humanos. Bioética 1996; 4 (2 supl.): 15-25.

9. ANEXOS

ANEXO I – QUESTIONÁRIO PARA OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO SOBRE CONHECIMENTOS DE FARMACOVIGILÂNCIA ENTRE PROFISSIONAIS DE FARMANGUINHOS

Atenção: Consentimento Informado

QUESTIONÁRIO N.º _____

Este questionário anônimo pretende conhecer o seu entendimento sobre a farmacovigilância, eventos adversos e as atividades envolvidas nestas áreas. Conforme o TCLE assinado, a partir das informações obtidas espera-se propor estratégias para viabilizar a construção de planos de farmacovigilância em Farmanguinhos.

O questionário possui questões “abertas” e “fechadas”. Para as questões “fechadas”, indique na coluna de “Resposta”, o número correspondente à opção escolhida. Para as questões “abertas” preencha as lacunas, quando for o caso., Se necessário use o verso da folha. Em algumas questões, será orientado que escolha a resposta indicando um “X” na coluna de respostas.

Seção A – CARACTERIZAÇÃO DOS PROFISSIONAIS E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

	Questão	Resposta
a)	Gênero: 1. Masculino 2. Feminino	()
b)	Idade:	_____anos
c)	Formação profissional (graduação): _____	
d)	Tempo de formado:	_____anos
e)	Possui pós-graduação (especialização, mestrado, doutorado)? 0. Não 1. Sim. Qual?_____	()
f)	Tempo na Fiocruz:	_____anos
g)	Tempo na instituição (Farmanguinhos): _____anos e _____meses	

	Questão	Resposta
h)	Setor de trabalho: 1. Gabinete 2. Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST) 3. Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI) 4. Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT) 5. Coordenação de Informação e Comunicação (CIC) 6. Coordenação de Gestão da Qualidade (CGQ) 7. Outro. Citar: _____	()
i)	Função no setor de trabalho: _____	
j)	Tempo no setor atual: _____ anos e _____ meses	
k)	Em seu processo de trabalho, costuma interagir com outras áreas de Farmanguinhos? 1. Sempre (em todo tempo) 2. Frequentemente (habitual) 3. Ocasionalmente (eventual) 4. Raramente (pouco freqüente) 5. Nunca (jamais). Neste caso, vá para a Seção B.	()
l)	Em caso positivo, informe quais: _____ _____ _____ _____	
m)	Em caso positivo na questão “k”, qual a principal forma de interação? 1. Formal 2. Informal 3. Formal e informal 9. Não se aplica	()

Seção B – CONHECIMENTO SOBRE FARMACOVIGILÂNCIA E EVENTOS ADVERSOS

	Questão	Resposta
n)	<p>Você considera seus conhecimentos sobre farmacovigilância:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Excelente (domino o assunto plenamente) 2. Bom (domino o necessário sobre o assunto) 3. Regular (entendo sobre o assunto, mas não o suficiente) 4. Ruim (só ouvi falar brevemente sobre o assunto) 5. Péssimo (Não sei o que é) 	()
o)	<p>Descreva brevemente o que considera como farmacovigilância.</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
p)	<p>Você considera seus conhecimentos sobre eventos adversos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Excelente (domino o assunto plenamente) 2. Bom (domino o necessário sobre o assunto) 3. Regular (entendo sobre o assunto, mas não o suficiente) 4. Ruim (só ouvi falar brevemente sobre o assunto) 5. Péssimo (Não sei o que é) 	()
q)	<p>Descreva brevemente o que considera como evento adverso a medicamento.</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
r)	<p>Você considera relevante que Farmanguinhos desenvolva atividades de farmacovigilância?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Extremamente importante 2. Muito importante 3. Indiferente 4. Pouco importante 5. Totalmente sem importância 	()
s)	<p>Você tem conhecimento sobre a existência da farmacovigilância em Farmanguinhos?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Não 1. Sim 	()

	Questão	Resposta
t)	<p>Você considera que a existência da farmacovigilância em Farmanguinhos possa beneficiar a instituição?</p> <p>0. Não. Neste caso, vá para a questão “v”.</p> <p>1. Sim</p>	()
u)	<p>Em caso positivo, de que forma a existência da farmacovigilância poderia beneficiar a instituição (Farmanguinhos)?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
v)	<p>Marque com um X todas as opções que você entende como atividades de farmacovigilância. (Marque quantas julgar necessários).</p> <p>1. Atividades relacionadas apenas à detecção de suspeitas de reações adversas a medicamentos.</p> <p>2. Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos.</p> <p>3. Atividades de pós-comercialização unicamente para verificar a qualidade do medicamento.</p> <p>4. Atividades relacionadas a reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos.</p> <p>5. Nenhuma das anteriores</p>	()
w)	<p>Você identifica, em Farmanguinhos, áreas que tenham atuação frente à (possível) ocorrência de “eventos adversos”?</p> <p>0. Não.</p> <p>1. Sim</p>	()
x)	<p>Em caso positivo, quais são estas áreas?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
y)	<p>Você considera que seu trabalho tenha interface com a atuação da farmacovigilância de Farmanguinhos?</p> <p>0. Não</p> <p>1. Sim</p> <p>9. Não sei opinar</p>	()
z)	<p>Explique por que selecionou a opção da questão anterior:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	

	Questão	Resposta
aa)	<p>Qual a relevância que você atribui à interação entre as áreas de Farmanguinhos voltadas ao tema dos eventos adversos?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Extremamente importante 2. Muito importante 3. Indiferente 4. Pouco importante 5. Totalmente sem importância 	()
bb)	<p>Em seu processo de trabalho, costuma interagir com a área de Farmacovigilância?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sempre (em todo tempo) 2. Frequentemente (habitual) 3. Ocasionalmente (eventual) 4. Raramente (pouco freqüente) 9. Nunca (jamais). Neste caso, vá para a questão “dd”. 	()
cc)	<p>Em caso positivo, qual a principal forma de interação?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Formal 2. Informal 3. Formal e informal 9. Não se aplica 	()
dd)	<p>Em sua opinião, o que pode ser feito para estimular a interação entre as áreas de Farmanguinhos no que diz respeito aos eventos adversos e à construção do Plano de Farmacovigilância?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
ee)	<p>Quando você considera que se inicia o planejamento das atividades de farmacovigilância?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Após o lançamento de produtos no mercado. 2. Ao mesmo tempo em que os produtos são lançados. 3. Antes do lançamento, para viabilizar o planejamento das ações. 4. Outro momento. Citar: _____ 	()
ff)	<p>Você conhece, ou já ouviu falar, sobre a regulamentação brasileira de farmacovigilância?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Não. Neste caso, vá para a Seção C. 1. Sim 	()
gg)	<p>Em caso positivo, como você considera seu conhecimento sobre o conteúdo desta regulamentação?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Excelente (conheço plenamente) 2. Bom (conheço o necessário) 3. Regular (conheço) 4. Ruim (não conheço o suficiente) 5. Péssimo (Nunca ouvi falar ou só ouvi falar) 	()

Seção C – ATITUDES FRENTE AOS EVENTOS ADVERSOS

	Questão	Resposta
hh)	Em seu processo de trabalho costuma identificar a ocorrência ou a possibilidade de ocorrência de eventos adversos (EA)? 0. Não. Neste caso, vá para a questão “kk”. 1. Sim	()
ii)	Em caso positivo, é feito o registro? 0. Não. Neste caso, vá para a questão “kk”. 1. Sim	()
jj)	Em caso positivo, como é realizado este registro? 1. Em sistema eletrônico 2. Documento estabelecido para este fim 3. Apenas verbalmente 4. Outro. Citar: _____ 9. Não é realizado registro	()
kk)	Você já precisou ou viu necessidade em comunicar a identificação de Eventos Adversos à Farmacovigilância de Farmanguinhos? 0. Não 1. Sim	()
ll)	Em caso positivo, quantas vezes você identificou a ocorrência ou a possibilidade de ocorrência de eventos adversos (EA) desde fevereiro de 2009? 1. Uma vez ou menos que uma vez 2. Entre 2 a 5 vezes 3. Entre 6 e 10 vezes 4. Mais de 10 vezes	()

Seção D – PROPOSTAS PARA GERENCIAMENTO DE RISCO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

	Questão	Resposta
mm)	<p>A Resolução nº 4/2009 obriga, desde fevereiro de 2010, a elaboração de Plano de Farmacovigilância (PFV) para cada produto a ser registrado e para os já registrados por indústrias Farmacêuticas. Este plano deve propor ação para o gerenciamento de novos riscos ou riscos conhecidos em populações já estudadas.</p> <p>Considerando que FARMANGUINHOS terá que construir os referidos Planos de Farmacovigilância, que estratégias (dê exemplos) você sugere para viabilizar a construção do PFV para os produtos de Farmanguinhos?</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	

ANEXO II – TERMO DE COMPROMISSO

Eu, Janaína de Pina Carvalho principal responsável pelo projeto de pesquisa intitulado **“Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância: conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública”**, comprometo-me a preservar os dados primários obtidos na pesquisa realizada em Farmanguinhos, unidade técnico-científica da Fiocruz, garantindo a confidencialidade dos participantes. Concordo, igualmente, que esses dados serão utilizados somente no apoio para a concretização do referido projeto e divulgação do mesmo.

Esclareço ainda que haverá todo rigor técnico nas análises estatísticas dos dados e que a fonte de informação será sempre enfatizada na elaboração de relatórios e artigos.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 2010.

Janaína de Pina Carvalho
Pesquisadora Responsável

De acordo

Hayne Felipe da Silva
Diretor Executivo

ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “**Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância: conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública**”. Ela tem como *objetivo* “propor estratégias para construção do Plano de Farmacovigilância (PFV), considerando os conhecimentos, atitudes e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos”. Foram considerados *critérios de inclusão* na amostra: gestores da cúpula estratégica, profissionais ativos nas atividades de interesse e com tempo de atuação na atual função tendo início em data anterior a fevereiro de 2010, quando passa a ter efeito a RDC nº 4/2009.

A sua *seleção* foi por indicação dos gestores, mas a participação na pesquisa não é obrigatória. A qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a Instituição de Pesquisa. A participação nesta pesquisa consistirá em preencher um questionário semi-estruturado, composto de 39 (trinta e nove) perguntas identificadas por letras minúsculas. Do total, 24 (vinte e quatro) são fechadas e 15 (quinze) são abertas..

Ressalta-se, que essa pesquisa poderá acarretar riscos mínimos, como possíveis constrangimentos por desconhecimento de alguma resposta ou desconfortos em relação ao tempo que deverá ser despendido para responder ao questionário.

As informações obtidas serão confidenciais e será assegurado o sigilo da sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, preservando-se a confidencialidade e o anonimato, bem como não haverá identificação dos nomes participantes.

Contudo, é importante salientar que, a adesão a esse projeto de pesquisa trará benefícios diretos à instituição, vindo a oferecer subsídios que possibilitem o uso seguro e também racional de medicamentos.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sobre sua participação, agora ou a qualquer momento.

Janaína de Pina Carvalho
Pesquisadora Responsável

Pesquisadora-Endereço

Av. Comandante Guarany, 447.

Farmacovigilância

Rio de Janeiro/RJ. CEP: 22775-903

Telefones: (21)3348.5403 / 9428.6831

CEP/ENSP-Endereço

Rua: Leopoldo Bulhões, nº 1480 sala 314

Manguinhos – RJ CEP: 21.041-210

Telefone: (21) 2598-2863

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Rio de Janeiro, ____, de _____ de 2010.

Sujeito da pesquisa

“Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública”

por

Janaína de Pina Carvalho

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre Modalidade Profissional em Saúde Pública.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe

Rio de Janeiro, julho de 2011.

Esta dissertação, intitulada

“Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública”

apresentada por

Janaína de Pina Carvalho

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Tereza Cristina dos Santos

Prof.^a Dr.^a Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro

Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe – Orientadora

Dissertação defendida e aprovada em 27 de julho de 2011.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

C331 Carvalho, Janaína de Pina
Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública. / Janaína de Pina Carvalho. -- 2011.
96 f. : tab. ; graf.

Orientador: Pepe, Vera Lucia Edais
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011

1. Vigilância Sanitária. 2. Indústria Farmacêutica.
3. Vigilância de produtos comercializados. 4. Preparações Farmacêuticas-efeitos adversos. 5. Conhecimentos, Atitudes e Prática em Saúde. 6. Medicamentos. I. Título.

CDD - 22.ed. – 615.1

Dedico este trabalho,

Aos meus pais, Maria Niva e Absalão,

que sempre incentivaram o estudo e a busca por novos conhecimentos.

AGRADECIMENTOS

A Farmanguinhos e gestores que autorizaram e viabilizaram minha participação no curso.

A toda a equipe de Farmanguinhos, pelo apoio e sugestões, em especial à Valéria Sant Anna Dantas Esteves, que me incentivou e ajudou durante toda a trajetória.

A todos que responderam os questionários e, em especial, às secretárias que me auxiliaram na tarefa de localizar cada um dos selecionados.

Aos coordenadores do curso, pelo esforço e dedicação em proporcionar conhecimentos relevantes em “clima” participativo e agradável.

Aos colegas e amigos da turma de 2009, que tornaram os encontros semanais momentos ansiosos e divertidos (em especial durante nossos “shumpps” após as aulas).

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe, pelo acolhimento, paciência e disponibilidade em contribuir para o êxito deste trabalho.

Ao Pedro Paulo M. Chrispim, da Unidade de Farmacovigilância do Estado do Rio de Janeiro (Unifarj), pelo tempo despendido em me auxiliar na organização dos dados.

Aos meus familiares, que sempre me apoiaram e entenderam os momentos de ausência para dedicação ao estudo.

Em especial ao meu marido, Luciano, que suportou calado todos os momentos de ansiedade impaciência e estresse durante o curso.

A minha amiga querida, Lilian, pelas horas ao telefone discutindo sobre as matérias ou apenas para me tranquilizar.

Aos participantes da banca e suplentes, por aceitarem participar da minha qualificação e defesa e pelas sugestões, que foram relevantes na formulação deste trabalho.

Enfim, a todos que, direta ou indiretamente, participaram e acompanharam esta jornada, e tornaram possível concluí-la com êxito.

“A sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la por nós mesmos, depois de uma viagem que ninguém nos pode poupar ou fazer por nós”.

Marcel Proust

RESUMO

A farmacovigilância é uma importante atividade na promoção do uso racional e seguro de medicamentos e foi iniciada em Farmanguinhos, laboratório farmacêutico oficial da Fundação Oswaldo Cruz, no ano de 2007. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, prevê que toda indústria farmacêutica apresente, dentre outros documentos, seu Plano de Farmacovigilância (PFV), contendo um sistema de gerenciamento de risco que descreva as ações de rotina e ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos. Esta regulamentação e seus guias trouxeram para o Brasil o entendimento internacional de que a farmacovigilância e a preocupação com o perfil de segurança deve ser iniciada ainda durante o desenvolvimento do medicamento, antes do lançamento do produto no mercado.

O principal objetivo deste trabalho foi propor estratégias para construção do PFV, considerando os conhecimentos, atitudes e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos sobre a farmacovigilância e as normas a ela referentes.

Para tanto, foi realizado estudo transversal por meio de questionário semi-estruturado, junto a 87 profissionais selecionados de Farmanguinhos. A proposição de estratégias para a Farmacovigilância e para a construção do PFV, em Farmanguinhos, foi sistematizada utilizando-se as 5 (cinco) fases do processo de criação do conhecimento.

A proposta de estratégias desenhada é um primeiro passo importante para posteriores aprimoramentos e aprofundamentos a serem realizados em conjunto com o corpo dirigente e trabalhador da instituição. As estratégias propostas podem favorecer não apenas a resposta às exigências legais da agência reguladora, mas contribuir para o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização, viabilizado pela melhor gestão dos conhecimentos adquiridos no período pré-registro.

Acredita-se que, desta forma, Farmanguinhos possa, como instituição vinculada ao SUS, contribuir para a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, minimizando os riscos de ocorrência de eventos adversos aos seus produtos.

Palavras-chave: vigilância sanitária; farmacovigilância; indústria farmacêutica; evento adverso a medicamento; conhecimento, atitude e prática.

ABSTRACT

Pharmacovigilance is an important activity in promoting the rational and safe use of medicines and was started in Farmanguinhos, an official pharmaceutical laboratory of the Fundação Oswaldo Cruz, in 2007. The National Health Surveillance Agency, by means of Resolution RDC nº 4, February 10, 2009, foresees that all pharmaceutical industry should presents, amongst other documents, its Pharmacovigilance Plan (PVP), which must include a system of risk management that describes its routine and additional actions proposed for the monitoring of medicines. This regulation and its guides brought to Brazil the international understanding that the pharmacovigilance and the concern for the safety profile should be initiated during the development of the medicine, before the product is launched on the market.

The main objective of this study was to propose strategies for building the PVP, considering the knowledge, attitudes and suggestions from professionals of Farmanguinhos about pharmacovigilance and its norms.

Therefore, was established a transversal study by a semi-structured questionnaire, answered by 87 professionals selected from Farmanguinhos. The proposed strategies for pharmacovigilance and the construction of the PVP, in Farmanguinhos, was systematized using the 5 (five) stages of the creation knowledge process.

The proposed strategies established in this work are an important first step for further insights and improvements to be made with the cooperation of the leaders and workers of the institution. The proposed strategies can promote not only the answer to the legal requirements of Regulatory Agency, but also contribute for the anticipated planning of post-marketing risk management, made possible by better management of knowledge acquired in the pre-registration.

In this way, it is believed that Farmanguinhos can contribute, as a SUS institution, to the promotion of the rational and safe use of medicines, minimizing the risks of adverse events to their products.

Key Words: health surveillance; pharmacovigilance; pharmaceutical industry; adverse medicine events; knowledge, attitude and practice.

Lista de Abreviaturas

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPIF	Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos
CAP	Conhecimentos, atitudes e práticas
Ceface	Centro de Farmacovigilância do Ceará
CEP	Comitês de Ética em Pesquisa
CIC	Coordenação de Informação e Comunicação
CIOMS	<i>the Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CIS	Complexo industrial da Saúde
CNCTIS	Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CVS	Centro de Vigilância Sanitária
CVST	Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos
DESET	Departamento de Serviços Tecnológicos
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i>
EA	Eventos adversos
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Ensp	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
FAC	Núcleo de Farmacovigilância e Atendimento ao Cidadão
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FVG	Área de Farmacovigilância de Farmanguinhos
GPUIM	Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
IC	Inteligência Competitiva
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
ISDB	<i>International Society of Drug Bulletins</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MS	Ministério da Saúde
OECD	<i>Organization for Economic Co-operation and Development</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>odds ratio</i>

P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDP	Parcerias de Desenvolvimento Produtivo
PEM	<i>Prescription Event Monitoring</i>
PFV	Plano de Farmacovigilância
PMR	Plano de Minimização de Risco
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
POP	Procedimento Operacional Padrão
PPP	Parcerias Público Privadas
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPF	Relatório Periódico de Farmacovigilância
RR	Risco relativo
SAC	Serviço de Atendimento ao Cidadão
SNIS	Sistema Nacional de Inovação em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UMC	<i>the Uppsala Monitoring Centre</i>
VDEPI	Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação
WHA	<i>World Health Assembly</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Atendimentos relativos a Eventos Adversos (EA) em Farmanguinhos. Períodos 2004 a 2006 e 2007 a 2009.....	20
Tabela 2 – Relação entre total de colaboradores de Farmanguinhos e sujeitos da pesquisa. Farmanguinhos, 2011	30
Tabela 3 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua caracterização (n = 87). Farmanguinhos, 2011.	35
Tabela 4 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua formação (n = 87). Farmanguinhos, 2011.....	36
Tabela 5 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com área e forma de contato (n = 87). Farmanguinhos, 2011.....	37
Tabela 6 – Definição de interação e forma de interação com outras áreas de Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.	38
Tabela 7 – Distribuição das áreas de interação rotineiras, segundo área dos profissionais entrevistados*. Farmanguinhos, 2011.	39
Tabela 8 – Sistematização das definições sobre farmacovigilância, segundo auto classificação do conhecimento*. Farmanguinhos, 2011.....	40
Tabela 9 – Sistematização das definições sobre Evento Adverso. Farmanguinhos, 2011.	43
Tabela 10 – Relevância e conhecimento da existência da Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.	44
Tabela 11 – Relação entre o setor de trabalho e o conhecimento sobre a existência de Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.....	44
Tabela 12 – Sistematização de como a Farmacovigilância poderia beneficiar Farmanguinhos*. Farmanguinhos, 2011.	45

Tabela 13 – Classificação da definição considerada correta de acordo com RDC nº 4/2009 (n = 87). Farmanguinhos, 2011.....	46
Tabela 14 – Áreas de atuação frente aos EA*. Farmanguinhos, 2011.....	47
Tabela 15 – Identificação de interface do próprio trabalho com a Farmacovigilância e motivo*. Farmanguinhos, 2011.....	48
Tabela 16 – Relevância atribuída à interação entre áreas voltadas à EA. Farmanguinhos, 2011.	49
Tabela 17 – Frequência de interação e forma de interação com a Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.	49
Tabela 18 – Definição de início do planejamento das atividades de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.	50
Tabela 19 – Classificação do conhecimento sobre a Regulamentação brasileira de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.....	51
Tabela 20 – Identificação de Eventos Adversos e Definição de registro. Farmanguinhos, 2011.	51
Tabela 21 – Forma de registro de eventos adversos. Farmanguinhos, 2011.....	52
Tabela 22 – Quantidade de identificações de Eventos Adversos. Farmanguinhos, 2011.	52
Tabela 23 – Sugestões de formas de estímulo à interação entre as áreas e estratégias para elaboração do PFV*. Farmanguinhos, 2011.....	53

Lista de Quadros

Quadro 1 - Definição de evento adverso e gravidade.....	9
Quadro 2 – Situação de projetos do DESET.	21
Quadro 3 – Correspondência entre as cinco fases do processo de criação do conhecimento e os quatro modos de conversão do conhecimento.....	24
Quadro 4 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.	33
Quadro 5 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.	60

Lista de Figuras

Figura 1 – Espiral do conhecimento.....	23
---	----

Lista de Anexos

ANEXO I – QUESTIONÁRIO PARA OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO SOBRE CONHECIMENTOS DE FARMACOVIGILÂNCIA ENTRE PROFISSIONAIS DE FARMANGUINHOS.....	74
ANEXO II – TERMO DE COMPROMISSO.....	81
ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	82

Sumário

Lista de Abreviaturas; Lista de Tabelas; Lista de Quadros; Lista de Figuras; Lista de Anexos

1. INTRODUÇÃO	1
2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA.....	4
2.1. Histórico da farmacovigilância.....	4
2.1.1. <i>A farmacovigilância no mundo</i>	4
2.1.2. <i>A farmacovigilância no Brasil</i>	6
2.1.3. <i>A farmacovigilância nos estados brasileiros</i>	9
2.2. A farmacovigilância na indústria farmacêutica.....	10
2.2.1. <i>Contextualização da farmacovigilância na indústria</i>	10
2.2.2. <i>Métodos em farmacovigilância</i>	14
2.2.3. <i>A farmacovigilância em Farmanguinhos / Fiocruz</i>	18
2.3. A farmacovigilância com foco no conhecimento	22
3. JUSTIFICATIVA.....	25
4. OBJETIVOS	27
4.1. Objetivo Geral.....	27
4.2. Objetivos Específicos	27
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	28
5.1. Procedimento metodológico e local de coleta dos dados	28
5.2. Critérios de Seleção	28
5.3. Fonte e técnicas de coleta de dados	30
5.4. Pré-teste	32
5.5. Análise dos dados	33
5.6. Considerações éticas	34
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
6.1. Resultados do Questionário aplicado.....	35
6.2. Sistematização das propostas de estratégias para a farmacovigilância e o PFV.....	56
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
9. ANEXOS	73

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), aprovada em julho de 2004 durante a 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (2ª CNCTIS), “[...] *dado o alto dinamismo, o elevado grau de inovação e o interesse social marcante, o setor Saúde se constitui em campo privilegiado para a elaboração e a implementação de políticas industriais e de inovação, articuladas à política de saúde [...]*” (Brasil¹, 2006, p. 23). Neste contexto, a criação do Sistema Nacional de Inovação em Saúde (SNIS) é apresentada como uma das estratégias desta política, a fim de fortalecer a autonomia nacional e a superação do atraso tecnológico. A PNCTIS ressalta, ainda, a necessidade de consolidar o papel da gestão pública na implementação de políticas de desenvolvimento do complexo produtivo da saúde, integrando e fortalecendo os centros de pesquisa e tecnologia, os laboratórios oficiais, as instituições de ensino superior, médio e profissionalizante e as empresas nacionais, com ênfase na pesquisa e na produção de medicamentos, produtos, processos e equipamentos para a atenção à saúde.

Gadelha et al.² (2009, p. 44) entendem que a indústria farmacêutica brasileira se destaca pelo “[...] *alto dinamismo da produção de medicamentos finais, o domínio do mercado pelas empresas líderes do oligopólio mundial e a realização restrita das atividades de maior densidade tecnológica [...]*”, como a produção de ingredientes farmacêuticos ativos e atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Estes autores mostram um déficit progressivo da balança comercial de produtos farmacêuticos brasileiros, evidenciando a fragilidade da cadeia farmacêutica nacional e concluem que “[...] *o setor farmacêutico brasileiro situa-se num patamar muito abaixo do padrão internacional, tanto em termos de investimentos e atividades inovativas como com relação ao investimento em atividades de P&D [...]*” (p. 63).

A indústria farmacêutica, seja pública ou privada, junto com outros setores industriais de base química e biotecnológica, mecânica, eletrônica e de materiais e setores prestadores de serviço à saúde (hospitais, ambulatórios e serviços de diagnóstico e tratamento), compõem o

que Gadelha³ (2003) definiu como Complexo industrial da Saúde (CIS)^{*}. Assim, o CIS engloba “[...] duas lógicas distintas, a sanitária e a do desenvolvimento econômico. Isso porque a saúde, simultaneamente, constitui um direito de cidadania e uma frente de desenvolvimento e de inovação estratégica na sociedade de conhecimento [...]” (Gadelha⁴ 2006).

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), unidade técnico científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), é o único laboratório farmacêutico oficial vinculado ao Ministério da Saúde (MS). Ao estabelecer a missão de “[...] Contribuir para a promoção da saúde pública por meio da produção de medicamentos, do desenvolvimento tecnológico e da difusão de conhecimentos [...]”⁵, Farmanguinhos define sua participação em várias lógicas do SNIS e também do CIS: *produção em saúde*, pela produção de medicamentos; *gestão da inovação* pela P&D de produtos em linha (inovação incremental) e de novos produtos, pesquisa de novas moléculas e formulações (inovação radical); *desenvolvimento e difusão de conhecimentos*, por meio de treinamentos internos, Centros de Estudos (abertos à todos) e cursos de especialização e mestrado profissionalizante; *atividades de interação*, por meio das antigas PPP (parcerias público privadas), atuais PDP (parcerias de desenvolvimento produtivo), importação e exportação de tecnologias e terceirização de etapas produtivas; e ainda contribui como *fomentador de políticas* de fortalecimento da indústria nacional.

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial da Saúde⁶ – OMS (2005, p. 41) e ratificada pela regulamentação brasileira⁷ (RDC nº 4/2009), como “[...] atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos[...]”. Para esta organização, os principais objetivos da farmacovigilância são a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado e a educação e informação dos pacientes⁸. Tais objetivos são consonantes com o direito à saúde e, portanto, apresentam uma lógica sanitária (e não econômica), mesmo quando a farmacovigilância é realizada em uma indústria farmacêutica, que pelo caráter produtivo tenderia a enfatizar mais a lógica econômica em detrimento da sanitária.

^{*} Em artigos recentes o autor tem utilizado o termo CEIS (Complexo Econômico e Industrial da Saúde) no lugar de CIS (Complexo Industrial da Saúde).

Ainda de acordo com a OMS⁸, a notificação espontânea é a principal fonte para coleta de informações após a comercialização de medicamentos. Contudo, outras fontes de informação são preconizadas em farmacovigilância e estão previstas em documentos internacionais, como os guias da Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Conference on Harmonization – ICH*) e na recente norma nacional, a Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009⁷ que serão abordados neste trabalho. O Plano de Farmacovigilância (PFV), previsto nesses documentos (ICH⁹, 2004; Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁰, 2009), compõe um sistema de gerenciamento de risco dos detentores de registro e descreve as ações de rotina e ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos, que devem ser propostas antes do registro de medicamentos, durante a etapa de desenvolvimento.

As atividades de farmacovigilância, em Farmanguinhos, foram iniciadas em 2007 (Fundação Oswaldo Cruz¹¹, 2007), quando passaram a ser realizadas ações para viabilizar a captação, registro, codificação, avaliação e transmissão à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) das notificações espontâneas recebidas. A área de farmacovigilância percebeu necessidade de interlocução com outras áreas ligadas às atividades de comunicação e de desenvolvimento de medicamentos, onde prevalecem outros tipos de organização e de mecanismos de coordenação. Além disto, quando a nova legislação, publicada em 2009, estabeleceu exigências como a elaboração de Planos de Farmacovigilância (PFV), tornou-se evidente a necessidade de maior aproximação entre essas áreas, de forma a identificar os conhecimentos e atitudes dos profissionais sobre a farmacovigilância e as normas a ela referentes, bem como sistematizar propostas destes profissionais, sendo neste âmbito que se insere a proposta deste trabalho.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

2.1. Histórico da farmacovigilância

2.1.1. A farmacovigilância no mundo

Conforme Dias et al.¹² (2005) “[...]o risco do uso de remédios é conhecido desde a antiguidade” e “embora sejam formulados para prevenir, curar e aliviar enfermidades, produtos farmacêuticos podem gerar danos[...]”. Alguns casos emblemáticos destes danos e ações estimuladas por eles estão descritos a seguir.

De acordo com Barros¹³ (1992), Galeno (AC. 201-131) já fazia “[...]alusão ao potencial efeito venenoso presente em todo e qualquer fármaco[...]”. O imperador germânico, Frederico II (1194-1250) adotou a primeira medida reguladora de medicamentos em 1224, ao determinar que se realizasse inspeção de rotina nos medicamentos preparados pelos boticários. Em 1785 a intoxicação digitálica foi descrita pelo médico e botânico inglês Withering. Em 1848 foi aprovada uma norma pioneira de controle de qualidade de produtos farmacêuticos, após a comprovação de adulteração da quinina importada pelo exército dos Estados Unidos.

Há mais de 160 anos atrás, em 1848, uma jovem de 15 anos morreu durante cirurgia na unha de pododáctilo. A morte ocorreu, provavelmente, por fibrilação ventricular pelo uso de clorofórmio como anestésico. Nesta época a revista médica do Reino Unido, *The Lancet*, formou uma comissão para relato de casos relacionados à anestesia e os achados foram publicados no jornal em 1893, dando início ao sistema de notificação espontânea ou voluntária de suspeitas de reação adversa a medicamentos (RAM)[†] na Inglaterra. Em 1906 o órgão regulador de medicamentos dos Estados Unidos, hoje denominado *US Food and Drug*

[†]As definições de eventos adversos e reações adversas a medicamentos utilizadas neste trabalho foram baseadas na atual regulamentação brasileira sobre farmacovigilância, a RDC nº 4/2009⁷. Tendo em vista que a definição de reações adversas a medicamentos pressupõe relação causal com um medicamento, procurou-se utilizar este termo precedido da palavra “suspeita”, sempre que possível.

Administration (FDA), aprovou um Ato que exigia que medicamentos fossem puros e livres de contaminação, mas ainda não havia exigência sobre a eficácia (Routledge¹⁴, 1998). Apesar deste Ato, em 1922 foram descritos casos de icterícia atribuídos ao tratamento da sífilis com arsênico¹³ e em 1937 ocorreram 107 mortes pelo uso de dietilenoglicol como veículo em elixir de sulfanilamida. O caso resultou na alteração do Ato original, tornando crime não informar os excipientes ou fazer propaganda falsa¹⁴. Há, ainda, relatos de anemia aplástica causada pelo uso de cloranfenicol, conhecidos desde 1950 (Aagaard¹⁵, 2007) e relatos de cem mortos na França, após ingerir uma especialidade farmacêutica utilizada para tratar furunculose que continha estanho¹³.

Foi, no entanto, na década de 1960 que aconteceu a tragédia que forçou as autoridades a iniciarem esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos^{6, 15}. Em 1961 um obstetra australiano, William McBride, relatou um aumento de 20% na malformação fetal e aparecimento de uma malformação rara até então, denominada focomelia, associadas ao uso da talidomida durante a gravidez¹⁴. O fármaco foi retirado do mercado, mas deixou pra trás o trágico saldo de 4 mil casos de focomelia, com 498 mortes¹³.

Assim, de 1960 a 1965, a maioria dos países europeus estabeleceu centros nacionais para monitorização de suspeitas de RAM¹⁵. Em 1963, a décima sexta Assembléia Mundial da Saúde adotou uma resolução (*World Health Assembly – WHA 16.36*) que reafirmou a necessidade de ações imediatas em relação à rápida disseminação de informações sobre RAM e que conduziu, em 1968, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶. As autoridades estavam cientes das necessidades futuras (em especial devido ao número de potenciais novos medicamentos em estudo nas décadas de 1970 e 1980)¹⁵. Foram, então, desenvolvidos sistemas para a coleta e avaliação de casos individuais de suspeitas de RAM para posterior junção internacional numa base central. Esta base central viabilizaria o trabalho dos órgãos reguladores nacionais de medicamentos, para melhorar o perfil de segurança dos medicamentos e ajudar a evitar outras tragédias⁶.

Em 1978 o projeto piloto estendeu seu âmbito de abrangência, compondo o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, ora coordenado pelo *the Uppsala Monitoring Centre* (UMC) em Uppsala, Suécia, com supervisão de um comitê internacional⁶. Esse programa proporciona fórum de discussão para os países membros e,

dentre outras atividades, recebe e armazena notificações de casos individuais de suspeita de RAM. Até maio de 2010, 98 países se juntaram ao programa, que até esta data recebeu mais de 5 milhões de notificações¹⁶.

A farmacovigilância tem evoluído ao longo dos anos e métodos ativos de vigilância têm sido adotados em complementação aos métodos convencionais, como a notificação voluntária. Um resumo sobre os principais métodos usados em farmacovigilância será apresentado mais adiante.

Também a farmacovigilância como atividade reguladora tem evoluído e um programa de desenvolvimento e uso de medicamentos foi lançado no início dos anos 80 pelo Conselho para Organizações Internacionais das Ciências Médicas (*the Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS*), em colaboração intensa com a OMS. O CIOMS promoveu um fórum de discussão sobre a comunicação de informações sobre segurança entre reguladores e a indústria farmacêutica. Muitas das recomendações do CIOMS resultantes dessas discussões foram adotadas pela Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Conference on Harmonization – ICH*) nos anos noventa, resultando em impacto notável na regulação internacional de medicamentos.⁶

2.1.2. A farmacovigilância no Brasil

No Brasil, as atividades de farmacovigilância foram preconizadas desde a década de 70 em vários dispositivos legais, como o artigo 79 da Lei nº 6.360/76 e 139 do Decreto nº 79.094/77, que tratam da notificação dos acidentes ou reações nocivas causados por medicamentos ao órgão de vigilância sanitária competente. Em 1998 a farmacovigilância foi incluída como ação prioritária na promoção do uso racional de medicamentos pela Política Nacional de Medicamentos (Portaria MS nº 3.916/98).¹²

Em âmbito internacional, a Portaria MS nº 577/1978 estabeleceu que o Brasil, na qualidade de Estado Membro da Organização Mundial de Saúde, deveria “[...]comunicar-lhe a adoção de qualquer medida limitativa ou proibitiva do emprego de um medicamento que tenha efeitos prejudiciais graves, adotada em consequência de avaliação nacional[...]”.¹²

As orientações sobre farmacovigilância, mesmo previstas em documentos legais desde 1976, começaram a ser cumpridas, de forma mais sistemática, apenas após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. A partir de então, foi estabelecida uma área específica de farmacovigilância na Anvisa e, em 2001, a Portaria nº 696/2001 instituiu esta área como Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). Esta Portaria oficializou o Brasil como 62º país admitido no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo UMC, em Uppsala, Suécia.¹²

Desde então, algumas resoluções passaram a determinar a apresentação de relatórios periódicos de farmacovigilância para registro ou renovação de registro de medicamentos¹², sem, contudo, definir claramente o conteúdo de tais relatórios. Além disto, a Anvisa desenvolveu várias atividades ao longo dos anos, como a constituição de uma rede de Hospitais Sentinela e de Farmácias Notificadoras, definição de formulários para notificação voluntária aos diversos públicos, atividades de comunicação em farmacovigilância, vigilância de recolhimentos internacionais, estímulo à descentralização das ações de farmacovigilância, dentre outras.¹²

Os primeiros ensaios para sugerir uma regulamentação foram publicados nas Consultas Públicas nº 78/2003 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁷, 2003) e nº 2/2008 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁸, 2008).

Finalmente, em 2009, a Anvisa publicou a Resolução RDC nº 4⁷, de 10 de fevereiro, que definiu as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Esta resolução padronizou conceitos, definiu funções de rotina em farmacovigilância, estabeleceu forma e prazos para notificação de eventos adversos, de acordo com a gravidade, e estabeleceu a necessidade de elaboração de relatórios periódicos de farmacovigilância, planos de farmacovigilância e de minimização de risco, além da possibilidade de inspeções em farmacovigilância e de estudos fase IV, pós-registro. Foi estabelecido o prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias para que os detentores de registro de medicamentos cumpram as determinações da resolução (prazo vencido em fevereiro de 2010) e de 180 (cento e oitenta) dias para que a Anvisa disponibilize ferramentas e sistemas necessários.

As ferramentas e sistemas preconizados na resolução foram disponibilizados por meio de quatro Guias de farmacovigilância aprovados pela Instrução Normativa nº 14 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁹, 2009), de 27 de outubro de 2009 e disponibilizados no endereço eletrônico da Anvisa. Todos os Guias foram baseados em orientações internacionais, visando estabelecer uma relação harmônica com estes critérios. Na próxima seção são apresentadas algumas considerações e entendimentos sobre estes critérios.

O primeiro Guia estabeleceu orientações práticas para a monitorização do cumprimento das Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária²⁰, 2009). Ele foi referenciado em documentos da União Européia e da Agência inglesa de regulação de medicamentos, a *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA).

O segundo Guia estabeleceu orientações para a preparação de Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária²¹, 2009) e é referenciado em Guia do ICH, com adaptações.

O terceiro Guia estabelece orientações para a preparação do Plano de Farmacovigilância (PFV) e do Plano de Minimização de Risco (PMR)¹⁰. Apresenta em seu anexo, além disto, alguns dos principais métodos em Farmacovigilância. Para elaboração do guia foram utilizados como referências documentos do ICH, EMA e FDA.

O quarto e último Guia (Agência Nacional de Vigilância Sanitária²², 2009) apresenta um glossário com termos utilizados em farmacovigilância, que serão adotados neste trabalho. Cabe ressaltar que uma definição nacional sobre evento adverso, gravidade de um evento adverso e reação adversa a medicamento foi estabelecida apenas neste último guia, conforme **Quadro 1**.

Quadro 1 - Definição de evento adverso e gravidade.

EVENTO ADVERSO: qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento.

EVENTO ADVERSO GRAVE: são consideradas graves as seguintes situações:

- Óbito.
- Ameaça à vida: Há risco de morte no momento do evento.
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente: Hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também inclui um prolongamento da internação devido a um evento adverso.
- Incapacidade significativa ou persistente: É uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal.
- Anomalia congênita.
- Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento
- Evento clinicamente significativo: É qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

EVENTO (ADVERSO) NÃO-GRAVE: qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave.

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO: é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Guia de farmacovigilância²². Anexo IV).

2.1.3. A farmacovigilância nos estados brasileiros

A farmacovigilância, cujo sistema inicial era, segundo a OMS, fortemente centralizado, tem sofrido modificações nos últimos anos. Assim é que a descentralização tem sido opção em muitos países, principalmente nos de grandes dimensões demográficas, resultando em maior número e qualidade das notificações.⁸ No Brasil, esta descentralização pode ser favorecida por ser este um dos princípios do SUS (Brasil²³, 1990).

Assim, alguns centros regionais de farmacovigilância foram criados no Brasil. Neste sentido, o Estado de São Paulo foi o pioneiro, pela instituição, em 1989, do Núcleo de Vigilância Farmacológica do CVS (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²⁴, 1989), que tinha entre os objetivos a elaboração de programa para implantação da farmacovigilância. Em 1998 foi implantado o Programa Estadual de Redução das Iatrogenias (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²⁵,

1998) e, em 2000, foi publicada a Portaria CVS nº 10 (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²⁶, 2000), que estabelece em seu artigo 2º que “[...]as empresas detentoras de registro de medicamentos deverão encaminhar ao Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo as Notificações espontâneas de eventos adversos ocorridos com o uso de Medicamentos, relatados por profissionais de saúde[...]”.

Dentre as outras experiências estaduais destacam-se os centros regionais de farmacovigilância do Ceará, Bahia, Goiás, Paraná e Rio de Janeiro²⁷. Destaca-se o Centro de Farmacovigilância do Ceará (Ceface), que foi criado em 1996 pelo Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) (Coelho *et al.*²⁸, 2005).

No entanto, a publicação da Portaria CVS nº 10²⁶ pode ser considerada um marco no Brasil, pois foi a primeira regulamentação em farmacovigilância direcionada especificamente aos fabricantes de medicamentos. Freitas e Romano-Lieber²⁹ (2007), realizaram avaliação sobre o impacto da publicação desta portaria na implantação de programas de farmacovigilância em indústrias farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo. Dentre as conclusões do trabalho, podemos destacar a força atribuída às normas e regulamentos editados pelo setor público, uma vez que a maior parte das empresas do estudo implantou o programa após a publicação da referida Portaria. Outros destaques são a constatação de que o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) “[...] foi a maior fonte de captação de relatos de eventos adverso [...]s” e de que “[...]o padrão de resultados depende em grande parte do número de setores envolvidos tanto na empresa como fora dela. [...]” As autoras ressaltam a necessidade de promoção interna, mostrando a farmacovigilância como um elo de integração entre os diversos setores da empresa.

2.2. A farmacovigilância na indústria farmacêutica

2.2.1. Contextualização da farmacovigilância na indústria

Talbot e Nilsson³⁰ (1998) consideram que os objetivos da farmacovigilância são essencialmente os mesmos, seja para a indústria, seja para agências reguladoras; e consiste em “[...] proteger os pacientes de danos desnecessários pela identificação de riscos desconhecidos anteriormente, pela definição de fatores de predisposição, identificação de falsos sinais de segurança e quantificação do risco em relação ao benefício [...]”.

Para a OMS⁶, a indústria farmacêutica tem responsabilidade primordial pela segurança dos medicamentos e está em posição privilegiada para monitorar a segurança dos medicamentos no começo do desenvolvimento e ao longo da vida do medicamento. Ainda de acordo com a OMS, em anos recentes têm surgido esforços para organização regional e internacional de harmonização, facilitando a troca de informações entre a indústria e as autoridades reguladoras. Além disto, os altos padrões reguladores que foram estabelecidos em âmbito nacional e internacional e a crescente exigência de monitorização pós-comercialização de medicamentos têm levado ao aumento no número de profissionais envolvidos com a farmacovigilância na indústria farmacêutica.

A avaliação de segurança de medicamentos pela indústria farmacêutica é realizada em dois momentos: antes da comercialização, onde é utilizada metodologia experimental, com ensaios não clínicos e clínicos; e após a introdução do medicamento no mercado, onde a principal metodologia é observacional. Em geral, os dados experimentais têm maior qualidade que os observacionais, podendo controlar melhor possíveis fatores de confusão. No entanto, os dados de estudos epidemiológicos observacionais têm apresentado um papel importante e crescente³⁰ e são fundamentais, uma vez que as questões de risco são mais dificilmente respondidas em desenhos que são, por natureza, distantes da realidade clínica.

Após a introdução do medicamento no mercado, a principal fonte de informação em farmacovigilância é notificação voluntária, que é um sistema de amplitude regional ou nacional para a notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos⁸. As vantagens e desvantagens deste sistema são bem conhecidas. Vantagens incluem o custo-benefício para detecção de RAM raras e desconhecidas e desvantagens incluem a sub-notificação, variações nas notificações de acordo com tempo de mercado, dentre outras (Moseley³¹, 2004).

Outra fonte de informação muito utilizada por autoridades regulatórias e indústrias após a introdução do medicamento no mercado é o Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF), conhecido internacionalmente como *Periodic Safety Update Report* (PSUR), um documento único que permite a avaliação periódica e abrangente dos dados de segurança de medicamentos comercializados. As informações deste documento vêm de diferentes fontes, como a notificação voluntária, literatura, ensaios clínicos, registros dados do órgão regulador e outros (Klepper³², 2004).

As diretrizes para a elaboração do RPF estão contidas no Guia E2C do ICH (*International Conference on Harmonisation*³³, 1996), aprovado em 1996 e seu adendo, aprovado em 2003, e representam importante ferramenta para identificação de sinais de segurança. No entanto, ele tem algumas deficiências, como apresentar apenas a visão do detentor do registro, qualidade variável e a possibilidade de duplicação da avaliação pelo órgão regulador dos países em que o medicamento é registrado³¹.

Para Tsintis e La Mache³⁴ (2004) o conhecimento sobre o perfil de segurança de um medicamento é um processo em contínua evolução e novas informações sobre segurança refletem sua evolução. Aspectos relacionados à segurança são estabelecidos durante todas as fases de desenvolvimento do produto, desde os estudos não-clínicos em animais, *in vitro* até os ensaios clínicos em humanos (Fases I, II, III e também IV). Ainda de acordo com estes autores, recentemente especialistas na área identificaram a necessidade emergente de modernização da farmacovigilância por meio do início antecipado de planejamento do processo (antes da autorização de comercialização); da pró-atividade no sentido de estabelecer a segurança e não apenas aguardar a ocorrência de danos. Assim, alguns autores propõem que o processo de farmacovigilância seja planejando desde o início do ciclo do medicamento (Waller; Evans³⁵, 2003).

As agências reguladoras da União Européia (EMA) e dos Estados Unidos (FDA) concentraram esforços na formulação de estratégias de “gerenciamento de risco” e grupos internacionais, como o CIOMS e ICH estabeleceram grupos de discussão para o desenvolvimento de novos guias, contemplando as diretrizes contidas no Guia E2C do ICH.³³

Como resultados destas discussões foram publicados Guias que contemplam a farmacovigilância durante o desenvolvimento do produto. Em novembro de 2004 foi publicado o Guia E2E do ICH⁹, estabelecendo a estrutura de um Plano de Farmacovigilância, que foi dividido em três seções: *especificações de segurança*, que é um sumário com os riscos identificados, riscos potenciais e falta de alguma informação importante; *Plano de Farmacovigilância*, baseado nas especificações de segurança, inclui a farmacovigilância de rotina (como notificação voluntária e PSUR), no caso de nenhum risco significativo potencial ser identificado, ou estudos de segurança complementares, no caso de situações onde questões chave são identificadas; e *Métodos em Farmacovigilância*, que serão abordados mais à frente.¹⁰

Em 2005 foi publicado o Guia de Gerenciamento das Informações de Segurança produzidas por Ensaio Clínicos (*Management of Safety Information from Clinical Trials*), com o relato do grupo de trabalho CIOMS VI (CIOMS Working Group VI). O documento representa uma mudança do gerenciamento das informações de segurança pós-comercialização, que se baseia nas notificações voluntárias, para o gerenciamento das informações de ensaios clínicos, englobando desde os primeiros ensaios clínicos até a pós-comercialização (*Council for International Organizations of Medical Sciences*³⁶, 2005)

Mesmo com todos os avanços descritos, ainda há muito a se discutir em relação à farmacovigilância na indústria farmacêutica. A OMS⁶ entende que “[...] *pode haver problemas e, às vezes, interesses contraditórios no âmbito da indústria farmacêutica, quando se trata das preocupações da saúde pública, oriundas das questões de segurança de medicamentos [...]*”. Muitas vezes os patrocinadores de estudos (em geral, as indústrias farmacêuticas) impõem limitações sobre como e se os resultados de um determinado estudo serão levados a público. Este posicionamento leva à ausência de confiabilidade e precisão das informações e pode comprometer a assistência e segurança do paciente. O desafio é a superação de falhas nas etapas pré e pós-comercialização e adoção de abordagem mais pró-ativa em relação à segurança dos medicamentos, em vez das táticas defensivas. Outros problemas apontados pela OMS, em relação à indústria farmacêutica são: a falta de reconhecimento da necessidade de monitorização contínua da segurança também de medicamentos genéricos e outros estabelecidos no mercado há mais tempo; e, fora os países da OECD (Organização para a Cooperação Econômica e Desenvolvimento – *Organization for Economic Co-operation and Development*), a falta de comprometimento das indústrias com as atividades da farmacovigilância

A *International Society of Drug Bulletins*³⁷ (ISDB, 2005) também considera que a indústria farmacêutica representa obstáculos à farmacovigilância em relação a alguns aspectos, como *desinformação* (p.e. maior ênfase à eficácia do que aos eventos adversos), *falta de transparência* (p.e. limitações do acesso a todos os dados clínicos relevantes, na condução de ensaios clínicos), *desestímulo à notificação de RAM* (p.e. questionários de notificação muito extensos e complexos) e *falhas na condução de estudos* (p.e. pouco interesse em estudos epidemiológicos custosos e de longa duração, em preferência a delineamentos que demonstrem benefícios econômicos).

2.2.2. Métodos em farmacovigilância

Existem vários métodos que podem ser usados nas atividades de farmacovigilância, cada um com forças/vantagens e fraquezas/limitações. No entanto, a escolha do melhor método a ser utilizado varia de acordo com o objetivo do estudo: se é um risco identificado, potencial ou falta de informação ou se é a detecção de sinal, avaliação ou demonstração de segurança. O anexo do Guia E2E, do ICH⁹, citado anteriormente e também o Guia brasileiro de Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco¹⁰ apresentam alguns métodos chave, sem, contudo esgotar o assunto. Será apresentado, a seguir, breve resumo (baseado nos referidos guias) de alguns métodos de Vigilância passiva, Vigilância ativa, Estudos observacionais comparativos, Investigação Clínica alvo e Estudos Descritivos.

2.2.2.1. Vigilância Passiva

A Vigilância Passiva é representada principalmente pela *notificação voluntária* e suas variações, como a *série de casos* e a *notificação intensificada*.

A notificação voluntária é “[...] toda e qualquer suspeita de reação adversa a um determinado medicamento que são, espontaneamente, transmitidas pelos profissionais de saúde para as empresas farmacêuticas ou centros de farmacovigilância [...]”.¹⁰

Este sistema de notificação surgiu internacionalmente logo após a tragédia da talidomida e se tornou método fundamental para coleta de informação de segurança após comercialização de um medicamento. A principal função deste sistema é a detecção de sinais de RAM raras e graves o mais cedo possível (Härmark; van Grootheest³⁸, 2008).

Este é considerado o melhor método para se iniciar um sistema de farmacovigilância, pois apresenta algumas vantagens como ser de fácil implementação, não intervencionista, de baixo custo e de grande cobertura, tanto de medicamentos como de “tipos” de pacientes. Entretanto, existem limitações na análise dos dados, especialmente decorrentes da sub-notificação, um problema bem conhecido, e das notificações seletivas. Estas últimas estão relacionadas a fatores como gravidade do evento, tempo de comercialização, apelos promocionais ou publicidade de um evento específico, dentre outros.^{10, 38}

A sub-notificação pode levar à falsa conclusão de que um risco não existe, enquanto a notificação seletiva de um risco pode dar a falsa impressão de sua dimensão. No entanto, de

acordo com Härmark e van Grootheest³⁸ (2008), isto pode ser considerado uma vantagem para detecção de novos sinais, pois apenas os casos mais severos e inesperados são notificados.

Outras limitações, ainda citadas pelo guia brasileiro são a dificuldade de comparação dos dados entre os diversos medicamentos comercializados, dificuldade para detectar reações retardadas, número de pacientes expostos desconhecido, apresentação de vieses e o fato de não testar hipóteses de relacionamento causal (não define incidência).

A *série de casos*¹⁰ é uma variação da notificação voluntária e consiste no agrupamento de notificações de características específicas. São úteis para gerar hipóteses e podem também evidenciar uma associação entre um medicamento e uma suspeita de reação adversa, desde que observados critérios como a exclusão de notificações duplicadas, sem relação de causalidade, dentre outros.

A *notificação intensificada* é a utilização de métodos que estimulem e facilitem a notificação, como viabilizar formulários na internet ou utilizar sistemas específicos. Este método viabiliza aumento no número de notificações, mas não está livre das limitações próprias do método de vigilância passiva¹⁰.

2.2.2.2. *Vigilância Ativa*

A Vigilância Ativa é um método de busca contínua e pré-organizada que permite monitorar medicamentos de interesse, assim como reações adversas ou subgrupos da população. Os principais exemplos são as *Instituições Sentinela*, a *Monitorização de Eventos Relacionados com a Prescrição de Medicamentos* e *Conexão de registros entre diferentes bases de dados*¹⁰.

Instituições Sentinela são aquelas selecionadas para prover informações, tais como, dados de um subgrupo de pacientes ou informações sobre o uso do medicamento, como o potencial de abuso (por revisão de prontuários médicos ou entrevistas com pacientes ou médicos). A dificuldade na coleta das informações, seleção das instituições sentinela, poucos pacientes na amostragem e aumento de custo podem ser fatores limitantes.

A *Monitorização de Eventos Relacionados com a Prescrição de Medicamentos* (conhecida no Reino Unido, Nova Zelândia e Japão como PEM – *Prescription Event Monitoring*)

identifica pacientes por meio de dados provenientes de prescrição eletrônica ou banco de dados de seguros de saúde. Assim, é possível o envio de questionário para médicos prescritores ou pacientes para gerar hipóteses. A principal limitação é a baixa taxa de retorno e a preocupação com a manutenção da confidencialidade do paciente.

A *Conexão de registros entre diferentes bases de dados*[‡] (em inglês “*Record-linkage*”), constitui-se no método de reunir informações contidas em dois ou mais registros, tornando possível relacionar pacientes que apresentam uma mesma característica específica, como doença (registro de doença) ou medicamento (registro de exposição). Ambos os tipos de registro permitem coletar informações usando questionários padronizados em um modelo prospectivo. Pode ser útil para amplificação de sinal e tem a vantagem de ser um método rápido, muitas vezes de baixo custo, mas pode apresentar dados incorretos¹⁰.

2.2.2.3. *Estudos Observacionais Comparativos*

São métodos clássicos na epidemiologia e representam um componente chave na avaliação de uma suspeita de reação adversa. Os principais tipos são os *Estudos transversais*, *Estudos caso-controle*, *Estudos de Coorte*

Nos *Estudos transversais* “causa” e “efeito” são detectados simultaneamente, independentemente da exposição ou estado da doença ou evento adverso. São melhor utilizados para examinar a prevalência de uma doença, em um dado tempo. No entanto a relação temporal entre a exposição e o desfecho não pode ser diretamente verificada.

Nos *Estudos caso-controle* identifica-se o efeito (doença ou evento adverso) para investigar as causas (exposição). Na população em que surgiram os casos, seleciona-se também os controles ou pacientes sem a doença ou evento de interesse. É possível definir o *odds ratio* (OR), uma estimativa do risco relativo (RR). É útil para investigar quando existe uma associação entre um medicamento (ou medicamentos) e uma doença ou evento raro, bem como para identificar fatores de risco para um dado evento adverso. É mais rápido e menos

[‡] Foi utilizada a definição traduzida e publicada pela Anvisa no livro “A importância da Farmacovigilância. Monitorização da segurança de Medicamentos” (2005)⁶, pois é mais completa do que a utilizada no Anexo III do Guia de Farmacovigilância²²: “*Registros*”.

dispendioso que Estudos de Coorte, no entanto, é pouco eficiente para verificar exposições raras (medicamentos pouco utilizados).

Em *Estudos de Coorte* uma população sob o risco da exposição é acompanhada, ao longo do tempo. Pode-se identificar pacientes expostos e que desenvolveram o efeito em estudo em grandes bancos de dados ou por meio de coleta específica para o estudo. Assim, as taxas de incidências de um evento adverso podem ser calculadas. São úteis para casos de exposição rara (medicamentos pouco utilizados). No entanto, apresentam dificuldades para recrutar um número suficiente de pacientes expostos a um dado medicamento ou um estudo, quando o desfecho é raro, além de serem mais demorados e mais caros que estudos caso-controle¹⁰.

2.2.2.4. *Investigação Clínica alvo*

A Investigação Clínica alvo engloba estudos clínicos adicionais que podem ser utilizado para determinar e quantificar a magnitude de um risco ou benefício em sub-populações especiais, que não foram adequadamente avaliadas no período de ensaios clínicos pré-registro. A principal limitação é a demanda intensiva de recursos e a possibilidade das medidas de desfecho serem muito simplificadas, o que pode levar a um impacto na qualidade e na utilidade definitiva do ensaio.¹⁰

2.2.2.5. *Estudos Descritivos*

São estudos, primariamente, usados para obter a taxa de base de um desfecho ou estabelecer a prevalência do uso dos medicamentos em uma população específica. No entanto não servem para a detecção ou verificação de associação entre uma reação adversa com um dado medicamento. Os exemplos são a *História Natural da doença* e os *Estudos de Utilização de Medicamentos*¹⁰.

No primeiro exemplo, estuda-se *história natural da doença*, incluindo as características de pacientes e a distribuição da doença ou reações em populações selecionadas. Esses estudos examinam aspectos específicos de uma reação adversa, bem como a taxa de incidência de base ou os fatores de risco para uma reação adversa específica¹⁰.

No segundo exemplo, *Estudos de Utilização de Medicamentos*, descreve-se como um medicamento é comercializado, prescrito e usado, e, ainda, como esses fatores influenciam nos desfechos clínicos, sociais e econômicos. Podem ser usados para determinar se um

produto está sendo usado em determinadas populações ou para descrever os efeitos de uma medida reguladora e na atenção da mídia, quanto ao uso de um dado medicamento, a fim de determinar a relação entre o uso recomendado e a prática atual. Podem, ainda, auxiliar na detecção de potencial de abuso pela avaliação das doses tomadas ou se existe evidência de prescrição indevidamente repetida. Uma limitação importante pode ser a perda dos dados sobre os desfechos clínicos ou da informação da indicação de uso de um medicamento¹⁰.

2.2.3. A farmacovigilância em Farmanguinhos / Fiocruz

As principais fontes de informação de casos de eventos adversos disponíveis para os detentores de registro, de acordo com o item 1.4.6 do Guia de farmacovigilância para preparação de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF)²¹, são as notificações espontâneas (tanto de profissionais da saúde como de não profissionais da saúde), estudos clínicos, literatura, órgãos reguladores e outras, como permuta de notificações entre parceiros contratuais.

O estudo realizado por Freitas e Romano-Lieber²⁹ (2007), citado anteriormente, conclui que a principal fonte de captação de relatos de eventos adversos entre as indústrias farmacêuticas de São Paulo é o SAC. Outras fontes apontadas foram a área de Pesquisa Clínica e a força de vendas ou representantes, além da literatura.

Em Farmanguinhos, assim como nas empresas de São Paulo estudadas por Freitas e Romano-Lieber²⁹, a única fonte de captação de relatos de eventos adversos, apontada em procedimento da Farmacovigilância (Carvalho³⁹, 2007), é o SAC. A origem e forma de captação, no entanto, podem variar muito. Os relatos são originados de pacientes, parentes, profissionais da saúde e outros, que utilizam as mais diferentes formas de contato disponibilizadas, como o telefone gratuito (0800), o sistema eletrônico da Ouvidoria da Fiocruz (que encaminha, posteriormente, os relatos ao SAC), ofícios recebidos de instituições, etc.

Esta captação apenas pelo SAC se justifica por Farmanguinhos ser uma instituição pública, ligada diretamente ao Ministério da Saúde, e apresentar algumas características diferentes da maioria das indústrias farmacêuticas. Uma delas é que sua força de vendas é voltada para o setor público e não realiza a estratégia de vendas conhecida como “visitação médica”, uma

prática comum entre as indústrias privadas e que poderia ser utilizada como fonte de captação de relatos. Além disto, a captação apenas pelo SAC se justifica pelas características dos produtos de Farmanguinhos que, em geral, são produtos similares e genéricos, não exigindo estudos clínicos fase II e III (em geral, são realizados apenas estudos de bioequivalência) ou buscas aprofundadas na literatura (por serem produtos relativamente bem conhecidos), que também poderiam ser fontes de captação de casos.

Desde o ano 2000 o SAC registra os atendimentos com solicitações de informações, reclamações, elogios e sugestões. No entanto, por falta de informação e regulamentação, os registros sobre eventos adversos e suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) realizados por Farmanguinhos até 2007, não apresentavam quantidade suficiente de dados ou qualidade[§] das informações. Após levantamento dos dados primários registrados pelo SAC até 2007, verificou-se que nenhum registro apresentava todos ou pelo menos a maioria das informações consideradas mínimas pela OMS.

Diante do quadro apresentado e consciente da importância da farmacovigilância para a identificação precoce de problemas relacionados com os medicamentos e conseqüente prevenção e minimização de danos à saúde dos usuários, Farmanguinhos antecipou-se à regulamentação e iniciou as atividades de farmacovigilância em março de 2007. Para isto, criou o Núcleo de Farmacovigilância e Atendimento ao Cidadão (FAC) por meio da Portaria nº 007¹¹, de 2/3/2007, que teve como principais objetivos a implantação da farmacovigilância e a melhoria do atendimento ao cidadão sobre dúvidas com os medicamentos produzidos pelo Instituto.

O FAC englobava as atividades de farmacovigilância e as de Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC), o que facilitou a definição de procedimento específico³⁹ para Atendimento e Registro de Suspeitas de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e melhor parametrização

[§] Para a OMS⁸, uma notificação de caso deve conter, no mínimo informações sobre o paciente (idade, sexo, histórico médico); sobre o evento adverso (descrição das principais características, data de início, desenvolvimento e desfechos); sobre o medicamento suspeito (nome, dose, via de administração, datas de início e de suspensão do uso, indicação de uso, etc); de outros medicamentos utilizados; sobre outros fatores de risco (como alergias anteriores, outras patologias, etc) e identificação do notificador (nome, endereço), considerados confidenciais e utilizados somente para verificação de dados, conclusão e seguimento do caso.

do sistema de registro utilizado. Também foram necessárias adequações estruturais como a aquisição de referências bibliográficas essenciais, além de computadores e telefones.

Após a criação do FAC, em março de 2007, como mostrado na **Tabela 1**, pôde-se perceber uma inversão no perfil de atendimentos sobre Eventos Adversos (EA) em Farmanguinhos. Antes da implantação da Farmacovigilância a maioria era registrada apenas como informação. Após alteração simples no procedimento de atendimento, exigindo maior rigor ao atender o contato, percebeu-se que, na verdade, a maioria dos contatos sobre EA se dava após percepção de algum dano à saúde do paciente e, por isto, deveriam ser classificados como suspeitas de EA.

Tabela 1 – Atendimentos relativos a Eventos Adversos (EA) em Farmanguinhos. Períodos 2004 a 2006 e 2007 a 2009.

Triênio	2004 a 2006		2007 a 2009	
Solicitação informação EA	330	91,7%	62	20,6%
Notificação de suspeitas de EA	30	8,3%	239	79,4%
Total	360	100,0%	301	100,0%

Fonte: SAC de Farmanguinhos.

De acordo com a Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF) de Farmanguinhos, desde 2007 foram lançados quatro novos produtos por Farmanguinhos: Insulina Humana recombinante (NPH) de 100 UI/mL, Artesunato + Mefloquina, nas concentrações de 25mg + 55 mg e 100mg + 220 mg; Efavirenz 600 mg e Oseltamivir 75 mg.

A insulina é um produto anti-diabético e foi registrado pela Resolução RE nº 771⁴⁰, de 21/3/2007 como produto biológico. Isto foi possível após acordo de transferência tecnológica com o Instituto Indar, da Ucrânia, no qual oferece a tecnologia de produção de antirretrovirais para receber a de insulina humana recombinante⁴¹. Cabe ressaltar que, de acordo com item 3 do capítulo II da Resolução 315/2005⁴², “[...] *todas as solicitações de Registro, de Alterações de registro ou Revalidação de registro de Produtos Biológicos Terminados, “devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção [...]”* todas as solicitações de registro de produtos Biológicos serão analisadas de acordo com os requisitos desta Resolução. Isto significa que mesmo que o produto possua molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no Brasil, deverão ser apresentados todos os documentos exigidos para um novo produto.

O artesunato + mefloquina, um medicamento antimalárico inovador totalmente desenvolvido e registrado no Brasil foi resultado de uma parceria entre a Fiocruz, através de Farmanguinhos, e a o DNDi (Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas – *Drugs for Neglected Diseases initiative*), uma entidade internacional sem fins lucrativos. O medicamento associa as substâncias mefloquina e artesunato, antes utilizadas separadamente contra a malária⁴¹ e foi registrado como associação nova no Brasil (e também no mundo) pela Resolução RE nº 605⁴³, de 28/2/2008.

O efavirenz, um atirretroviral, foi registrado como medicamento genérico pela Resolução RE nº 213⁴⁴, de 23/1/2009. Este medicamento faz parte do coquetel anti-aids distribuído pelo Programa Nacional de DST/Aids e é resultado do primeiro licenciamento compulsório realizado no Brasil, decretado em maio de 2007⁴¹.

O oseltamivir, um medicamento antiviral, indicado para o tratamento da gripe A (H1N1) foi registrado como similar pela Resolução RE nº 3.125⁴⁵, de 28/7/2009, e produzido imediatamente para atender a uma demanda emergencial do Ministério da Saúde, em quantidade suficiente para atender 210 mil tratamentos.⁴¹

Novos produtos poderão ser lançados por Farmanguinhos no mercado em curto, médio ou longo prazo, de acordo com a etapa de desenvolvimento. De acordo com informação da Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST), recebida em 22 de junho de 2011, o Departamento de Serviços Tecnológicos (DESET) apresentava projetos com a situação descrita no **Quadro 2**, a seguir.

Quadro 2 – Situação de projetos do DESET.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Projetos concluídos (<i>pedido de registro submetido</i>): 2 tuberculostáticos; 2 antirretrovirais.- Projetos em desenvolvimento: 3 antirretrovirais; 1 anti-malárico; 2 penicilínicos; 1 anti-inflamatório; 1 anti-ulceroso; 1 anti-diabético. |
|--|

Fonte: Informação da CVST, datada de 22/6/2011.

Com a publicação da resolução específica para farmacovigilância, em 2009, Farmanguinhos percebeu a necessidade de separar as atividades do FAC e, para isto, foi publicada a Portaria nº 003, de 8/2/2010, definindo um responsável para a área de Farmacovigilância (FVG) e a Portaria nº 004, de 8/2/2010 para o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC).

Apesar da implantação da farmacovigilância ter sido uma iniciativa inovadora para Farmanguinhos, as atividades ainda se encontram em estágio embrionário, englobando o gerenciamento das notificações espontâneas, participação na revisão de informações sobre segurança do medicamento (revisão de bulas) e confecção de relatórios periódicos de farmacovigilância. Mesmo com quatro lançamentos de produtos desde 2007 após implantação da Farmacovigilância em Farmanguinhos, a área só foi informada com antecedência antes do lançamento da insulina, viabilizando apenas respostas passivas às notificações ocorridas após distribuição no mercado.

A adequação à nova legislação ainda exige maior interação entre as diversas áreas com o conhecimento necessário à farmacovigilância, a fim de viabilizar a elaboração dos documentos preconizados e uma ação mais pró-ativa da área de Farmacovigilância. Além disto, ainda podem ser desenvolvidas atividades não exigidas pela legislação, mas interessantes para a farmacovigilância, como o estímulo à notificação por meios promocionais e de marketing e ações educacionais ou orientadoras direcionadas à população.

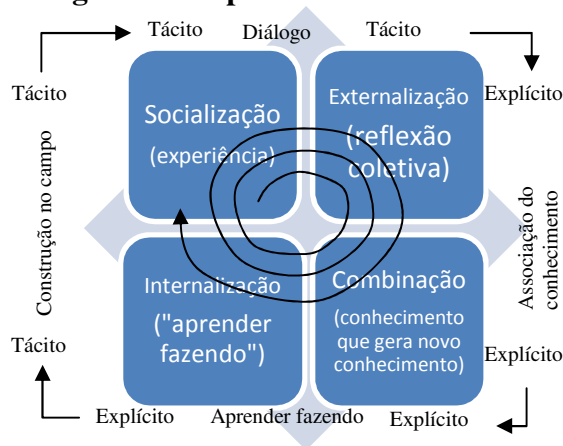
2.3. A farmacovigilância com foco no conhecimento

Tendo em vista que o “conhecimento” dos profissionais que participaram do estudo foi um dos principais focos do presente trabalho, e que, de acordo com Guia para elaboração do PFV/PMR¹⁰, estes documentos são exigidos principalmente para medicamentos novos ou após identificação de dano significativo, torna-se importante discutir brevemente sobre conhecimento organizacional e a farmacovigilância. Ainda que o tema “gestão do conhecimento” seja mais abrangente, para este trabalho foi utilizado um modelo consagrado na literatura e que já foi utilizado para mostrar a atuação de um sistema de registros em Farmacovigilância.

A **Figura 1** apresenta os quatro modos diferentes de conversão do conhecimento, formando uma interação contínua e dinâmica entre o conhecimento tácito e explícito: *socialização* (conversão do conhecimento tácito em tácito. Envolve o compartilhamento de experiências. Para a Farmacovigilância pode ser considerado como o processo de notificação de EA); *externalização* (conversão do conhecimento tácito em explícito. É um processo de criação

do conceito, provocado pelo diálogo ou pela reflexão coletiva. A tabulação dos dados da notificação é o exemplo para a Farmacovigilância); *combinação* (conversão do conhecimento explícito em explícito. Diferentes conhecimentos explícitos são combinados pela troca entre indivíduos, por meio de documentos, reuniões ou outras, podendo levar a novos conhecimentos. Para Aagaarda et al¹⁵ o exemplo deste modo ocorre quando a autoridade regulatória acessa os dados tabulados sobre EA) e *internalização* (conversão do conhecimento explícito em conhecimento tácito. É intimamente relacionada ao “aprender fazendo” ou experiência prática. No nosso exemplo, pode se considerar a publicação dos achados sobre farmacovigilância)

Figura 1 – Espiral do conhecimento.



Fonte: Adaptado de Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997, p. 80)

Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997) reconhecem que, para aplicação deste modelo, principalmente em organizações produtoras, estas devem fornecer um contexto apropriado para facilitação das atividades em grupo e para criação e acúmulo de conhecimento em nível individual. Para isto, definem cinco condições em nível organizacional que promovem a espiral do conhecimento: *intenção* (a aspiração da organização às suas metas. Se refere à visão sobre o tipo conhecimento que deve ser desenvolvido na organização); *autonomia* (todos os membros de uma organização devem agir de forma autônoma conforme as circunstâncias, ampliando a chance de introduzir oportunidades inesperadas); *flutuação ou caos criativo* (diferente da desordem total, trata-se de uma ordem cujo padrão é difícil de prever inicialmente e que estimulam a interação entre a organização e o ambiente externo. Os membros da organização enfrentam “colapsos” periódicos, que são interrupções no estado de ser habitual e confortável); *redundância* (existência de informações que transcendem as

exigências operacionais imediatas dos membros da organização e promove o compartilhamento do conhecimento tácito) e *variedade de requisitos* (a diversidade interna deve corresponder à variedade e à complexidade do ambiente, para permitir que a organização enfrente os desafios impostos pelo ambiente).

A partir destas cinco condições (*intenção; autonomia; flutuação ou caos criativo; redundância e variedade de requisitos*) estes autores apresentam um modelo ideal, que integra cinco fases do processo de criação do conhecimento organizacional e que correspondem em parte aos conceitos de conversão do conhecimento vistos anteriormente, como ilustrado no **Quadro 3**: (1) compartilhamento do conhecimento tácito; (2) criação de conceitos; (3) justificação dos conceitos; (4) construção de um arquétipo; e (5) difusão interativa do conhecimento.

Quadro 3 – Correspondência entre as cinco fases do processo de criação do conhecimento e os quatro modos de conversão do conhecimento

Fases do processo de criação do conhecimento	Descrição	Modo de conversão do conhecimento correspondente
Compartilhamento do conhecimento tácito	Exige a criação de um “campo” para interação dos indivíduos com conhecimentos tácitos. Um campo típico é uma equipe auto-organizada, na qual vários departamentos funcionais trabalham juntos para alcançar uma meta comum.	Socialização
Criação de conceitos	O modelo mental tácito compartilhado é verbalizado em palavras e frases, resultando em conceitos explícitos.	Externalização
Justificação dos conceitos	Demonstração de que os novos conceitos criados realmente valem a pena para a organização e a sociedade.	-
Construção de um arquétipo	Um conceito justificado (explícito) é transformado em algo tangível ou concreto (também explícito), como um protótipo, por exemplo.	Combinação
Difusão interativa do conhecimento	O novo conceito, que foi criado, justificado e transformado em modelo, inicia novo ciclo de criação do conhecimento. Ele pode ocorrer tanto dentro da organização quanto entre organizações.	Internalização

Fonte: adaptação de Nonaka e Takeuchi (1997, p. 95-102)

3. JUSTIFICATIVA

As informações coletadas durante a fase de pré-comercialização são, inevitavelmente, incompletas com respeito a possíveis reações adversas, devido às restrições envolvidas com os ensaios clínicos (número limitado de pacientes, diferenças entre condições aplicadas nos estudos e na prática clínica, limite de duração da pesquisa, dentre outras)⁸. Assim, ainda que os critérios de qualidade e eficácia de um medicamento sejam demonstrados antes da aprovação pelo órgão regulador, os critérios de segurança são menos exatos. A segurança não é absoluta, exigindo monitorização contínua dos medicamentos presentes no mercado.^{6, 8}

No âmbito nacional, além da evidente preocupação social, a farmacovigilância, se enquadra nos eixos condutores das diretrizes da PNCTIS (Brasil¹, 2005, p. 19), em relação à extensividade, que “[...] inclui toda pesquisa que visa ao avanço do conhecimento, seja aquela de aplicação imediata ou não. Inclui, portanto, além da produção de conhecimentos, [...] pesquisas sobre padrões de uso e relação custo/benefício [no caso da farmacovigilância pode ser entendida como relação benefício/risco] para diversos tipos de tecnologia em saúde, dentre outras [...]”.

Institucionalmente, na Fiocruz, os princípios da farmacovigilância também estão em consonância com as diretrizes firmadas no Plano Quadrienal de 2005 a 2008 (Brasil⁴⁷, 2005), pois viabiliza subsídios para “[...]a avaliação dos resultados em termos de eficácia e efetividade do setor, tanto em seus aspectos político-econômicos quanto sociais[...]”, amplia “[...]a capacidade de geração de conhecimento[...]” e intensifica a atuação da instituição com a sociedade.

Restringindo o âmbito institucional à Farmanguinhos, cabe ressaltar os aspectos legais. A farmacovigilância é citada em algumas legislações brasileiras desde 1976, sendo regulamentada mais especificamente para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, distribuídos ou comercializados no Brasil, a partir de fevereiro de 2010, conforme prazo estipulado no artigo 21 da Resolução nº 4⁷, de 10 de fevereiro de 2009. Destaca-se que os guias específicos sobre as ferramentas e sistemas necessários para o cumprimento de suas determinações, que deveriam ter sido publicados em agosto de 2009, só foram publicados dois meses depois, em outubro de 2009, reduzindo o período para adaptação das empresas.

Mais que padronizar as atividades de farmacovigilância para as indústrias, esta regulamentação e seus guias (em especial o Guia para preparação do PFV/PMR¹⁰) trouxeram para o Brasil o entendimento internacional, compartilhado por Tsintis; La Mache³⁴ (2004), de que o planejamento da farmacovigilância e a preocupação com o perfil de segurança deve ser iniciada ainda durante o desenvolvimento do medicamento.

Mesmo Farmanguinhos tendo iniciado suas atividades de farmacovigilância em 2007, elas ficaram concentradas nas notificações espontâneas, geradas após a comercialização do produto. Até então, houve pouca ou nenhuma participação das áreas envolvidas com pesquisa e desenvolvimento, que são as áreas que detém o conhecimento básico necessário para a elaboração dos PFV e PMR. Outras áreas de interesse da farmacovigilância são as áreas envolvidas com a comunicação, área de Assuntos Internacionais, medicina do trabalho e área de Gestão qualidade. As áreas de comunicação foram selecionadas pois são elas que entram em contato direto com o notificador e viabilizam, em um sentido, a captação das notificações espontâneas e, no outro sentido, a promoção do uso racional dos medicamentos. A participação da área de Assuntos Internacionais se dá quando da exportação ou importação de algum medicamento; a medicina do trabalho pode identificar riscos junto aos trabalhadores da instituição e a Gestão da Qualidade participa na identificação e investigação dos casos notificados. Assim, ressalta-se a necessidade de propor formas de sensibilização destas áreas para a farmacovigilância e a nova regulamentação brasileira

Espera-se que os dados obtidos relativos aos conhecimentos e atitudes dos profissionais de Farmanguinhos envolvidos com pesquisa, desenvolvimento, qualidade e comunicação com relação às atividades de interesse na construção do Plano de Farmacovigilância (PFV) e gerenciamento de risco de medicamentos, propiciem o conhecimento sobre as reais necessidades das áreas e, conseqüentemente, viabilize o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização. Ainda, com o planejamento antecipado, espera-se que os objetivos maiores da farmacovigilância (uso racional e seguro de medicamentos, minimização de riscos de ocorrência de eventos adversos) sejam atingidos de forma mais eficaz.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

- Propor estratégias para construção do Plano de Farmacovigilância (PFV), considerando os conhecimentos, atitudes e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos sobre a farmacovigilância e as normas a ela referentes.

4.2. Objetivos Específicos

- Descrever os conhecimentos e propostas dos profissionais de Farmanguinhos, com relação às atividades de interesse da farmacovigilância;
- Identificar as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos e seu monitoramento pós-comercialização;
- Sistematizar propostas de estratégias oriundas destes profissionais em relação à farmacovigilância e à construção do PFV dos medicamentos produzidos por Farmanguinhos.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Procedimento metodológico e local de coleta dos dados

Será realizado estudo exploratório seccional, utilizando a abordagem do CAP (conhecimentos, atitudes e práticas), junto aos gestores da “cúpula estratégica”^{**} de Farmanguinhos e profissionais das áreas envolvidas com pesquisa, qualidade e comunicação de Farmanguinhos, instituição pública de produção de medicamentos.

Para tanto, será aplicado questionário semi-estruturado aos gestores, profissionais que trabalham com pesquisa & desenvolvimento (P&D) de fármacos e medicamento e aos profissionais de áreas envolvidas com qualidade do produto e a comunicação junto ao público. A metodologia e o questionário a ser aplicado foram baseados na dissertação de mestrado de Pinheiro ⁴⁸ (2008), que utilizou a mesma abordagem CAP, porém com foco em um Hospital-Sentinela de ensino.

5.2. Critérios de Seleção

Consideram-se como critérios de inclusão: (1) um gestor de cada área da cúpula estratégica de FAR; (2) profissionais (indicados pelos gestores) envolvidos nos serviços que podem fazer alguma ação em farmacovigilância; (3) pesquisadores (mestres e doutores) envolvidos no desenvolvimento de novos medicamentos; (4) tempo de atuação na atual função tendo início em data anterior a fevereiro e 2010, quando passa a ter efeito a RDC nº 4/2009.

(1) Pela análise da estrutura de Farmanguinhos, disponibilizada em seu endereço eletrônico (www.far.fiocruz.br), e consulta à Assessoria Executiva (realizados em 2010), foram definidas as áreas da cúpula estratégica de Farmanguinhos, como se segue:

^{**} O termo “cúpula estratégica” utilizado neste trabalho deve ser entendido de acordo com a teoria das organizações de Henry Mintzberg, como o ápice estratégico. Sua função principal é a condução da organização (compreendendo definição da missão, objetivos e gerenciamento das atividades realizadas). Mais detalhes estão disponíveis em: Mintzberg H. Criando Organizações Eficazes: estruturas em cinco configurações.

- | | |
|--|--|
| 1. Diretoria | 8. Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT) |
| 2. Gabinete | 9. Coordenação da Gestão da Qualidade (CGQ) |
| 3. Assessoria Executiva | 10. Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST) |
| 4. Assessoria de Projetos Especiais | 11. Coordenação de Informação e Comunicação (CIC) |
| 5. Vice-diretoria de Gestão Institucional | 12. Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF) |
| 6. Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI) | |
| 7. Vice-diretoria de Operações e Produção (VDOP) | |

(2) Dentre as áreas da cúpula estratégicas, foram identificadas as seguintes áreas que podem fazer alguma ação em farmacovigilância:

- Gabinete por estar envolvido com a área de Assuntos Internacionais
- Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT)
- Coordenação da Gestão da Qualidade (CGQ)
- Coordenação de Informação e Comunicação (CIC)

(3) Foram identificadas as seguintes áreas envolvidas com P&D de fármacos e medicamentos:

- Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)
- Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI)

A definição dos colaboradores da CVST, VDEPI e CGQ se deu por indicação da chefia, utilizando como orientação o envolvimento com os temas selecionados (gestão de pesquisa ou desenvolvimento de medicamentos, qualidade e comunicação ao cidadão). Na VDEPI foi indicada a totalidade de pesquisadores mestres e doutores e na CGQ procurou-se indicar pelo menos um representante de cada sub-área (Assuntos Regulatórios, Garantia da Qualidade, Controle da Qualidade, Validação e Qualificação, Serviço de Atendimento ao Cidadão e Desenvolvimento de Embalagem).

Assim, a população de estudo, 108 (cento e oito) profissionais, foi constituída por amostra de conveniência. Os doze componentes da cúpula estratégica foram selecionados por serem gestores. Os demais respondentes foram indicados pelas respectivas chefias, considerando os critérios de inclusão elencados anteriormente: 1 (um) representante do Gabinete e 1 (um) da VDGT, 32 (trinta e dois) profissionais da CGQ e 2 (dois) profissionais da CIC; 12 (doze) profissionais da CVST e 48 (quarenta e oito) profissionais da VDEPI.

A partir daí, foi solicitado aos Recursos Humanos (RH) a relação do total de colaboradores por cada área da cúpula estratégica. Com esta informação é possível verificar a relação de população do estudo com o universo da pesquisa (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Relação entre total de colaboradores de Farmanguinhos e sujeitos da pesquisa. Farmanguinhos, 2011

Área	Total Farmanguinhos	Total de sujeitos da pesquisa
1. Diretoria Executiva	53	1
2. Gabinete	14	2
3. Assessoria Executiva	51	1
4. Assessoria de Projetos Especiais	1	1
5. Vice-diretoria de Gestão Institucional	136	1
6. Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI)	185	49
7. Vice-diretoria de Operações e Produção (VDOP)	279	1
8. Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT)	74	2
9. Coordenação da Gestão da Qualidade (CGQ)	114	33
10. Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)	69	13
11. Coordenação de Informação e Comunicação (CIC)	12	3
12. Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF)	9	1
13 – Outras Unidades	30	0
Total	1027	108

Fonte: adaptado de RH de Farmanguinhos (jan/2011).

Os questionários e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram distribuídos no período de novembro de 2010 a abril de 2011. Dos 108 sujeitos selecionados para participação na pesquisa, 5 (4,6%) foram desprezados: três (3) por estar fora dos critérios de inclusão (oriundos da CVST, CIC E CGQ) e dois (2) por terem saído de Farmanguinhos (ambos da VDEPI). Dos 103 restantes, apenas 16 (14,8%) não responderam ao questionário (13 da VDEPI, 2 da CGQ e 1 da CVST) e as análises foram realizadas em 87 (80,6%) questionários considerados válidos.

5.3. Fonte e técnicas de coleta de dados

O questionário semi-estruturado, baseado no instrumento desenvolvido por Pinheiro⁴⁸ (2008), é composto de 39 (trinta e nove) perguntas identificadas por letras minúsculas. Do total, 24 (vinte e quatro) são fechadas e 15 (quinze) são abertas.

O questionário (ANEXO I) foi dividido em 4 (quatro) seções, identificadas com as letras A, B, C e D, de acordo com o tipo de informação a ser obtida.

A *Seção A*, com 13 (treze) questões, foi dedicada à caracterização dos profissionais e das atividades desenvolvidas, identificando o setor de trabalho dentre as quatro áreas estabelecidas na seção anterior (5.2) e uma opção de “outros”, para a “cúpula estratégica”.

A *Seção B* enfoca o conhecimento que o pesquisado possui sobre farmacovigilância, eventos adversos e a nova regulamentação brasileira e é composta da maioria das perguntas, no total de 16 (dezesesseis).

Para análise do entendimento dos profissionais sobre Farmacovigilância (questão “v”) foi utilizada como parâmetro a definição citada no início deste trabalho, preconizada pela OMS e ratificada pela regulamentação brasileira: “[...] *atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos [...]*”. A RDC nº 4/2009 ainda deixa claro que “*efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos*”, são denominados eventos adversos (EA) no restante da regulamentação. Assim, esta definição foi dividida nas seguintes opções corretas: (2) “Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos.”; e (4) “Atividades relacionadas a reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos”.

Para a pontuação dessas respostas, a definição foi classificada em três categorias: (1) Totalmente-correta, quando o profissional fez referência a todas as características que compõem a definição; (2) Parcialmente correta, quando mencionada ao menos uma das característica; e (3) Incorreta, quando referiu alguma característica não coerente com a definição. As demais perguntas procuraram manter o padrão de escala do tipo Likert (Martins G.A e Theóphilo C.R⁴⁹) e binário (sim ou não), com duas questões abertas, para opinião sobre interface ou não do trabalho desenvolvido pelo profissional e a farmacovigilância e para opinião sobre como estimular a interação entre as áreas de Farmanguinhos.

A *Seção C* apresenta 5 (cinco) questões fechadas sobre a atitude frente a eventos adversos, se for o caso.

A *Seção D* apresenta uma solicitação de sugestão de estratégias para viabilizar a construção do Plano de Farmacovigilância para os produtos de Farmanguinhos.

Antes da aplicação definitiva do instrumento, ele foi submetido a um pré-teste.

5.4. Pré-teste

Para verificação da qualidade do questionário quanto à clareza e pertinência das perguntas, foi realizado um pré-teste. Para tanto, foi aplicada a proposta de questionário em uma amostra-piloto, tomando-se um pequeno número do universo de interesse. Os cinco profissionais que participaram do pré-teste não responderam a pesquisa final e apresentaram as seguintes sugestões.

- **Ampliação do universo de pesquisa:** a partir do Pré-teste foi considerado relevante ampliar as áreas de interesse, para o a área da Qualidade (CGQ), da medicina do trabalho (VDGT) e também do Gabinete, que lida com assuntos internacionais. Além disto, estas áreas foram incluídas na questão “h” do questionário.
- **Forma de coleta dos dados:** inicialmente foi proposto o auto-preenchimento do questionário. No entanto, após dificuldades em obter retorno do pré-teste e considerando a intensa participação do pesquisador nos principais grupos de interesse, foi decidido que a resposta do questionário seria realizada na presença do pesquisado (entrevistas), a menos que ele escolhesse responder em outro momento (questionários auto preenchidos).
- **Introdução do TCLE:** foi incluída uma introdução informando o objetivo do questionário, citando o TCLE para reforçar a necessidade de sua assinatura.
- **Limitações de respostas:** foram incluídas limitações de resposta, com o objetivo de deixar a questão mais clara e fácil de tabular, como a definição do que se queria com “Formação profissional”, na questão “c”: “graduação”; ou do que se entendia como “pós-graduação”: “especialização, mestrado ou doutorado”.
- **Especificações de unidades de tempo:** as questões sobre tempo foram padronizadas como “ano”, mas nas questões “g” e “j” foi incluída a possibilidade de informar os meses, para facilitar a resposta (a transformação em anos será realizada na tabulação).
- **Outras sugestões:** foram realizadas outras alterações para adequação de alguns textos, como o da questão “r” e “aa” para facilitar o entendimento e a solicitação de “exemplos” de estratégia na questão “mm”, que é uma questão aberta.

5.5. Análise dos dados

Os dados foram organizados e analisados em planilha Excel. Para as questões fechadas foram realizadas análises univariadas e bivariadas dos dados coletados. As questões abertas foram sistematizadas de acordo com as respostas obtidas, procurando-se formar grupos (ou focos) com as respostas repetidas. As questões que versam sobre propostas de estratégias para a farmacovigilância e o PFV, foram sistematizados à luz da espiral do Conhecimento de Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997), a exemplo de Aagaarda et al¹⁵ (2007). Apesar do tratamento numérico dado aos resultados (realizado para ter idéia dos principais entendimentos da universo pesquisado), o foco do trabalho são as opiniões de cada participante.

O **Quadro 4** (a seguir) evidencia a relação entre as propostas de estratégia solicitadas no questionário (separadas entre os focos das respostas) e as cinco fases do processo de criação do conhecimento apresentadas por Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997) no **Quadro 3** (item 2.3 desta dissertação).

Quadro 4 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.

Fases do processo de criação do conhecimento	Modo de conversão do conhecimento correspondente	Foco das sugestões apresentadas no presente estudo
Compartilhamento do conhecimento tácito	Socialização	Integração
Criação de conceitos	Externalização	Sistema informatizado e Conteúdo do PFV
Justificação dos conceitos	-	Divulgação
Construção de um arquétipo	Combinação	Planejamento/ Gestão e Investimento
Difusão interativa do conhecimento	Internalização	Planejamento / Gestão e Divulgação

Fonte: adaptação entre dados primários e modelos de Nonaka e Takeuchi (1997)

A partir da relação apresentada foi possível elaborar um resumo das principais características desta relação e um novo quadro com propostas mais específicas para a realidade de Farmanguinhos.

5.6. Considerações éticas

Todas as etapas da pesquisa foram desenvolvidas em conformidade com as exigências da Resolução nº. 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996⁵⁰, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Os dados foram coletados mediante assinatura de Termo de Compromisso (ANEXO II) da instituição de pesquisa (Farmanguinhos) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), ANEXO III, para a manifestação do sujeito da pesquisa de sua aceitação em participar, o qual lhe assegurou a preservação do anonimato, sigilo das informações e autonomia quanto a participar ou não da pesquisa.

O TCLE, elaborado em duas vias, informou explicitamente os indivíduos-alvo a respeito do objetivo da pesquisa, seu procedimento, seus prováveis benefícios/riscos, e que os dados obtidos, embora confidenciais, poderão ser utilizados em futuras pesquisas. Após sua leitura formal e esclarecimento de dúvidas, os termos foram assinados pela pesquisadora e os sujeitos pesquisados.

Antes da realização em campo, o projeto deste estudo foi submetido a exame dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (Ensp), com avaliação dos aspectos morais e éticos, da pertinência científica e da viabilidade técnica.

A coleta de dados somente se iniciou após aprovação do projeto de pesquisa em 26 de agosto de 2010 (protocolo CEP/ENSP nº 152/10).

Foi garantido o sigilo em relação às respostas individuais, mas considera-se que alguns profissionais pudessem se sentir constrangidos caso desconhecêssem alguma resposta. Também considerou-se possível desconforto em relação ao tempo despendido para responder ao questionário. Em contrapartida, espera-se definir a melhor forma para integração entre as áreas, possibilitando o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização, viabilizado pela melhor gestão dos conhecimentos adquiridos no período pré-registro.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Resultados do Questionário aplicado

Houve predomínio de respondentes femininos, na faixa etária de 35 a 44 anos, conforme apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua caracterização (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%
Gênero		
Feminino	55	63%
Masculino	32	37%
Faixa etária (anos)		
25-34	21	24%
35-44	36	41%
45-54	16	18%
55-65	12	14%
>65	2	2%

Fonte: dados primários

Em relação à formação profissional, a maioria dos entrevistados era formada em Farmácia, o que se justifica pelo foco principal da instituição (produção de medicamentos). Predominam os profissionais com 10 a 20 anos de formados, em sua maioria (82%) com pós-graduação, sendo o doutorado a mais citada (30%), seguida da especialização (29%). Não se percebe muita diferença entre o tempo de Fiocruz e de Farmanguinhos, sendo que a maioria está na instituição de 1 a 11 anos e entre 1 a 6 anos na atual função (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua formação (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%		
Formação				
Farmácia	43	49%		
Química	17	20%		
Biologia	8	9%		
Biomedicina	6	7%		
*Outros	3	3%		
Medicina	2	2%		
Administração	2	2%		
Engenharia Química	2	2%		
2º Grau	2	2%		
Engenharia	2	2%		
Tempo de formado (anos)				
0-10	27	31%		
10-20	32	37%		
20-30	10	11%		
30-40	15	17%		
40-50	2	2%		
50-60	1	1%		
Possui pós-graduação?				
SIM	71	82%		
NÃO	16	18%		
Qual pós-graduação?				
Doutorado	26	30%		
Especialização	25	29%		
Mestrado	18	21%		
**NA	16	18%		
Pós-doc	2	2%		
Tempo na instituição (anos)				
	N	%	N	%
	Fiocruz		Farmanguinhos	
<1 ou (vazio)	-	0%	-	0%
1-11	47	54%	58	67%
11-21	33	38%	27	31%
21-31	6	7%	1	1%
31-41	1	1%	1	1%
Tempo no setor atual				
1-6			55	63%
6-11			14	16%
11-16			13	15%
16-21			4	5%
21-26			1	1%
Total geral			87	100%

Fonte: dados primários. *Outros: outras formações citadas menos de 2 vezes.

** NA: total de entrevistados que não possuem pós-graduação.

Tabela 5 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com área e forma de contato (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%	N	%	N	%
Área / Função	ENTREVISTA		QUESTIONÁRIO		TOTAL	
VDEPI	15	25%	18	69%	33	38%
CGQ	26	43%	3	12%	29	33%
CVST	8	13%	3	12%	11	13%
Outros	6	10%	2	8%	8	9%
VDGT	2	3%	-	0%	2	2%
CIC	2	3%	-	0%	2	2%
Gabinete	2	3%	-	0%	2	2%
Total geral	61	100%	26	100%	87	100%

Fonte: dados primários

VDEPI: Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação; CGQ: Coordenação da Gestão da Qualidade; CVST: Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos; VDGT: Vice-diretoria de Gestão do Trabalho; CIC: Coordenação de Informação e Comunicação.

Devido ao processo de amostragem, onde foi indicada a totalidade de mestres e doutores da da Vice Diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI), pode-se verificar, na **Tabela 5**

, que a maioria dos profissionais que participaram do estudo (38%) é desta Vice diretoria. Este fato pode explicar a predominância de doutores no universo em estudo, pois é uma formação estimulada tanto na área da pesquisa quanto na área de ensino. Assim sendo, tal fato já era esperado, visto ter sido feita seleção de áreas específicas da instituição.

Como mencionado no item 5.4 desta dissertação, foram realizadas duas formas de contato (**entrevista**, onde a resposta do questionário foi realizada na presença do entrevistador e **questionário** auto preenchido). Na **Tabela 5** é possível verificar que a maioria dos pesquisados preferiu responder à pesquisa em entrevistas (61 ou 70%), enquanto 30% (26) preferiu questionários auto preenchidos. As duas principais áreas de concentração da pesquisa (VDEPI e CGQ) explicam esta diferença, pois a maioria dos profissionais da CGQ, área de atuação direta da pesquisadora, escolheu a entrevista (26 participantes ou 43% das entrevistas). Por outro lado, a maioria dos profissionais da VDEPI (18 participantes ou 69% dos questionários) optou pelo questionário auto preenchido, provavelmente por estarem lotados no Campus de Manguinhos, longe do Campus de Jacarepaguá, onde a pesquisadora atua. Esta observação confirma a tendência observada por Martins G.A e Theóphilo C.R.⁴⁹, de que “em pesquisas orientadas pela intensa participação do pesquisador com o grupo pesquisado, a aplicação de questionário [auto-preenchido] não é tão comum [...] e o

pesquisador, “na maioria das vezes, opta por alternativas que possibilitem uma maior interação com os sujeitos da pesquisa”.

Outra tendência observada quanto à forma de contato é em relação às respostas das questões abertas. Durante as entrevistas os participantes foram estimulados a responderem as questões abertas, o que não foi possível com os questionários auto preenchidos. Ainda assim, apenas 6 (seis) pesquisados (todos respondendo por questionário) não responderam à última questão (mm), que foi a principal questão aberta (a ser explorada mais à frente).

Tabela 6 – Definição de interação e forma de interação com outras áreas de Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%	N	%	N	%	N	%
	Forma de interação							
No seu trabalho, interage com outras áreas?	FORMAL E INFORMAL		FORMAL		INFORMAL		TOTAL	
Sempre	38	58%	6	46%	3	38%	47	54%
Frequentemente	21	32%	6	46%	4	50%	31	36%
Ocasionalmente	5	8%	1	8%	1	13%	7	8%
Raramente	2	3%	-	0%	-	0%	2	2%
Total geral	66	100%	13	100%	8	100%	87	100%

Fonte: dados primários

A **Tabela 6** mostra que todas as áreas pesquisadas têm interação (com maior ou menor frequência) com outras áreas de Farmanguinhos. A maioria (47 pesquisados ou 54%) alega que sempre interage com outras áreas, sendo que 38 (destes 47 pesquisados) informaram que existe uma mistura entre a interação formal (em que é feito um registro) e informal (comunicação oral).

Pela **Tabela 7** é possível verificar que as áreas de interação são muito diversas e cada área interage com muitas outras (por isto o total é bem maior que o universo amostral de 87). A principal área citada foi a Produção (24 citações, 7%), mas a maioria (77 citações, 23%) ficou classificada como “outras áreas”, pois tiveram foram citadas em menos de 1% do total de citações. A Farmacovigilância (FVG) foi citada 8 vezes (2% do total) apenas pelas áreas da Coordenação de Gestão da Qualidade (CGQ) e Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST).

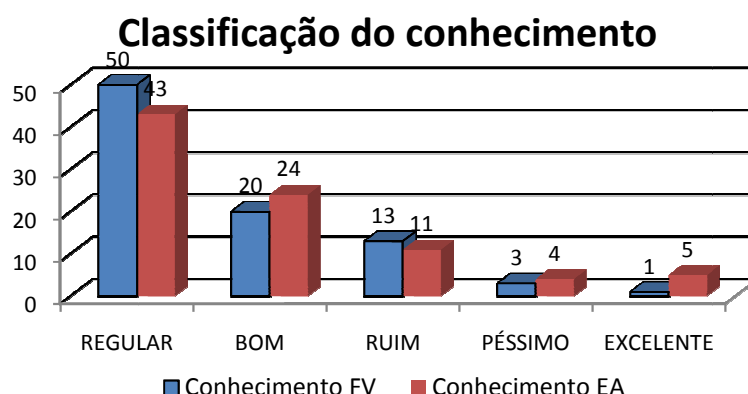
Tabela 7 – Distribuição das áreas de interação rotineiras, segundo área dos profissionais entrevistados*. Farmanguinhos, 2011.

Área de interação rotineira	Área dos profissionais entrevistados							TOTAL N	TOTAL %
	CGQ	CIC	CVST	Gabinete	Outros	VDEPI	VDGT		
Produção	22	–	1	1	–	–	–	24	7%
CQ	16	–	2	–	–	2	–	20	6%
LTF	8	–	5	–	–	5	–	18	5%
GQ	12	–	1	1	–	1	–	15	4%
CVST	2	–	3	2	1	5	–	13	4%
SAR	9	–	3	1	–	–	–	13	4%
Compras	5	–	3	1	1	2	–	12	4%
PN	–	–	–	–	2	9	–	11	3%
PMA	–	–	1	–	–	10	–	11	3%
Almoxarifado	11	–	–	–	–	–	–	11	3%
PCP	9	–	1	–	–	1	–	11	3%
CAF	5	–	2	1	1	1	–	10	3%
RH	2	2	–	–	1	4	–	9	3%
Manutenção	9	–	–	–	–	–	–	9	3%
SAC	7	–	1	–	–	–	–	8	2%
FVG	6	–	2	–	–	–	–	8	2%
Assessoria Executiva	2	–	3	1	2	–	–	8	2%
CGQ	3	–	1	–	2	1	–	7	2%
Síntese	–	–	–	–	2	5	–	7	2%
Diretoria	–	2	1	–	1	3	–	7	2%
LDVA	1	–	4	–	–	2	–	7	2%
Gestão de Projetos	2	–	2	–	–	3	–	7	2%
VDGT	2	–	1	1	–	2	–	6	2%
Farmacologia	–	–	–	–	–	6	–	6	2%
OUTRAS (citadas em menos de 1 % do total)	22	2	10	3	10	28	2	77	23%
Total geral	155	6	47	12	23	90	2	335	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado.

Na **Seção B**, foram verificados os conhecimentos sobre Farmacovigilância (FV) e Eventos Adversos (EA) a medicamento. A maioria dos pesquisadores considerou seus conhecimentos sobre estes termos como regular e bom (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 – Auto classificação do conhecimento dos pesquisados sobre farmacovigilância e eventos adversos (n = 87). Farmanguinhos, 2011.



Fonte: dados primários

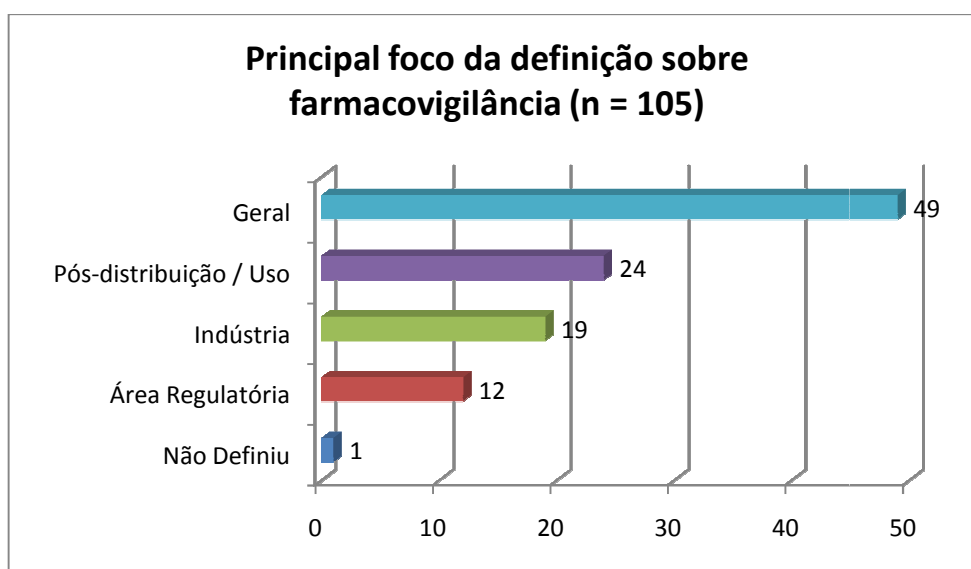
Tabela 8 – Sistematização das definições sobre farmacovigilância, segundo auto classificação do conhecimento*. Farmanguinhos, 2011.

Principal foco / Definição Farmacovigilância (FV)	Auto -classificação do conhecimento					Total geral
	REGULAR	BOM	RUIM	PÉSSIMO	EXCELENTE	
1. Geral	33	10	4	1	1	49
1.1. Monitoramento de EA a medicamentos no mercado	20	4	2	-	-	26
1.2. Verificação de eficácia e segurança / Gerenciamento de risco	6	2	1	-	-	9
1.3. Promoção do Uso Racional de Medicamentos (URM)	5	-	1	-	1	7
1.4. Vigilância de medicamentos para detecção, avaliação, compreensão e prevenção de EA	2	2	-	-	-	4
1.5. Vigilância sobre o medicamento	-	1	-	1	-	2
1.6. Consequência de Erros de Medicação	-	1	-	-	-	1
2. Pós-distribuição / Uso	13	5	5	1	-	24
2.1. Observatório do produto no mercado	6	2	4	1	-	13
2.2. Identificação de EA não descritos	5	1	1	-	-	7
2.3. Fase IV da etapa clínica	2	2	-	-	-	4
3. Indústria	9	5	4	1	-	19
3.1. Monitoramento do medicamento desde a fabricação até o uso	3	-	3	1	-	7
3.2. Acompanhamento pós-mercado para verificar Qualidade do produto	1	4	-	-	-	5
3.3. Área de atuação sobre EA	3	1	-	-	-	4
3.4. Pesquisa de mercado para melhoria contínua da indústria	1	-	1	-	-	2
3.5. Avaliação da qualidade da indústria farmacêutica	1	-	-	-	-	1
4. Referência à autoridade reguladora	7	2	3	-	-	12
4.1. Responsabilidade da FV é das Agências Reguladoras / Centros de FV	5	1	1	-	-	7
4.2. Fiscalização para garantir qualidade do produto	2	-	-	-	-	2
4.3. Notificar EA à Anvisa	-	1	1	-	-	2
4.4. Questões de Assuntos Regulatórios	-	-	1	-	-	1
5. Não Definiu	-	-	1	-	-	1
5.1. NA	-	-	1	-	-	1
Total geral	62	22	17	3	1	105

Fonte: dados primários *Houve mais do que uma resposta por entrevistado.

Após a classificação mostrada no **Gráfico 1**, foi solicitado aos participantes que estabelecessem breve definição do que entendem por Farmacovigilância e por Evento Adverso a medicamento. As respostas foram sistematizadas em padronizações que agrupavam aquelas definições com significados semelhantes. Em seguida, estas definições foram subdivididas em grupos com diferentes focos (chamados focos principais), para facilitar o entendimento, conforme **Gráfico 2** e **Tabela 8**. Esta sistematização e agrupamento consideraram a interpretação do entrevistador sobre cada resposta e pode variar de autor para autor. O número de definições foi maior do que a de participantes na pesquisa, pois muitas vezes apresentaram mais de um termo de definição na mesma resposta.

Gráfico 2 – Sistematização da definição de Farmacovigilância (n = 87). Farmanguinhos, 2011.



Fonte: dados primários

O **Gráfico 2** mostra que o principal foco de definição escolhida foram definições mais gerais. Foi possível perceber, durante a tabulação, que as definições eram muito influenciadas pela área de atuação do profissional entrevistado.

A **Tabela 8** mostra a relação entre a auto classificação do conhecimento em Farmacovigilância (FV) e a sistematização da definição dada. Foram apresentadas 105 definições. Pode-se considerar que as definições com o foco “Geral” são as mais próximas da definição citada no início deste trabalho, preconizada pela OMS e ratificada pela regulamentação brasileira: “[...] *atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos* [...]”.

Desta forma, como observado na **Tabela 8**, não foi verificada relação direta entre a auto classificação do conhecimento e a definição dada. Cabe, no entanto, ressaltar as implicações de algumas definições apresentadas, como se segue.

Dez (10) definições desta tabela destacaram a qualidade do produto ou da indústria como objetivo da Farmacovigilância. Estas definições têm o foco principal na indústria (definições 3.2, 3.4, 3.5 e 4.2 da **Tabela 8**) e na autoridade reguladora (definição 4.2). Apesar da qualidade do produto realmente ser um dos focos de atenção da Farmacovigilância, como explícito no Artigo 2º, item II do parágrafo 2º, da RDC nº 4/2009⁷, esta atenção existe após uma ocorrência médica desfavorável e não simplesmente pela qualidade do produto. Entende-se que se não há comprometimento do paciente, a qualidade do produto após a comercialização é foco de outras áreas da indústria como o SAC, a Garantia da Qualidade e o Controle de Qualidade. A farmacovigilância seria envolvida apenas quando ocorresse um evento adverso devido ao desvio da qualidade.

Ainda em relação à **Tabela 8**, quatro (4) definições (definições 2.2, 4.1, 4.3, e 4.4), com dezessete (17) citações podem ser consideradas definições estreitas, pois restringem o campo de atuação da Farmacovigilância. A definição 2.2 desta tabela aparece em 7 citações. Ainda que faça parte do escopo da Farmacovigilância, também é importante identificar aumento de frequência de EA, principalmente graves. Este conceito pode reduzir as notificações de eventos graves descritos, dificultando as ações no sentido de minimização do risco.

As outras citações consideradas “estreitas” têm como foco principal a área regulatória e caracterizam bem que os participantes do estudo vêm a Farmacovigilância como uma atividade de saúde pública e regulação e não da indústria farmacêutica, esquecendo-se que a segurança dos medicamentos é uma responsabilidade primordial da indústria (OMS⁶).

Tabela 9 – Sistematização das definições sobre Evento Adverso. Farmanguinhos, 2011.

Padronização da Definição Evento Adverso (EA)	Classificação do conhecimento					Total geral
	REGULAR	BOM	RUIM	EXCELENTE	PÉSSIMO	
1. Eventos não descritos / não esperados	15	9	4	2	-	30
2. Efeitos indesejáveis com o uso de medicamentos	12	6	3	1	1	23
3. Todo evento diferente da indicação	7	4	1	-	-	12
4. Efeitos do uso de medicamentos que podem causar danos aos pacientes	4	4	1	-	-	9
5. Eventos com o uso de medicamentos, mas sem necessidade de relação causal	3	2	1	-	-	6
6. Problemas relacionados à qualidade do medicamento	3	-	1	-	-	4
7. Não definiu	1	-	-	-	3	4
8. Reações pelo uso de medicamentos	-	1	-	1	-	2
9. Efeito colateral / Reação Adversa a Medicamento	-	-	2	-	-	2
10. Dano ao indivíduo	2	-	-	-	-	2
11. Eventos sem relação causal com o medicamento	-	-	-	1	-	1
12. Efeito por erro de medicação	1	-	-	-	-	1
13. Falta de eficácia	-	-	1	-	-	1
Total geral	48	26	14	5	4	97

Fonte: dados primários

A **Tabela 9** mostra a relação entre a auto classificação do conhecimento sobre Eventos Adversos (EA) e a sistematização da definição dada. Foram apresentadas 97 definições. A maioria das definições desta tabela podem ser entendidas como as mais próximas à usada neste trabalho (Quadro 1): “*qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento*”.

Assim como para as definições de Farmacovigilância, para eventos adversos também não foi verificada relação direta entre a auto classificação do conhecimento e a definição dada. Também cabe, no entanto, ressaltar as implicações de algumas definições apresentadas.

Mais uma vez foi apresentada definição (definição 6 da **Tabela 9**) com foco na qualidade do medicamento que teve 4 citações pelos pesquisados. Como dito para a definição de Farmacovigilância, a falta de qualidade do produto realmente pode gerar um evento adverso, mas não pode ser restringido a esta causa. Uma curiosidade verificada é que nenhuma das 4 citações foi realizada por profissionais da Qualidade (CGQ), que poderiam ser considerados “tendenciosos”.

Outras definições a serem destacadas são as de número 1, 11, 12 e 13 da **Tabela 9** e que totalizam 33 citações. Elas representam quase um terço das citações e podem ser consideradas definições muito estreitas, pois restringem a definição de eventos adversos. A definição de “*Eventos não descritos / não esperados*” (definição 1) aparece na maioria dos destaques (30 citações). Vale lembrar que nem tudo o que não é descrito ou esperado será adverso. Além disto, espera-se que na etapa de Farmacovigilância a grande maioria dos eventos já seja descrita e, portanto, os desconhecidos são apenas parte do escopo de atuação. As outras 3 citações destacadas (11 a 13) restringem o escopo à falta de eficácia ou ao erro de medicação. Estes conceitos também podem reduzir as notificações de eventos graves descritos, dificultando as ações no sentido de minimização do risco.

Tabela 10 – Relevância e conhecimento da existência da Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.

Variável	Sabe se tem FV em Farmanguinhos						
	Relevante FV em Farmanguinhos?	SIM	%	NÃO	%	Total N	Total %
Extremamente importante		53	87%	13	50%	66	76%
Muito importante		8	13%	8	31%	16	18%
Indiferente		--	0%	3	12%	3	3%
Pouco importante		--	0%	2	8%	2	2%
Total geral		61	100%	26	100%	87	100%

Fonte: dados primários

Tabela 11 – Relação entre o setor de trabalho e o conhecimento sobre a existência de Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.

Variáveis	Conhece a FVG de FAR?		
	SIM	NÃO	Total geral
VDEPI	13	20	33
CGQ	27	2	29
CVST	9	2	11
Outros	6	2	8
VDGT	2	-	2
CIC	2	-	2
Gabinete	2	-	2
Total geral	61	26	87

Fonte: dados primários

A maioria dos participantes do estudo (66 ou 76%) considerou “Extremamente importante” existir Farmacovigilância em Farmanguinhos, apesar de 13 deles desconhecerem a existência desta área (**Tabela 10**). Um total de 26 participantes (30% do total) desconhecia a existência da área em Farmanguinhos, o que pode ser entendido pela área de atuação, como explicitado na **Tabela 11**. Nesta tabela é possível verificar que pelo menos 20 dos 26 participantes do estudo que não sabiam da existência da Farmacovigilância em

Farmanguinhos são lotados na VDEPI. Isto pode ser relevante para este conhecimento, já que a maioria destes profissionais está lotada no Campus de Manguinhos, longe do Campus de Jacarepaguá, onde a área de Farmacovigilância existe fisicamente.

Tabela 12 – Sistematização de como a Farmacovigilância poderia beneficiar Farmanguinhos*. Farmanguinhos, 2011.

Como a FV beneficiaria Farmanguinhos	N	%
1. Garantir / melhorar qualidade dos produtos	21	15%
2. Melhorar imagem/credibilidade da instituição	20	14%
3. Gerar informações /conhecimentos	16	11%
4. Identificar / evitar problemas (riscos)	15	11%
5. Garantir uso de produtos seguros e eficazes	14	10%
6. Melhorar processo produtivo / desenvolvimento	12	8%
7. Atendimento adequado ao público/paciente	8	6%
8. Cumprir a missão	7	5%
9. Ser Centro de Referência / Diferenciado no mercado	5	4%
10. Atender preceitos do SUS / cumprir exigências da Vigilância Sanitária	5	4%
11. Cumprir legislação	4	3%
12. Confiabilidade nos produtos	4	3%
13. Não considera que a FV beneficie a instituição	3	2%
14. Viabilizar inovação	2	1%
15. Evita gastos desnecessários (minimiza danos)	2	1%
16. Melhoria contínua	2	1%
17. Não respondeu	2	1%
Total geral	142	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

No que diz respeito ao benefício da existência da Farmacovigilância em Farmanguinhos para a instituição (além dos cidadãos), as respostas sistematizadas na **Tabela 12** mostram que a garantia ou melhoria da qualidade dos produtos (21, 15%) e da imagem da instituição (20, 14%) foram os principais argumentos de como a farmacovigilância pode beneficiar a instituição. Percebe-se, novamente, a forte influência da idéia de que a farmacovigilância está ligada à qualidade de produtos. É interessante que grande maioria das opiniões é de que a imagem da instituição seria melhorada com a Farmacovigilância. Isto mostra que apontar os problemas relacionados a produtos é visto como algo benéfico, pois gera oportunidade de melhoria.

Uma opinião a ser destacada (resposta 9 na **Tabela 12**), que foi apresentada 5 vezes (4%) é a de que a Farmacovigilância contribui com a diferenciação da instituição no mercado e pode fazer com que seja um “Centro de Referência”. Esta opinião foi formada em um contexto em que, apesar de Regulamentada pela RDC nº 4/2009⁷, a Farmacovigilância ainda está em fase

de implantação e adaptação em várias indústrias, principalmente nos laboratórios Oficiais. Ressalta-se que a simples presença da Farmacovigilância não seria capaz de atingir estes resultados, pois dependeria da atuação sinérgica e troca de informações entre várias áreas, a fim de que esta atividade realmente seja implantada em sua plenitude.

A **Tabela 12** mostra, ainda, que 3 participantes não consideram a Farmacovigilância como benefício para Farmanguinhos e 2 não responderam (respostas 13 e 17, respectivamente na **Tabela 12**). Este valor representa apenas 6% do universo da amostra (87). O número de opiniões sistematizadas na **Tabela 12** é maior que o universo amostral, pois cada participante era livre para apresentar quantas opiniões quisesse.

Tabela 13 – Classificação da definição considerada correta de acordo com RDC nº 4/2009 (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Classificação	Seleção das opções (1 a 5) do questionário, sendo as opções 2 e 4 consideradas corretas*.					Total geral
	2; 4 (apenas)	2; 4 (e outras)	2 ou 4 presente	2 e 4 ausente	.	
Correta	47	15	-	-	-	62
Parcialmente correta	-	-	23	-	-	23
Incorreta	-	-	-	1	-	1
Não definiu	-	-	-	-	1	1
Total geral	47	15	23	1	1	87

Fonte: dados primários.

* foram consideradas corretas a seleção das opções 2 (*Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos*) e 4 (*Atividades relacionadas a reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos*)

Depois de solicitar uma definição “livre” sobre Farmacovigilância (ver **Tabela 8**), foi incluída uma questão com o objetivo de harmonizar o conceito de acordo com a definição da RDC nº 4/2009 para ser avaliada conforme descrito no item 5.3 desta dissertação e apresentado na **Tabela 13**.

Apesar do pré-teste aplicado, apenas durante as entrevistas percebeu-se que as opções inicialmente consideradas como erradas (1 e 3) apresentavam um fator que poderia influenciar a resposta, como de fato influenciou. A presença das palavras “apenas” (opção 1) e “unicamente” (opção 3) foram consideradas “pegadinhas” (o pesquisado presumia que não era a resposta correta, pois eram opções muito excludentes), evitando que muitos

entrevistados a selecionassem. Outros pesquisados, ao contrário, não perceberam esta particularidade e selecionaram estas opções como corretas, já que as definições apresentadas estão contidas no conceito oficial, apesar de não serem exclusivas.

Independentemente da indução ou não da resposta, como pode ser verificado na **Tabela 13**, a maior parte (62) do universo amostral selecionou as opções 2 e 4, consideradas corretas, ou pelo menos uma delas estava presente na seleção (23). Assim, acredita-se que o objetivo de harmonização foi atingido e possibilitou que as sugestões que foram solicitadas posteriormente tivessem como base um mínimo de padronização do conceito de Farmacovigilância.

Tabela 14 – Áreas de atuação frente aos EA*. Farmanguinhos, 2011.

Quais áreas de atuação em EA?	N	%
SAC – Serviço de Atendimento ao Cidadão	40	18%
FVG - Farmacovigilância	40	18%
PC – Pesquisa Clínica	26	12%
CQ – Controle da Qualidade	23	11%
Não identifica áreas que atuem frente a EA	17	8%
GQ – Garantia da Qualidade	11	5%
SAR – Serviço de Assuntos Regulatórios	9	4%
LTF – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica	7	3%
Produção	5	2%
CGQ – Coordenação de Gestão da Qualidade	5	2%
LAB. Farmacologia	5	2%
Medicina do trabalho	5	2%
CVST – Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos	3	1%
CAF – Coordenação de Assistência Farmacêutica	3	1%
CIC – Coordenação de Informação e Comunicação	3	1%
Pesquisa básica	3	1%
Direção	3	1%
Outros	9	4%
Total geral	217	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

O questionário apresentou questões a fim de verificar a percepção do universo amostral sobre a responsabilidade das áreas de Farmanguinhos quanto aos Eventos Adversos (EA). Os resultados podem ser verificados na **Tabela 14**. O número obtido (217) é maior que o universo amostral (87), pois mais de uma área de interação foi citada por cada participante. Ainda assim, o número de participantes que não identificaram áreas de atuação frente à

ocorrência de EA, pode ser considerado elevado, já que é exatamente o que está na tabela, 17 participantes ou 19,5% do total dos 87 respondentes.

Dentre as áreas mais citadas estão o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) e a própria Farmacovigilância (FVG), com 40 citações cada uma. Elas são seguidas de áreas como a Pesquisa Clínica (PC), com 26 citações (12%) e Controle da Qualidade (CQ), com 23 citações (11%).

Durante as entrevistas foi possível perceber que a indicação das áreas era muito influenciada pela área de atuação do entrevistado e também do campus de atuação (Jacarepaguá ou Manguinhos). Ainda durante a entrevista, alguns participantes apontaram que acreditavam que sua área deveria ter atuação frente aos EA, mas que esta ainda não é uma realidade em Farmanguinhos.

Tabela 15 – Identificação de interface do próprio trabalho com a Farmacovigilância e motivo*. Farmanguinhos, 2011.

Identifica interface com FV? PQ?	N	%
SIM	57	65%
Identifica interface com FV	57	65%
NÃO, NA ou Não sei opinar	31	35%
Pesquisa básica, longe do mercado	12	14%
Acredita que deveria haver mais diálogo com FV	4	5%
Não percebe interface (até o momento)	3	3%
Atividade muito geral, de gestão	3	3%
Não apresentou justificativa	2	2%
Área não relacionada à produção	2	2%
Atualmente não, pois é pesquisa básica	2	2%
Falta de conhecimento sobre FV	2	2%
Farmanguinhos não produz fitomedicamentos	1	1%
Total geral	88	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

A **Tabela 15** mostra a identificação de interface entre a Farmacovigilância e a área de atuação do participante do estudo. A maioria (57) percebe esta interface. É interessante comparar esta resposta com a da **Tabela 7**, onde a Farmacovigilância (FVG) aparece com apenas 8 das 335 citações de interações rotineiras. Isto demonstra que, apesar de não interagir rotineiramente com as áreas, a necessidade de interface está clara para a maior parte do universo amostral.

Outro destaque na **Tabela 15** é que, apesar da maioria perceber a interface, outra grande parte apontou que não reconhece esta interface com a Farmacovigilância ou que não saberia opinar. Como um dos participantes apontou dois motivos para não haver interface, considera-se que 30 participantes não verificam interface, apontando 31 motivos (e resultando em um total de 88 motivos).

O principal motivo alegado para não haver interface com a Farmacovigilância foi o fato de o profissional trabalhar com pesquisa básica (12) e que esta pesquisa está muito longe do mercado, onde a Farmacovigilância atua. É importante ressaltar que a necessidade de maior diálogo com a Farmacovigilância foi o segundo motivo mais alegado para não haver interface. Esta alegação, em geral, foi dada por participantes que percebem que poderia existir uma contribuição mútua, mesmo de áreas da pesquisa básica, mas que em Farmanguinhos o diálogo não acontece.

Tabela 16 – Relevância atribuída à interação entre áreas voltadas à EA. Farmanguinhos, 2011.

Relevância da interação entre áreas voltadas à EA	N	%
Extremamente importante	59	68%
Muito importante	23	26%
Indiferente	3	3%
Não definiu	2	2%
Total geral	87	100%

Fonte: dados primários

Como se esperava, a maioria (59, 68%) dos participantes do estudo apontou como “Extremamente importante” a interação entre as áreas voltadas à EA e, portanto, entre as áreas de interface com a Farmacovigilância (**Tabela 16**).

Tabela 17 – Frequência de interação e forma de interação com a Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.

Frequência de Interação	Forma de interação									
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	FORMAL		FORMAL E INFORMAL		INFORMAL		NÃO SE APLICA		TOTAL	
Nunca	-	0%	1	5%	-	0%	36	100%	37	43%
Ocasionalmente	10	63%	13	59%	7	54%	-	0%	30	34%
Raramente	1	6%	2	9%	6	46%	-	0%	9	10%
Frequentemente	3	19%	3	14%	-	0%	-	0%	6	7%
Sempre	2	13%	3	14%	-	0%	-	0%	5	6%
Total geral	16	100%	22	100%	13	100%	36	100%	87	100%

Fonte: dados primários

Como já comentado e demonstrado na comparação entre as **Tabela 7** e **Tabela 15**, ainda que a maioria do universo amostral identifique interface com a Farmacovigilância, quando perguntado se há interação com a Farmacovigilância a maioria (37, 43%) não identifica esta interação ou identifica interações apenas ocasionalmente (**Tabela 17**). Apenas 5 participantes identificaram interação rotineira (sempre) com a Farmacovigilância (5 ou 6%).

Tabela 18 – Definição de início do planejamento das atividades de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%
Quando inicia planejamento da FV		
Antes lançamento	74	85%
Ao mesmo tempo	3	3%
Após lançamento	3	3%
Outro	7	8%
Total geral	87	100%

Fonte: dados primários

Ao focar nas atividades de farmacovigilância, ainda que não haja reflexo nas respostas da **Tabela 8**, onde 24 das 105 definições apresentadas focavam a pós-distribuição, a **Tabela 18** mostra que a maioria dos participantes do estudo considera que a Farmacovigilância se inicia antes do lançamento do produto no mercado.

Esta opinião dos participantes do estudo é ratificada, como já citado anteriormente, por Tsintis e La Mache³⁴ (2004), para os quais o planejamento deve ser iniciado ainda durante o desenvolvimento do produto, desde os estudos não-clínicos em animais, *in vitro* e ensaios clínicos em humanos, pois são nestas etapas que são estabelecidas as informações sobre o perfil de segurança de um medicamento.

Como “Outro”, citado por sete (7) participantes na **Tabela 18**, entende-se: “antes ou a partir do registro” (2 citações), “Antes da liberação da Anvisa” (1 citação), “Não muito antes do lançamento” (1 citação) e “Durante o desenvolvimento do medicamento” (3 citações).

Tabela 19 – Classificação do conhecimento sobre a Regulamentação brasileira de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.

Conhecimento sobre Regulamentação de FV	N	%
SIM	59	68%
Bom	9	10%
Péssimo	5	6%
Regular	26	30%
Ruim	18	21%
Não definiu	1	1%
NÃO	28	32%
NA	28	32%
Total geral	87	100%

Fonte: dados primários

Ainda sobre as atividades de farmacovigilância, na **Tabela 19** percebe-se que a maioria (59, 68%) relata conhecer a existência sobre uma regulamentação brasileira de Farmacovigilância, mas alega que estes conhecimentos são apenas “Regulares” (26 ou 30%).

Com o objetivo de “Identificar as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos e seu monitoramento pós-comercialização”, foi incluída a **Seção C** no questionário utilizado.

Tabela 20 – Identificação de Eventos Adversos e Definição de registro. Farmanguinhos, 2011.

Identifica EA?	Se sim, faz registro?			Total geral
	SIM	NÃO	NA ou Não sei opinar	
Sim	37	12	-	49
Não	-	-	38	38
Total geral	37	12	38	87

Fonte: dados primários

A **Tabela 20** mostra que a maioria (49) dos participantes costuma identificar a ocorrência ou possibilidade de ocorrência de Eventos Adversos (EA) no seu processo de trabalho. No entanto, dos 49 que relatam identificar EA, 12 alegam que não é realizado registro desta identificação.

Tabela 21 – Forma de registro de eventos adversos. Farmanguinhos, 2011.

Forma de registro	N
Não registra ou NA	50
Documento	18
Sistema eletrônico.	9
Outro	7
Verbal	3
Total geral	87

Fonte: dados primários

A **Tabela 21** mostra que, dos 37 restantes que alegam realizar o registro, um documento estabelecido para este fim (como um relatório ou laudo) é a principal forma de registro (citado por 18 participantes). Como “outras” formas de registro, foram referidos relatórios específicos, teses ou a associação entre o registro em sistema eletrônico e um documento estabelecido para este fim.

Tabela 22 – Quantidade de identificações de Eventos Adversos. Farmanguinhos, 2011.

Quantas vezes identificou EA?			Já notificou?			
	N	%	N	%	N	%
	NÃO		SIM		TOTAL	
Não identificou entre 2 a 5	69	100%	--	0%	69	79%
1 ou menos	--	0%	8	44%	8	9%
mais de 10	--	0%	5	28%	5	6%
	--	0%	5	28%	5	6%
Total geral	69	100%	18	100%	87	100%

Fonte: dados primários

Em relação aos produtos de Farmanguinhos, foi perguntado se o participante, independentemente de sua área de atuação, já tinha identificado algum EA aos produtos da instituição. A **Tabela 22** mostra que a maioria (69, 79%) nunca identificou EA aos produtos de Farmanguinhos. Dentre os 18 que alegam já ter identificado EA, 8 identificaram apenas de 2 a 5 eventos. Apenas 5 participantes já identificaram mais de 10 EA.

Foi interessante o relato de alguns participantes de que perceberam os EA em seu próprio ambiente de trabalho, durante as etapas de produção. Ainda que muitas vezes nestas etapas os produtos ainda não foram comercializados, percebeu-se a necessidade de, posteriormente,

aprofundar a discussão sobre a interface entre a Farmacovigilância e a Área de Saúde do Trabalhador, no sentido de registrar estas ocorrências e minimizar os riscos envolvidos.

Apesar de não fazer parte do escopo do trabalho, como o número de participantes que nunca identificou EA aos produtos de Farmanguinhos foi muito alto (79%), durante as entrevistas foi perguntado o motivo para esta resposta. O principal motivo alegado, pela percepção da pesquisadora, é que a maioria nunca utilizou e nem conhece quem utilize os produtos de Farmanguinhos. Esta observação pode causar certa estranheza, mas pode ser entendida ao se observar-se o portfólio da instituição. Este portfólio tem o grande foco em medicamentos Antirretrovirais (ARV) e em doenças negligenciadas de áreas endêmicas.

O questionário foi finalizado com a **Seção D**, que solicita propostas para o gerenciamento de risco pós-comercialização.

Tabela 23 – Sugestões de formas de estímulo à interação entre as áreas e estratégias para elaboração do PFV*. Farmanguinhos, 2011.

Padronização das sugestões	N	%
Planejamento / Gestão	113	33%
FV deve ser envolvida com equipe de gestão de novos produtos, desenvolvimento e Pesquisa Clínica (antecipar participação da FV)	28	8%
Elaborar plano de ação (com objetivos, metas, indicadores, responsabilidades etc)	17	5%
Apoio da Diretoria / Gestão da área	14	4%
Elaborar POP de lançamento / desenvolvimento	8	2%
Aumentar equipe de FV	7	2%
Maior proximidade com SAR (Assuntos regulatórios)	6	2%
Gestão mais integrada, com maior envolvimento de todos	4	1%
Criar área/setor para elaborar o PFV	4	1%
Inserir a pesquisa básica no desenvolvimento tecnológico, estimulando o planejamento em FV	3	1%
Publicar Portaria interna sobre Plano de Farmacovigilância	3	1%
Mudança de cultura	2	1%
Gerenciamento de Projetos / Gestão por processo	2	1%
Proximidade com SAC	2	1%
Definir organograma da instituição	2	1%
Avaliação / Cobrança de resultados	2	1%
Estimular participação de todos (ex: concursos com premiações para novas idéias)	2	1%
Definir área para estimular integração	1	0%
Renovação de toda a equipe	1	0%
Identificação das áreas envolvidas	1	0%
Atualizar modelo de gestão, que está ultrapassado	1	0%
Reuniões com áreas envolvidas	1	0%
Benchmarking com outros laboratórios (públicos ou privados)	1	0%
Áreas envolvidas com EA devem estar sob mesma gestão	1	0%

Padronização das sugestões	N	%
Divulgação	94	27%
Difusão de informações sobre FV	47	14%
Palestras, Workshops ou dinâmicas com áreas envolvidas	13	4%
Treinamentos em FV e POP da área	9	3%
Melhorar divulgação interna sobre novos produtos (patologias em que atuam e principais dados técnicos)	8	2%
Melhorar conhecimento sobre responsabilidades de cada área	8	2%
Sensibilização da direção e pares estratégicos	3	1%
Mostrar impacto da não adequação à gestão adequada	2	1%
Melhorar comunicação interna (internet, intranet, e-mail, etc)	2	1%
A intranet deve focar nos trabalhos internos (necessidades e sucessos)	1	0%
Cartilha de FV	1	0%
Integração	71	21%
Formar equipe multidisciplinar (incluindo FV) que se reuniria periodicamente	22	6%
Reuniões com áreas envolvidas	21	6%
Intercâmbio com representantes externos (ex: MS, Vigilância Sanitária, especialistas da Fiocruz, laboratórios Oficiais, organismos internacionais, etc)	9	3%
Grupo de estudos, com reuniões periódicas	9	3%
Maior interação entre FV e Diretoria	4	1%
Diminuir hierarquia (envolver quem atua diretamente e não apenas os gestores)	4	1%
Integrar os campi Manguinhos e Jacarepaguá-CTM	2	1%
Conteúdo do PVF	29	8%
Estatísticas de EA notificados / análise de risco	14	4%
Estimular a notificação	4	1%
Conhecer produtos a serem registrados/lançados	3	1%
Estudo de acompanhamento do produto no mercado	2	1%
Conhecer plano de distribuição	2	1%
Manter-se atualizado	1	0%
Novos estudos	1	0%
Classificação de risco de cada EA	1	0%
Cartilha de FV	1	0%
SI	21	6%
Manter atualização e uniformização dos dados e ações	9	3%
Canal de comunicação com FV	7	2%
Obter sistema eficiente de controle de produção, com relatórios flexíveis.	3	1%
Rede de informações que envolva todos os níveis hierárquicos	1	0%
Conhecer bancos de dados para pesquisa disponíveis para a Fiocruz	1	0%
NA	15	4%
Não apresentou sugestão	14	4%
Acha que não deve ter FVG	1	0%
Investimento	3	1%
Planejamento (e disponibilização) orçamentário e executivo para o PFV	2	1%
Investir mais nos recursos existentes	1	0%
Total geral	346	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

A **Tabela 23** é resultado da sistematização, após análise e percepção pessoal, de duas questões (dd e mm do questionário), com o objetivo de *sistematizar as propostas oriundas dos profissionais participantes do estudo em relação à farmacovigilância e à construção do PFV dos medicamentos produzidos por Farmanguinhos*. Esta junção das questões foi considerada relevante ao se perceber, durante a tabulação dos dados, que as respostas entre elas tinham muitos pontos em comuns.

Assim, a **Tabela 23** mostra 346 sugestões de formas de estímulo à interação entre áreas e também estratégias para elaboração do Plano de Farmacovigilância (PFV). As respostas foram sub-dividas em 6 grandes focos de atuação: (1) Planejamento e Gestão, com 113 sugestões, ou 33%; (2) Divulgação, com 94 sugestões ou 27%; (3) Integração, com 71 sugestões, ou 21%; (4) Conteúdo do PFV, com 29 sugestões, ou 8%; (5) Sistema Informatizado (SI), com 21 sugestões ou 6% e (6) Investimento, com 3 sugestões, ou 1%. Alguns pesquisadores (15 ou 4%) não apresentaram sugestões ou consideraram que a Farmacovigilância não ser uma atividade de Farmanguinhos.

Dentre as sugestões com foco em “*planejamento e gestão*”, a sugestão citada 28 vezes (8 % das 346) é de que a Farmacovigilância deve ser envolvida com a equipe que participa do desenvolvimento de produtos, antecipando a participação da Farmacovigilância. Elaborar Planos de ação claros, com informações bem definidas, foi citada 17 vezes, seguida da sugestão de que há necessidade de apoio formal da Diretoria e da Gestão das áreas envolvidas (14 citações).

A necessidade de “*divulgação*” das informações sobre Farmacovigilância foi citada em 47 (14 % do total) das 94 sugestões deste foco. As demais sugestões citadas são variações do mesmo tema, mostrando que o trabalho de Farmacovigilância realizado até o momento não foi suficiente para o reconhecimento pelos participantes do estudo.

As sugestões com foco em “*Integração*” foram sugeridas pela questão dd do questionário. Mesmo com este direcionamento, este foco ficou apenas em 3º lugar, com 71 (21 % do total) das sugestões. Elas sugerem a necessidade de formação de equipe multidisciplinar (22 sugestões ou 6% do total) e reuniões com áreas envolvidas (21 sugestões ou 6% do total) com o desenvolvimento e lançamento de produtos (foco principal dos PFV). A sugestão de “Intercâmbio com representantes externos (ex: MS, Vigilância Sanitária, especialistas da Fiocruz, laboratórios Oficiais, organismos internacionais, etc)” foi citada 9 vezes (3% do

total). A necessidade de participação da Diretoria também foi lembrada em 4 sugestões deste foco.

Outro foco foi sobre o *conteúdo do próprio PFV*, ou seja, estratégias que deverão ser incluídas no PFV, como análise de risco e estímulo à notificação. Ainda que não fosse o objetivo do trabalho obter este tipo de sugestão, algumas podem ser consideradas muito boas e relevantes para estudos futuros, como uma padronização na forma de análise de risco.

Os demais focos foram sobre a necessidade de um *Sistema Informatizado (SI)* para manter a atualização e padronização dos dados (9 citações, 3% do total) e a necessidade de *Investimento* em Farmacovigilância, no sentido de que esta atividade deva ser incluída nos Planejamentos orçamentários da Instituição.

6.2. Sistematização das propostas de estratégias para a farmacovigilância e o PFV

A partir das respostas obtidas no item 6.1 foi possível conhecer a opinião e sugestões dos profissionais pesquisados em relação à Farmacovigilância e Eventos Adversos. Este conhecimento é importante para orientar as atividades de farmacovigilância na instituição e viabilizar ações mais direcionadas ao público específico. Assim, será possível, por exemplo, minimizar algumas distorções verificadas nos conceitos apresentados tanto para a farmacovigilância como para eventos adversos, além de facilitar a argumentação para a necessidade de maior proximidade com as diversas áreas pesquisadas.

Para sistematização das propostas de estratégias, após apresentação das teorias e modelos envolvidos na criação e conversão do conhecimento (item 2.3), as sugestões dispostas na **Tabela 23** foram consideradas como ferramentas a serem utilizadas para atingir cada uma das cinco fases do processo de criação do conhecimento apresentadas por Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997), no **Quadro 3** (item 2.3). A relação entre estas cinco fases, os quatro modos de conversão deste conhecimento e os focos das sugestões obtidas no presente estudo foi apresentada no **Quadro 4** do item 5.5 (Análise dos dados).

A partir da relação apresentada foi possível elaborar o resumo a seguir, que define quais as estratégias mais adequadas para cada etapa necessária à conversão do conhecimento e, conseqüentemente, do estabelecimento da farmacovigilância e do Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.

Compartilhamento do conhecimento tácito

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento tácito em tácito (socialização) e exige a criação de um “campo” para interação dos indivíduos, pois envolve o compartilhamento de experiências

As principais estratégias envolvidas são as de “*integração*” da equipe, como a formação de equipe multidisciplinar, com reuniões periódicas entre as áreas envolvidas e também viabilizando maior contato com a diretoria (por exemplo, pela apresentação das discussões e resultados das reuniões).

Outra estratégia apontada e relevante é a maior interação com representantes de órgãos externos, desde especialistas da própria Fiocruz e outros laboratórios Oficiais até o Ministério da Saúde e organismos internacionais.

Criação de conceitos

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento tácito em explícito (externalização) e é o modelo no qual se compartilha as experiências para definição de conceitos explícitos.

A principal estratégia envolvida é a obtenção de um “*sistema informatizado (SI)*”, que viabilize a manutenção e uniformização de dados e ações necessárias, com informações rápidas, independente de nível hierárquico (claro que com as devidas autorizações de acesso).

Os participantes do estudo também identificaram estratégias sobre o “*conteúdo do PFV*”, que fazem parte desta fase. A principal sugestão dos entrevistados (**Tabela 23**) foi a estratégia relacionada à teoria de análise de risco, já implantada em Farmanguinhos e que, posteriormente merece maior atenção. Esta análise de risco deverá ser realizada antes do registro do produto, por uma equipe multidisciplinar que inclui a Farmacovigilância e utilizando toda a documentação disponível, ferramentas de análise de qualidade de estudos clínicos, além dos conhecimentos tácitos dos pesquisadores. Esta análise avaliará os eventos adversos identificados durante os ensaios pré-registro e as limitações dos estudos a fim de viabilizar propostas para acompanhamento dos medicamentos a serem lançados por

Farmanguinhos, tais como a definição de critérios para realização de ensaios fase IV (que exigiriam a participação da equipe de Pesquisa Clínica).

Justificação dos conceitos

Não há equivalente entre esta etapa e o modo de conversão do conhecimento, mas trata-se da demonstração de que os novos conceitos criados realmente são interessantes para a instituição e a sociedade.

A estratégia envolvida, “*divulgação*”, foi a segunda mais apontada no estudo. A mais citada foi a necessidade de “*Difusão de informações sobre Farmacovigilância*”. Esta estratégia, inclusive, já foi implantada na instituição, por meio da obrigatoriedade de treinamento em Farmacovigilância para todos os colaboradores.

Outras estratégias apontadas também são fundamentais, como os treinamentos em procedimentos, melhoria da divulgação interna sobre produtos em lançamento (para todos da organização) e maior sensibilização da direção e pares estratégicos quanto à necessidade e importância da Farmacovigilância.

Construção de um arquétipo

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento explícito em explícito (combinação, que envolve troca de documentos, reuniões ou outras) e transforma os planos em algo tangível.

A principal estratégia envolvida foi a mais citada no estudo, relacionada ao “*planejamento e gestão*”. A principal sugestão foi o envolvimento da Farmacovigilância com a equipe de gestão de novos produtos, desenvolvimento e Pesquisa Clínica, seguida da elaboração de plano de ação completo. Sugere-se que este plano considere as etapas envolvidas neste trabalho e inclua dados indispensáveis como objetivos, metas, indicadores, responsabilidades, dentre outros.

A necessidade de apoio da diretoria e da gestão das áreas envolvidas, além da elaboração de procedimento específico para a disponibilização de medicamentos no mercado ou

lançamento de produtos (contemplando a Farmacovigilância) também são considerações relevantes para a Farmacovigilância.

Outra sugestão a ser considerada é o “*investimento*”. Para que seja viável qualquer estratégia, é necessário que exista um planejamento e disponibilização orçamentária.

Difusão interativa do conhecimento

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento explícito em tácito (Internalização), em que tudo o que foi definido anteriormente é concretizado e inicia novo ciclo de criação do conhecimento.

Acredita-se que as estratégias envolvidas sejam as de “*planejamento e Gestão*” e de “*divulgação*”. Um bom planejamento e gestão viabilizarão a manutenção do que foi criado e formação de ambiente propício para surgimento de melhorias. A divulgação adequada dos resultados permite que seja mantido o estímulo às ações definidas e até a elaboração de novas propostas.

Tendo em vista as propostas enunciadas pelos profissionais e a necessidade de elaboração de Planos de Farmacovigilância (PFV), que, de acordo com o Guia para elaboração do PFV/PMR¹⁰, serão documentos exigidos principalmente para medicamentos novos ou após identificação de dano significativo, as sugestões obtidas foram relacionadas às fases e modos de criação e conversão de conhecimento, viabilizando a proposição de estratégias tanto para a Farmacovigilância de forma mais geral, quanto para o PFV especificamente. Estas propostas estão apresentadas no **Quadro 5** a seguir. Também foi estabelecida uma noção geral de prazo para cumprimento de cada estratégia. Foi definido como “*curto*” prazo aquelas propostas já em andamento e que serão finalizadas, provavelmente, em até 6 meses. Como “*médio*” prazo foi definido as propostas que exigirão pelo menos 1 ano para realização e de “*longo*” prazo aquelas que não têm prazo estabelecido ou exigem definições prévias, que também demandam tempo.

Quadro 5 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.

ESTRATÉGIAS	OBS	PRAZO
<p><u>Compartilhamento do conhecimento tácito: foco em integração</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Equipe multidisciplinar:</u> Buscar entender o processo de lançamento de produtos em Farmanguinhos, por meio do contato com CGQ e responsáveis por cada etapa. Identificar as etapas críticas do processo para a FV (ex: formação de conhecimento sobre segurança e eficácia do produto). A partir daí, propor (se possível em Procedimento Operacional Padrão, POP) a participação da Farmacovigilância nas etapas críticas do processo. A participação seria como componente de uma equipe multidisciplinar que poderia realizar, por exemplo, uma análise de risco (utilizando a documentação disponível). 	Atividades iniciadas (em andamento).	MÉDIO
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ampliar equipe de Farmacovigilância:</u> A instituição conta apenas com uma pessoa para as atividades de Farmacovigilância, deixando-a vulnerável na falta desta pessoa. 		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Organizar evento</u> envolvendo órgãos externos, como o Ministério da Saúde, Alfob (Associação de Laboratórios Oficiais do Brasil), Vigilância Sanitária e outros. Deve ser um evento cíclico, mantendo o contato. 		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Maior contato com a diretoria</u> Antes de solicitar reuniões periódicas com diretoria, é necessário que esteja bem estabelecido o papel da Farmacovigilância para Farmanguinhos e as etapas de participação. 	-	LONGO
<p><u>Criação de conceitos: foco em Sistema informatizado</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Melhorar sistema existente (Eurisko e SE Suite)</u> Atualmente são utilizados dois sistemas distintos para as etapas de produção (Eurisko) e pós-comercialização (SE Suite). A integração entre eles não é imprescindível, mas traria melhorias. 	Em discussão na Instituição, mas sem prazo definido.	LONGO
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Apresentar necessidades para compra (com adaptações) ou desenvolvimento de novo sistema.</u> O sistema para o registro de notificações de EA (SE Suite) pode ser utilizado e atende às principais exigências, mas não permite exportação para o sistema oficial da Anvisa (Notivisa). Assim, a compra com adaptações de algum sistema ou o desenvolvimento de sistema mais adequado deve ser planejada. 	Necessidades foram apresentadas em 2007, mas Instituição possui outras prioridades (como Eurisko)	LONGO

ESTRATÉGIAS	OBS	PRAZO
<p><u>Criação de conceitos: foco no Conteúdo do PFV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Elaborar POP essenciais para a Farmacovigilância, observando a legislação em vigor. Maior parte foi finalizada. Destaca-se a pendência de POP para o PFV/PMR 	Maior parte concluída.	CURTO
<ul style="list-style-type: none"> Incluir estratégias de análise de risco e avaliação da qualidade de estudos clínicos no POP de PFV/PMR. Antes, é necessário estabelecer a participação da Farmacovigilância nas etapas de lançamento do produto e da equipe de Pesquisa Clínica nos estudos fase IV. 	-	MÉDIO
<p><u>Justificação dos conceitos: foco em Divulgação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Treinamento em Farmacovigilância obrigatório para todos de Farmanguinhos. Mostrar importância da atuação sinérgica de cada área para a execução da Farmacovigilância, inclusive de áreas que atuam no início da cadeia de desenvolvimento de novos produtos. Desfazer possíveis equívocos (como definições estreitas ou foco apenas em qualidade), uniformizando conceitos. 	Atividades iniciadas (em andamento).	CURTO
<ul style="list-style-type: none"> Treinamento da cúpula estratégica (direção, vices-diretorias, coordenações e outros) em Farmacovigilância, visando a maior sensibilização dos pares estratégicos. 	Treinamento pronto para execução	CURTO
<ul style="list-style-type: none"> Estabelecer POP em que se estabeleça divulgação interna (por meio de palestras ou mini-cursos) sobre patologias e produtos em lançamento para todos da organização 	-	LONGO
<p><u>Construção de um arquétipo: foco em Planejamento/ Gestão</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Envolvimento da Farmacovigilância com a equipe de gestão de novos produtos, desenvolvimento e Pesquisa Clínica. A participação pode ser por participação direta na equipe, alterando-se organograma e aproximando a Farmacovigilância das áreas citadas. Ainda que se mantenham as áreas distantes no organograma, pode ser definida estratégia de aproximação entre as equipes. Para tanto, é necessário apoio dos gestores de cada uma das áreas envolvidas (CGQ e CVST), além da direção. 	As propostas estão em discussão na instituição	MÉDIO
<ul style="list-style-type: none"> Elaboração de procedimento para lançamento de produtos (incluindo a Farmacovigilância) Exige o envolvimento de várias áreas e deve ser demandado pelos gestores. Deve abranger os vários tipos de desenvolvimento: interno, PDP (Parcerias de Desenvolvimento Produtivo) ou terceirizações. 	Conversas iniciadas	MÉDIO

ESTRATÉGIAS	OBS	PRAZO
<p><u>Construção de um arquétipo: foco em Planejamento/ Gestão</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Elaboração de “<i>Quadro à vista</i>” com as etapas de projetos em andamento para lançamento de produtos. <p>Este quadro deveria ser de fácil acesso à todos os envolvidos (ex: on-line), descrever claramente as responsabilidades por cada etapa e evidenciar o momento atual do projeto.</p>	Sugestão a ser apresentada.	LONGO
<p><u>Construção de um arquétipo: foco em Investimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Planejamento orçamentário.</u> <p>A participação nas etapas precoces de decisão de desenvolvimento e posterior lançamento de produtos viabilizarão a elaboração de PFV ou PMR para o produto no mercado. Com estes planos prontos é possível, então, elaborar um planejamento orçamentário para viabilização destes Planos.</p>	-	LONGO
<p><u>Difusão interativa do conhecimento: foco em Planejamento / Gestão e Divulgação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Divulgar resultados, para manter estímulo às ações de melhoria e elaboração de novas propostas. <p>Esta divulgação poderá ser realizada por meio de relatórios gerenciais mensais ou por divulgações esporádicas na intranet, estabelecendo-se uma ferramenta de “Gestão à vista”. Isto vai depender de definição gerencial.</p> <p>Atualmente são elaborados relatórios mensais, mas que ainda não englobam produtos em lançamento, uma vez que a FV não está envolvida no processo</p>	Modelo atual não envolve produtos em lançamento.	LONGO
<ul style="list-style-type: none"> Revisão do que foi realizado, identificando-se falhas e propondo melhorias. <p>Além da avaliação de sinais (já definida em POP), deve ser realizada uma análise de gestão como um todo. Estratégias de melhoria (como aquisição de novo sistema informatizado) estão previstas e devem ser acompanhadas e atualizadas constantemente.</p>	-	LONGO

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considera-se que os objetivos foram alcançados em sua plenitude. Inicialmente, os dados coletados possibilitaram a caracterização dos profissionais participantes do estudo. Permitiu descrever o conhecimento e percepção dos profissionais sobre as atividades de interesse em farmacovigilância e as normas a ela referentes. Também foram identificadas as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos. A partir da percepção de cada profissional, foi possível reunir propostas e sugestões de como melhorar a Farmacovigilância da instituição pesquisada e como viabilizar a elaboração de Planos de Farmacovigilância no ambiente institucional vigente. Estas propostas foram sistematizadas e podem ser utilizadas como ferramentas estratégicas (de curto, médio e longo prazo) para Farmanguinhos ou até mesmo por instituições, que possuam perfil parecido, como outros laboratórios Oficiais.

São limitações deste trabalho o uso de amostra selecionada por conveniência (que impede a extrapolação dos dados); o uso de definições que induziram respostas (**Tabela 13**) e a necessidade de questões abertas, que exigiram sistematização realizada por meio de percepção pessoal para análise (**Tabela 23**).

Os dados sobre os profissionais incluídos no estudo caracterizam profissionais bem capacitados (com doutorado ou especialização), mas a maioria tem menos de 10 anos na instituição. A maioria destes profissionais relatou que “sempre” interagem com outras áreas, formal ou informalmente.

A forma de contato (entrevistas ou questionários) parece ter influenciado na apresentação ou não de sugestões (pois os 6 pesquisados que não apresentaram sugestões responderam por questionário) e deve ser considerada com mais rigor em estudos futuros. No estudo atual a entrevista se mostrou mais eficiente na obtenção das sugestões solicitadas.

Apesar da boa capacitação observada, a maioria dos profissionais da pesquisa considerou seus conhecimentos sobre Farmacovigilância e EA apenas como “Regular”. Esta classificação não foi refletida na harmonização do conceito pela RDC nº 4/2009, mas quando solicitada uma definição livre foram apresentados alguns equívocos (como definições muito estreitas ou com foco na qualidade do produto), que devem ser debatidos em treinamentos e divulgações sobre o tema. Sobre a existência de uma regulamentação

específica em Farmacovigilância, a maioria relata saber de sua existência, mas desconhece seu conteúdo.

Independentemente de ter um conhecimento preciso sobre o tema e de grande parte, principalmente de pesquisadores, desconhecerem a existência de uma área de Farmacovigilância em Farmanguinhos, a maioria dos profissionais considerou “Extremamente Importante” que a instituição desenvolva atividades de Farmacovigilância e que isto poderia trazer benefícios para a instituição. Os principais benefícios apontados foram as oportunidades de melhoria e garantia da qualidade dos produtos e da imagem da instituição. Mais uma vez perceberam-se alguns destaques, como a manutenção da idéia de que a farmacovigilância está ligada à qualidade de produtos e de que a Farmacovigilância, por si só, poderia diferenciar a instituição e torná-la um “Centro de Referência”. Estas idéias podem ser melhor trabalhadas futuramente e realmente se tornar uma realidade, desde que exista uma atuação sinérgica e troca de informações entre várias áreas.

Quanto à percepção do universo amostral sobre as áreas de Farmanguinhos envolvidas com EA, como esperado, as áreas mais citadas foram o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) e a própria Farmacovigilância (FVG), além da Pesquisa Clínica (PC) e Controle da Qualidade (CQ).

Sobre a existência de interface entre a área de atuação e a Farmacovigilância, a maioria entende que existe esta interface e considera esta relação “Extremamente importante”, apesar dela não existir rotineiramente. O principal motivo identificado para que esta interface não aconteça foi o momento de atuação das áreas, pois acreditam que atuam em momentos muito iniciais do desenvolvimento de um produto, distante da atuação da Farmacovigilância (após a comercialização). No entanto, esta idéia de distanciamento entre o desenvolvimento do produto e a Farmacovigilância, não foi confirmada pela percepção quanto ao início do planejamento das atividades de farmacovigilância, onde a maioria respondeu que deve ser “Antes do lançamento”.

Em relação ao objetivo de “*identificar as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos e seu monitoramento pós-comercialização*”, foi interessante constatar que a maioria dos participantes do estudo costuma identificar a ocorrência ou a possibilidade (principalmente) de ocorrência de EA no seu processo de trabalho e que realizam o registro do EA. Como são produtos ainda em estudo (não comercializados), na prática, estas

identificações não são repassadas à área de Farmacovigilância ou são repassadas apenas quando solicitadas formalmente. Assim, a identificação de EA ou possível ocorrência de EA torna-se um ponto focal de atuação e melhoria no futuro.

Uma constatação que surpreendeu durante o estudo foi o fato da maioria dos participantes nunca ter identificado qualquer EA, mesmo fora do local de trabalho, aos produtos já comercializados pela instituição. Desta forma, o número de EA comunicados à Farmacovigilância foi muito baixo. Acredita-se que o motivo para o baixo número de EA identificados seja a constituição do portfólio da instituição. Este portfólio tem o grande foco em medicamentos Antirretrovirais (ARV) e em doenças negligenciadas de áreas endêmicas e provavelmente não são necessários à maioria dos profissionais de Farmanguinhos.

Outro destaque é a percepção da necessidade em aprofundar, futuramente, a discussão sobre a interface entre a Farmacovigilância e a Área de Saúde do Trabalhador, no sentido de registrar ocorrências percebidas durante as etapas de produção e minimizar os riscos envolvidos aos trabalhadores.

A proposta de estratégias desenhada é um primeiro passo importante para posteriores aprimoramentos e aprofundamentos a serem realizados em conjunto com o corpo dirigente e trabalhador da instituição. As estratégias, que consideram as opiniões e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos, podem favorecer não apenas a resposta às exigências legais da agência reguladora, mas contribuir para o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização, viabilizado pela melhor gestão dos conhecimentos adquiridos no período pré-registro.

Acredita-se que, desta forma, Farmanguinhos possa, como instituição vinculada ao SUS, contribuir para a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, minimizando os riscos de ocorrência de eventos adversos aos seus produtos.

Além disto, como as estratégias foram apresentadas sistematicamente de acordo com teorias de criação e conversão do conhecimento, ainda que os dados não possam ser generalizados, acredita-se que poderão ser utilizados como modelo por outras instituições, com adaptações locais.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 46 p.
- 2 Gadelha CAG, coordenador, Maldonado J, Vargas M, Barbosa PR. Sistema Produtivo Complexo Industrial da Saúde. Projeto PIB: Perspectiva do Investimento no Brasil. Rio de Janeiro: IE-UFRJ/IE-Unicamp – BNDES. 2009. (divulgação restrita). [acesso em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.projetopib.org/arquivos/ds_saude_farmaceutica.pdf
- 3 Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. Ciênc Saúde Coletiva. 2003; 8 (2): 521-35.
- 4 Gadelha CAG. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial . Rev Saúde Pública. 2006; 40 (N Esp): 11-23.
- 5 Fiocruz/Farmanguinhos [homepage na Internet]. Farmanguinhos/Fiocruz. Missão. [acesso em 6 abr 2010]. Disponível em: http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=61&Itemid=76
- 6 Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde. 2005; 48 p. Versão em português publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde.
- 7 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – 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 [Resolução na internet]. Diário Oficial da União nº 29, de 11 de fev 2009; Seção 1. p. 42-43. [Acesso em: 29/4/2010]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html

8 Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde; 2005. 25 p. Versão em português publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde.

9 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Pharmacovigilance planning E2E Current Step 4 version dated 18 November 2004. [Disponível na internet]. [Acesso em: 12/5/2010]. Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf>

10 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2760b880415701868bb29b249cb8e0e2/farmac_o3.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0

11 Fundação Oswaldo Cruz Portaria do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos). Portaria nº 007, de 2 de março de 2007. Nomeia ocupantes para o Núcleo de Farmacovigilância e atendimento ao cidadão de Farmanguinhos.

12 Dias MF, Souza NR, Figueiredo PM, Lacerda E, Carvalho JP, Costa AA. A farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bol Soc Bras Vig Med. 2004-2005; (44/45): 3-11.

13 Barros JAC. A preocupação com os efeitos indesejáveis dos medicamentos. Importância dos sistemas de farmacovigilância. Saúde Debate. 1992; (36):76-80.

14 Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. The Lancet. Apr1998; 351: 1200-01.

15 Aagaard L, Soendergaard B, Andersen E, Kampmann JP, Hansen EH. Creating knowledge about adverse drug reactions: A critical analysis of the Danish reporting system from 1968 to 2005. Soc Sci Med. Sep 2007; 65 (6): 1296–1309.

16 The Uppsala Monitoring Centre [homepage na Internet]. WHO Programme. [acesso em 9 mai 2010]. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514#top>

17 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Consulta Pública nº 78, de 30 de setembro de 2003 [Disponível na Internet]. Diário Oficial da União, de 1º de outubro de 2003 [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em:
<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B5595-1-0%5D.PDF>

18 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Consulta Pública nº 2, de 4 de janeiro de 2008 [Disponível na Internet]. Diário Oficial da União, de 7 de janeiro de 2008 [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c9c11a00404ba2448ca9ac89c90d54b4/Consulta+P%C3%BAblica+n%C2%BA+2%2C+de+4+de+janeiro+de+2008..pdf?MOD=AJPERES>

19 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). 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 nº 206, de 28 de out 2009; Seção 1. p. 45.

20 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO I - Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/01460480415701038ba09b249cb8e0e2/farmac_o1.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0

21 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO II - Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/69660c004157013e8ba99b249cb8e0e2/farmac_o2.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0

22 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO IV – Glossário [Guia na internet]. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dd41fc00415701b28bbb9b249cb8e0e2/farmacovigilancia/04.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0>

23 Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. [Disponível na Internet]. Diário Oficial da União, de 20 de setembro de 1990. [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8080.htm

24 Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS 17, de 20 de julho de 1989. Institui o Núcleo de Vigilância Farmacológica do CVS. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 21 jul 1989; Seção I. 99 (135).

25 Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Resolução nº 72, de 13 de abril de 1998. Institui o Programa Estadual de Redução das Iatrogenias. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 14 abr 1998; Seção I.

26 Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS 10, de 22 de novembro de 2000. Dispõe sobre o fluxo da ficha de notificação de Eventos adversos e dá outras providências. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 22 nov 2000.

27 Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na Internet]. Vigipós/ Farmacovigilância/ Centros de Farmacovigilância. [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia?cat=Centros+de+Farmacovigilancia&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FCentros+de+Farmacovigilancia%2F588ae9004f9320c68332cff3deae45a1%2FPUBLISHED&con=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Content%2Ff1e10b80406433e585cec7eeaf8048f8%2Ff1e10b80406433e585cec7eeaf8048f8%2FPUBLISHED&showForm=no&siteArea=Farmacovigilancia&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/Anvisa/Pos+Comercializacao+Pos+Uso/Farmacovigilancia/f1e10b80406433e585cec7eeaf8048f8

28 Coelho HLL, Arrais PSD, Fonteles MM, Vale EF, Santana GS, Portela M. Farmacovigilância no Ceará. Bol Soc Bras Vig Med. 2004-2005; (44/45): 14-17.

29 Freitas MST, Romano-Lieber NS. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(1):167-175, jan, 2007. [Acesso em: 28/4/2010]. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v23n1/17.pdf>

30 Talbot JC; Nilsson BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol. May1998; 45(5): 427-31.

31 Moseley JN. Risk management : a European regulatory perspective. Drug Saf. 2004; 27(8): 499-508.

32 Klepper MJ. The periodic safety update report as a pharmacovigilance tool. Drug Saf. 2004; 27(8): 569-78.

33 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical safety data management: Periodic safety update reports for marketed drugs E2C(R1). Current Step 4 version Parent Guideline dated 6 November 1996 (Addendum dated 6 February 2003 incorporated in November 2005). [Disponível na internet]. [Acesso em: 12/5/2010]. Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA477.pdf>

34 Tsintis P; La Mache E. CIOMS and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management: overview and implications. Drug Saf. 2004; 27(8): 509-17.

35 Waller PC; Evans SJ. A model for the future conduct of pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. Jan-Feb 2003; 12(1): 17-29.

36 Council for International Organizations of Medical Sciences. Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI. Geneva: CIOMS; 2005.

37 International Society of Drug Bulletins. Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Bol Soc Bras Vig Med. 2004-2005; (46/47): 3-15.

38 Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:743–752.

39 Carvalho JP. Elaboração Procedimento Operacional Padronizado CTM - 11.FAC.004/00 sobre Atendimento de suspeitas de reação adversa a medicamento. Rio de Janeiro: Farmanguinhos/Fiocruz; 2007.

40 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 771, de 21 de março de 2007. Concede registro de produto biológico, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 58, de 26 de mar 2007; Seção 1. p. 1.*

41 Fiocruz/Farmanguinhos [homepage na Internet]. Farmanguinhos/Fiocruz. Instituto. [acesso em 1 jun 2010]. Disponível em:
http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=61:instituto&catid=41:instituto&Itemid=76

42 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. *Diário Oficial da União de 31 de out 2005.*

43 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 605, de 28 de fevereiro de 2008. Concede registro nova associação no País, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 42, 3 de mar 2008; p. 10.*

44 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 213, de 23 de janeiro de 2009. Concede registro medicamento genérico, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 17, de 26 de jan 2009; p. 26.*

45 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 3.125, de 28 de julho de 2009. Concede registro medicamento similar, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 143, de 29 de jul 2009; Seção 1. p. 37.*

46 Nonaka I, Takeuchi H. Teoria da Criação do conhecimento Organizacional. In: *Criação de Conhecimento na Empresa.* Rio de Janeiro: Campus; 1997. p. 61 – 103.

47 Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Plano Quadrienal 2005–2008. Rio de Janeiro; 2005. 104 p. [Acesso em 1 mai 2010]. Disponível em:

http://www.fiocruz.br/media/plano_quadrienal.pdf

48 Pinheiro HCGP. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino. Rio de Janeiro. Tese [mestrado] – Fundação Oswaldo Cruz. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino. 2008.

49 Martins GA, Theóphilo CR. Metodologia da Investigação Científica para Ciências Sociais Aplicadas. 2ª ed. São Paulo: Atlas S.A.; 2009.

50 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Conselho Nacional de Saúde (CNS). Resolução nº. 196, de 10 de outubro de 1996. Pesquisa envolvendo seres humanos. Bioética 1996; 4 (2 supl.): 15-25.

9. ANEXOS

ANEXO I – QUESTIONÁRIO PARA OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO SOBRE CONHECIMENTOS DE FARMACOVIGILÂNCIA ENTRE PROFISSIONAIS DE FARMANGUINHOS

Atenção: Consentimento Informado

QUESTIONÁRIO N.º _____

Este questionário anônimo pretende conhecer o seu entendimento sobre a farmacovigilância, eventos adversos e as atividades envolvidas nestas áreas. Conforme o TCLE assinado, a partir das informações obtidas espera-se propor estratégias para viabilizar a construção de planos de farmacovigilância em Farmanguinhos.

O questionário possui questões “abertas” e “fechadas”. Para as questões “fechadas”, indique na coluna de “Resposta”, o número correspondente à opção escolhida. Para as questões “abertas” preencha as lacunas, quando for o caso., Se necessário use o verso da folha. Em algumas questões, será orientado que escolha a resposta indicando um “X” na coluna de respostas.

Seção A – CARACTERIZAÇÃO DOS PROFISSIONAIS E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

	Questão	Resposta
a)	Gênero: 1. Masculino 2. Feminino	()
b)	Idade:	_____anos
c)	Formação profissional (graduação): _____	
d)	Tempo de formado:	_____anos
e)	Possui pós-graduação (especialização, mestrado, doutorado)? 0. Não 1. Sim. Qual?_____	()
f)	Tempo na Fiocruz:	_____anos
g)	Tempo na instituição (Farmanguinhos): _____anos e _____meses	

	Questão	Resposta
h)	Setor de trabalho: 1. Gabinete 2. Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST) 3. Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI) 4. Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT) 5. Coordenação de Informação e Comunicação (CIC) 6. Coordenação de Gestão da Qualidade (CGQ) 7. Outro. Citar: _____	()
i)	Função no setor de trabalho: _____	
j)	Tempo no setor atual: _____ anos e _____ meses	
k)	Em seu processo de trabalho, costuma interagir com outras áreas de Farmanguinhos? 1. Sempre (em todo tempo) 2. Frequentemente (habitual) 3. Ocasionalmente (eventual) 4. Raramente (pouco freqüente) 5. Nunca (jamais). Neste caso, vá para a Seção B.	()
l)	Em caso positivo, informe quais: _____ _____ _____ _____	
m)	Em caso positivo na questão “k”, qual a principal forma de interação? 1. Formal 2. Informal 3. Formal e informal 9. Não se aplica	()

Seção B – CONHECIMENTO SOBRE FARMACOVIGILÂNCIA E EVENTOS ADVERSOS

	Questão	Resposta
n)	<p>Você considera seus conhecimentos sobre farmacovigilância:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Excelente (domino o assunto plenamente) 2. Bom (domino o necessário sobre o assunto) 3. Regular (entendo sobre o assunto, mas não o suficiente) 4. Ruim (só ouvi falar brevemente sobre o assunto) 5. Péssimo (Não sei o que é) 	()
o)	<p>Descreva brevemente o que considera como farmacovigilância.</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
p)	<p>Você considera seus conhecimentos sobre eventos adversos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Excelente (domino o assunto plenamente) 2. Bom (domino o necessário sobre o assunto) 3. Regular (entendo sobre o assunto, mas não o suficiente) 4. Ruim (só ouvi falar brevemente sobre o assunto) 5. Péssimo (Não sei o que é) 	()
q)	<p>Descreva brevemente o que considera como evento adverso a medicamento.</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
r)	<p>Você considera relevante que Farmanguinhos desenvolva atividades de farmacovigilância?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Extremamente importante 2. Muito importante 3. Indiferente 4. Pouco importante 5. Totalmente sem importância 	()
s)	<p>Você tem conhecimento sobre a existência da farmacovigilância em Farmanguinhos?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Não 1. Sim 	()

	Questão	Resposta
t)	<p>Você considera que a existência da farmacovigilância em Farmanguinhos possa beneficiar a instituição?</p> <p>0. Não. Neste caso, vá para a questão “v”.</p> <p>1. Sim</p>	()
u)	<p>Em caso positivo, de que forma a existência da farmacovigilância poderia beneficiar a instituição (Farmanguinhos)?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
v)	<p>Marque com um X todas as opções que você entende como atividades de farmacovigilância. (Marque quantas julgar necessários).</p> <p>1. Atividades relacionadas apenas à detecção de suspeitas de reações adversas a medicamentos.</p> <p>2. Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos.</p> <p>3. Atividades de pós-comercialização unicamente para verificar a qualidade do medicamento.</p> <p>4. Atividades relacionadas a reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos.</p> <p>5. Nenhuma das anteriores</p>	()
w)	<p>Você identifica, em Farmanguinhos, áreas que tenham atuação frente à (possível) ocorrência de “eventos adversos”?</p> <p>0. Não.</p> <p>1. Sim</p>	()
x)	<p>Em caso positivo, quais são estas áreas?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
y)	<p>Você considera que seu trabalho tenha interface com a atuação da farmacovigilância de Farmanguinhos?</p> <p>0. Não</p> <p>1. Sim</p> <p>9. Não sei opinar</p>	()
z)	<p>Explique por que selecionou a opção da questão anterior:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	

	Questão	Resposta
aa)	Qual a relevância que você atribui à interação entre as áreas de Farmanguinhos voltadas ao tema dos eventos adversos? 1. Extremamente importante 2. Muito importante 3. Indiferente 4. Pouco importante 5. Totalmente sem importância	()
bb)	Em seu processo de trabalho, costuma interagir com a área de Farmacovigilância? 1. Sempre (em todo tempo) 2. Frequentemente (habitual) 3. Ocasionalmente (eventual) 4. Raramente (pouco freqüente) 9. Nunca (jamais). Neste caso, vá para a questão “dd”.	()
cc)	Em caso positivo, qual a principal forma de interação? 1. Formal 2. Informal 3. Formal e informal 9. Não se aplica	()
dd)	Em sua opinião, o que pode ser feito para estimular a interação entre as áreas de Farmanguinhos no que diz respeito aos eventos adversos e à construção do Plano de Farmacovigilância? <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
ee)	Quando você considera que se inicia o planejamento das atividades de farmacovigilância? 1. Após o lançamento de produtos no mercado. 2. Ao mesmo tempo em que os produtos são lançados. 3. Antes do lançamento, para viabilizar o planejamento das ações. 4. Outro momento. Citar: _____	()
ff)	Você conhece, ou já ouviu falar, sobre a regulamentação brasileira de farmacovigilância? 0. Não. Neste caso, vá para a Seção C. 1. Sim	()
gg)	Em caso positivo, como você considera seu conhecimento sobre o conteúdo desta regulamentação? 1. Excelente (conheço plenamente) 2. Bom (conheço o necessário) 3. Regular (conheço) 4. Ruim (não conheço o suficiente) 5. Péssimo (Nunca ouvi falar ou só ouvi falar)	()

Seção C – ATITUDES FRENTE AOS EVENTOS ADVERSOS

	Questão	Resposta
hh)	<p>Em seu processo de trabalho costuma identificar a ocorrência ou a possibilidade de ocorrência de eventos adversos (EA)?</p> <p>0. Não. Neste caso, vá para a questão “kk”.</p> <p>1. Sim</p>	()
ii)	<p>Em caso positivo, é feito o registro?</p> <p>0. Não. Neste caso, vá para a questão “kk”.</p> <p>1. Sim</p>	()
jj)	<p>Em caso positivo, como é realizado este registro?</p> <p>1. Em sistema eletrônico</p> <p>2. Documento estabelecido para este fim</p> <p>3. Apenas verbalmente</p> <p>4. Outro. Citar: _____</p> <p>9. Não é realizado registro</p>	()
kk)	<p>Você já precisou ou viu necessidade em comunicar a identificação de Eventos Adversos à Farmacovigilância de Farmanguinhos?</p> <p>0. Não</p> <p>1. Sim</p>	()
ll)	<p>Em caso positivo, quantas vezes você identificou a ocorrência ou a possibilidade de ocorrência de eventos adversos (EA) desde fevereiro de 2009?</p> <p>1. Uma vez ou menos que uma vez</p> <p>2. Entre 2 a 5 vezes</p> <p>3. Entre 6 e 10 vezes</p> <p>4. Mais de 10 vezes</p>	()

ANEXO II – TERMO DE COMPROMISSO

Eu, Janaína de Pina Carvalho principal responsável pelo projeto de pesquisa intitulado **“Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância: conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública”**, comprometo-me a preservar os dados primários obtidos na pesquisa realizada em Farmanguinhos, unidade técnico-científica da Fiocruz, garantindo a confidencialidade dos participantes. Concordo, igualmente, que esses dados serão utilizados somente no apoio para a concretização do referido projeto e divulgação do mesmo.

Esclareço ainda que haverá todo rigor técnico nas análises estatísticas dos dados e que a fonte de informação será sempre enfatizada na elaboração de relatórios e artigos.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 2010.

Janaína de Pina Carvalho
Pesquisadora Responsável

De acordo

Hayne Felipe da Silva
Diretor Executivo

ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “**Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância: conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública**”. Ela tem como *objetivo* “propor estratégias para construção do Plano de Farmacovigilância (PFV), considerando os conhecimentos, atitudes e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos”. Foram considerados *critérios de inclusão* na amostra: gestores da cúpula estratégica, profissionais ativos nas atividades de interesse e com tempo de atuação na atual função tendo início em data anterior a fevereiro de 2010, quando passa a ter efeito a RDC nº 4/2009.

A sua *seleção* foi por indicação dos gestores, mas a participação na pesquisa não é obrigatória. A qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a Instituição de Pesquisa. A participação nesta pesquisa consistirá em preencher um questionário semi-estruturado, composto de 39 (trinta e nove) perguntas identificadas por letras minúsculas. Do total, 24 (vinte e quatro) são fechadas e 15 (quinze) são abertas..

Ressalta-se, que essa pesquisa poderá acarretar riscos mínimos, como possíveis constrangimentos por desconhecimento de alguma resposta ou desconfortos em relação ao tempo que deverá ser despendido para responder ao questionário.

As informações obtidas serão confidenciais e será assegurado o sigilo da sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, preservando-se a confidencialidade e o anonimato, bem como não haverá identificação dos nomes participantes.

Contudo, é importante salientar que, a adesão a esse projeto de pesquisa trará benefícios diretos à instituição, vindo a oferecer subsídios que possibilitem o uso seguro e também racional de medicamentos.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sobre sua participação, agora ou a qualquer momento.

Janaína de Pina Carvalho
Pesquisadora Responsável

Pesquisadora-Endereço

Av. Comandante Guarany, 447.

Farmacovigilância

Rio de Janeiro/RJ. CEP: 22775-903

Telefones: (21)3348.5403 / 9428.6831

CEP/ENSP-Endereço

Rua: Leopoldo Bulhões, nº 1480 sala 314

Manguinhos – RJ CEP: 21.041-210

Telefone: (21) 2598-2863

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Rio de Janeiro, ____, de _____ de 2010.

Sujeito da pesquisa

“Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública”

por

Janaína de Pina Carvalho

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre Modalidade Profissional em Saúde Pública.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe

Rio de Janeiro, julho de 2011.

Esta dissertação, intitulada

“Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública”

apresentada por

Janaína de Pina Carvalho

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Tereza Cristina dos Santos

Prof.^a Dr.^a Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro

Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe – Orientadora

Dissertação defendida e aprovada em 27 de julho de 2011.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

C331 Carvalho, Janaína de Pina
Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública. / Janaína de Pina Carvalho. -- 2011.
96 f. : tab. ; graf.

Orientador: Pepe, Vera Lucia Edais
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011

1. Vigilância Sanitária. 2. Indústria Farmacêutica.
3. Vigilância de produtos comercializados. 4. Preparações Farmacêuticas-efeitos adversos. 5. Conhecimentos, Atitudes e Prática em Saúde. 6. Medicamentos. I. Título.

CDD - 22.ed. – 615.1

Dedico este trabalho,

Aos meus pais, Maria Niva e Absalão,

que sempre incentivaram o estudo e a busca por novos conhecimentos.

AGRADECIMENTOS

A Farmanguinhos e gestores que autorizaram e viabilizaram minha participação no curso.

A toda a equipe de Farmanguinhos, pelo apoio e sugestões, em especial à Valéria Sant Anna Dantas Esteves, que me incentivou e ajudou durante toda a trajetória.

A todos que responderam os questionários e, em especial, às secretárias que me auxiliaram na tarefa de localizar cada um dos selecionados.

Aos coordenadores do curso, pelo esforço e dedicação em proporcionar conhecimentos relevantes em “clima” participativo e agradável.

Aos colegas e amigos da turma de 2009, que tornaram os encontros semanais momentos ansiosos e divertidos (em especial durante nossos “shumpps” após as aulas).

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe, pelo acolhimento, paciência e disponibilidade em contribuir para o êxito deste trabalho.

Ao Pedro Paulo M. Chrispim, da Unidade de Farmacovigilância do Estado do Rio de Janeiro (Unifarj), pelo tempo despendido em me auxiliar na organização dos dados.

Aos meus familiares, que sempre me apoiaram e entenderam os momentos de ausência para dedicação ao estudo.

Em especial ao meu marido, Luciano, que suportou calado todos os momentos de ansiedade impaciência e estresse durante o curso.

A minha amiga querida, Lilian, pelas horas ao telefone discutindo sobre as matérias ou apenas para me tranquilizar.

Aos participantes da banca e suplentes, por aceitarem participar da minha qualificação e defesa e pelas sugestões, que foram relevantes na formulação deste trabalho.

Enfim, a todos que, direta ou indiretamente, participaram e acompanharam esta jornada, e tornaram possível concluí-la com êxito.

“A sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la por nós mesmos, depois de uma viagem que ninguém nos pode poupar ou fazer por nós”.

Marcel Proust

RESUMO

A farmacovigilância é uma importante atividade na promoção do uso racional e seguro de medicamentos e foi iniciada em Farmanguinhos, laboratório farmacêutico oficial da Fundação Oswaldo Cruz, no ano de 2007. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, prevê que toda indústria farmacêutica apresente, dentre outros documentos, seu Plano de Farmacovigilância (PFV), contendo um sistema de gerenciamento de risco que descreva as ações de rotina e ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos. Esta regulamentação e seus guias trouxeram para o Brasil o entendimento internacional de que a farmacovigilância e a preocupação com o perfil de segurança deve ser iniciada ainda durante o desenvolvimento do medicamento, antes do lançamento do produto no mercado.

O principal objetivo deste trabalho foi propor estratégias para construção do PFV, considerando os conhecimentos, atitudes e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos sobre a farmacovigilância e as normas a ela referentes.

Para tanto, foi realizado estudo transversal por meio de questionário semi-estruturado, junto a 87 profissionais selecionados de Farmanguinhos. A proposição de estratégias para a Farmacovigilância e para a construção do PFV, em Farmanguinhos, foi sistematizada utilizando-se as 5 (cinco) fases do processo de criação do conhecimento.

A proposta de estratégias desenhada é um primeiro passo importante para posteriores aprimoramentos e aprofundamentos a serem realizados em conjunto com o corpo dirigente e trabalhador da instituição. As estratégias propostas podem favorecer não apenas a resposta às exigências legais da agência reguladora, mas contribuir para o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização, viabilizado pela melhor gestão dos conhecimentos adquiridos no período pré-registro.

Acredita-se que, desta forma, Farmanguinhos possa, como instituição vinculada ao SUS, contribuir para a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, minimizando os riscos de ocorrência de eventos adversos aos seus produtos.

Palavras-chave: vigilância sanitária; farmacovigilância; indústria farmacêutica; evento adverso a medicamento; conhecimento, atitude e prática.

ABSTRACT

Pharmacovigilance is an important activity in promoting the rational and safe use of medicines and was started in Farmanguinhos, an official pharmaceutical laboratory of the Fundação Oswaldo Cruz, in 2007. The National Health Surveillance Agency, by means of Resolution RDC nº 4, February 10, 2009, foresees that all pharmaceutical industry should presents, amongst other documents, its Pharmacovigilance Plan (PVP), which must include a system of risk management that describes its routine and additional actions proposed for the monitoring of medicines. This regulation and its guides brought to Brazil the international understanding that the pharmacovigilance and the concern for the safety profile should be initiated during the development of the medicine, before the product is launched on the market.

The main objective of this study was to propose strategies for building the PVP, considering the knowledge, attitudes and suggestions from professionals of Farmanguinhos about pharmacovigilance and its norms.

Therefore, was established a transversal study by a semi-structured questionnaire, answered by 87 professionals selected from Farmanguinhos. The proposed strategies for pharmacovigilance and the construction of the PVP, in Farmanguinhos, was systematized using the 5 (five) stages of the creation knowledge process.

The proposed strategies established in this work are an important first step for further insights and improvements to be made with the cooperation of the leaders and workers of the institution. The proposed strategies can promote not only the answer to the legal requirements of Regulatory Agency, but also contribute for the anticipated planning of post-marketing risk management, made possible by better management of knowledge acquired in the pre-registration.

In this way, it is believed that Farmanguinhos can contribute, as a SUS institution, to the promotion of the rational and safe use of medicines, minimizing the risks of adverse events to their products.

Key Words: health surveillance; pharmacovigilance; pharmaceutical industry; adverse medicine events; knowledge, attitude and practice.

Lista de Abreviaturas

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPIF	Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos
CAP	Conhecimentos, atitudes e práticas
Ceface	Centro de Farmacovigilância do Ceará
CEP	Comitês de Ética em Pesquisa
CIC	Coordenação de Informação e Comunicação
CIOMS	<i>the Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CIS	Complexo industrial da Saúde
CNCTIS	Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CVS	Centro de Vigilância Sanitária
CVST	Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos
DESET	Departamento de Serviços Tecnológicos
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i>
EA	Eventos adversos
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Ensp	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
FAC	Núcleo de Farmacovigilância e Atendimento ao Cidadão
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FVG	Área de Farmacovigilância de Farmanguinhos
GPUIM	Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
IC	Inteligência Competitiva
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
ISDB	<i>International Society of Drug Bulletins</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MS	Ministério da Saúde
OECD	<i>Organization for Economic Co-operation and Development</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>odds ratio</i>

P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDP	Parcerias de Desenvolvimento Produtivo
PEM	<i>Prescription Event Monitoring</i>
PFV	Plano de Farmacovigilância
PMR	Plano de Minimização de Risco
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
POP	Procedimento Operacional Padrão
PPP	Parcerias Público Privadas
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPF	Relatório Periódico de Farmacovigilância
RR	Risco relativo
SAC	Serviço de Atendimento ao Cidadão
SNIS	Sistema Nacional de Inovação em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UMC	<i>the Uppsala Monitoring Centre</i>
VDEPI	Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação
WHA	<i>World Health Assembly</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Atendimentos relativos a Eventos Adversos (EA) em Farmanguinhos. Períodos 2004 a 2006 e 2007 a 2009.....	20
Tabela 2 – Relação entre total de colaboradores de Farmanguinhos e sujeitos da pesquisa. Farmanguinhos, 2011	30
Tabela 3 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua caracterização (n = 87). Farmanguinhos, 2011.	35
Tabela 4 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua formação (n = 87). Farmanguinhos, 2011.....	36
Tabela 5 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com área e forma de contato (n = 87). Farmanguinhos, 2011.....	37
Tabela 6 – Definição de interação e forma de interação com outras áreas de Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.	38
Tabela 7 – Distribuição das áreas de interação rotineiras, segundo área dos profissionais entrevistados*. Farmanguinhos, 2011.	39
Tabela 8 – Sistematização das definições sobre farmacovigilância, segundo auto classificação do conhecimento*. Farmanguinhos, 2011.....	40
Tabela 9 – Sistematização das definições sobre Evento Adverso. Farmanguinhos, 2011.	43
Tabela 10 – Relevância e conhecimento da existência da Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.	44
Tabela 11 – Relação entre o setor de trabalho e o conhecimento sobre a existência de Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.....	44
Tabela 12 – Sistematização de como a Farmacovigilância poderia beneficiar Farmanguinhos*. Farmanguinhos, 2011.	45

Tabela 13 – Classificação da definição considerada correta de acordo com RDC nº 4/2009 (n = 87). Farmanguinhos, 2011.....	46
Tabela 14 – Áreas de atuação frente aos EA*. Farmanguinhos, 2011.....	47
Tabela 15 – Identificação de interface do próprio trabalho com a Farmacovigilância e motivo*. Farmanguinhos, 2011.....	48
Tabela 16 – Relevância atribuída à interação entre áreas voltadas à EA. Farmanguinhos, 2011.	49
Tabela 17 – Frequência de interação e forma de interação com a Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.	49
Tabela 18 – Definição de início do planejamento das atividades de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.	50
Tabela 19 – Classificação do conhecimento sobre a Regulamentação brasileira de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.....	51
Tabela 20 – Identificação de Eventos Adversos e Definição de registro. Farmanguinhos, 2011.	51
Tabela 21 – Forma de registro de eventos adversos. Farmanguinhos, 2011.....	52
Tabela 22 – Quantidade de identificações de Eventos Adversos. Farmanguinhos, 2011.	52
Tabela 23 – Sugestões de formas de estímulo à interação entre as áreas e estratégias para elaboração do PFV*. Farmanguinhos, 2011.....	53

Lista de Quadros

Quadro 1 - Definição de evento adverso e gravidade.....	9
Quadro 2 – Situação de projetos do DESET.	21
Quadro 3 – Correspondência entre as cinco fases do processo de criação do conhecimento e os quatro modos de conversão do conhecimento.....	24
Quadro 4 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.	33
Quadro 5 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.	60

Lista de Figuras

Figura 1 – Espiral do conhecimento.....	23
---	----

Lista de Anexos

ANEXO I – QUESTIONÁRIO PARA OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO SOBRE CONHECIMENTOS DE FARMACOVIGILÂNCIA ENTRE PROFISSIONAIS DE FARMANGUINHOS.....	74
ANEXO II – TERMO DE COMPROMISSO.....	81
ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	82

Sumário

Lista de Abreviaturas; Lista de Tabelas; Lista de Quadros; Lista de Figuras; Lista de Anexos

1. INTRODUÇÃO	1
2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA.....	4
2.1. Histórico da farmacovigilância.....	4
2.1.1. <i>A farmacovigilância no mundo</i>	4
2.1.2. <i>A farmacovigilância no Brasil</i>	6
2.1.3. <i>A farmacovigilância nos estados brasileiros</i>	9
2.2. A farmacovigilância na indústria farmacêutica.....	10
2.2.1. <i>Contextualização da farmacovigilância na indústria</i>	10
2.2.2. <i>Métodos em farmacovigilância</i>	14
2.2.3. <i>A farmacovigilância em Farmanguinhos / Fiocruz</i>	18
2.3. A farmacovigilância com foco no conhecimento	22
3. JUSTIFICATIVA.....	25
4. OBJETIVOS	27
4.1. Objetivo Geral.....	27
4.2. Objetivos Específicos	27
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	28
5.1. Procedimento metodológico e local de coleta dos dados	28
5.2. Critérios de Seleção	28
5.3. Fonte e técnicas de coleta de dados	30
5.4. Pré-teste	32
5.5. Análise dos dados	33
5.6. Considerações éticas	34
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
6.1. Resultados do Questionário aplicado.....	35
6.2. Sistematização das propostas de estratégias para a farmacovigilância e o PFV.....	56
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
9. ANEXOS	73

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), aprovada em julho de 2004 durante a 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (2ª CNCTIS), “[...] *dado o alto dinamismo, o elevado grau de inovação e o interesse social marcante, o setor Saúde se constitui em campo privilegiado para a elaboração e a implementação de políticas industriais e de inovação, articuladas à política de saúde [...]*” (Brasil¹, 2006, p. 23). Neste contexto, a criação do Sistema Nacional de Inovação em Saúde (SNIS) é apresentada como uma das estratégias desta política, a fim de fortalecer a autonomia nacional e a superação do atraso tecnológico. A PNCTIS ressalta, ainda, a necessidade de consolidar o papel da gestão pública na implementação de políticas de desenvolvimento do complexo produtivo da saúde, integrando e fortalecendo os centros de pesquisa e tecnologia, os laboratórios oficiais, as instituições de ensino superior, médio e profissionalizante e as empresas nacionais, com ênfase na pesquisa e na produção de medicamentos, produtos, processos e equipamentos para a atenção à saúde.

Gadelha et al.² (2009, p. 44) entendem que a indústria farmacêutica brasileira se destaca pelo “[...] *alto dinamismo da produção de medicamentos finais, o domínio do mercado pelas empresas líderes do oligopólio mundial e a realização restrita das atividades de maior densidade tecnológica [...]*”, como a produção de ingredientes farmacêuticos ativos e atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Estes autores mostram um déficit progressivo da balança comercial de produtos farmacêuticos brasileiros, evidenciando a fragilidade da cadeia farmacêutica nacional e concluem que “[...] *o setor farmacêutico brasileiro situa-se num patamar muito abaixo do padrão internacional, tanto em termos de investimentos e atividades inovativas como com relação ao investimento em atividades de P&D [...]*” (p. 63).

A indústria farmacêutica, seja pública ou privada, junto com outros setores industriais de base química e biotecnológica, mecânica, eletrônica e de materiais e setores prestadores de serviço à saúde (hospitais, ambulatórios e serviços de diagnóstico e tratamento), compõem o

que Gadelha³ (2003) definiu como Complexo industrial da Saúde (CIS)^{*}. Assim, o CIS engloba “[...] duas lógicas distintas, a sanitária e a do desenvolvimento econômico. Isso porque a saúde, simultaneamente, constitui um direito de cidadania e uma frente de desenvolvimento e de inovação estratégica na sociedade de conhecimento [...]” (Gadelha⁴ 2006).

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), unidade técnico científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), é o único laboratório farmacêutico oficial vinculado ao Ministério da Saúde (MS). Ao estabelecer a missão de “[...] Contribuir para a promoção da saúde pública por meio da produção de medicamentos, do desenvolvimento tecnológico e da difusão de conhecimentos [...]”⁵, Farmanguinhos define sua participação em várias lógicas do SNIS e também do CIS: *produção em saúde*, pela produção de medicamentos; *gestão da inovação* pela P&D de produtos em linha (inovação incremental) e de novos produtos, pesquisa de novas moléculas e formulações (inovação radical); *desenvolvimento e difusão de conhecimentos*, por meio de treinamentos internos, Centros de Estudos (abertos à todos) e cursos de especialização e mestrado profissionalizante; *atividades de interação*, por meio das antigas PPP (parcerias público privadas), atuais PDP (parcerias de desenvolvimento produtivo), importação e exportação de tecnologias e terceirização de etapas produtivas; e ainda contribui como *fomentador de políticas* de fortalecimento da indústria nacional.

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial da Saúde⁶ – OMS (2005, p. 41) e ratificada pela regulamentação brasileira⁷ (RDC nº 4/2009), como “[...] atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos[...]”. Para esta organização, os principais objetivos da farmacovigilância são a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado e a educação e informação dos pacientes⁸. Tais objetivos são consonantes com o direito à saúde e, portanto, apresentam uma lógica sanitária (e não econômica), mesmo quando a farmacovigilância é realizada em uma indústria farmacêutica, que pelo caráter produtivo tenderia a enfatizar mais a lógica econômica em detrimento da sanitária.

^{*} Em artigos recentes o autor tem utilizado o termo CEIS (Complexo Econômico e Industrial da Saúde) no lugar de CIS (Complexo Industrial da Saúde).

Ainda de acordo com a OMS⁸, a notificação espontânea é a principal fonte para coleta de informações após a comercialização de medicamentos. Contudo, outras fontes de informação são preconizadas em farmacovigilância e estão previstas em documentos internacionais, como os guias da Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Conference on Harmonization – ICH*) e na recente norma nacional, a Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009⁷ que serão abordados neste trabalho. O Plano de Farmacovigilância (PFV), previsto nesses documentos (ICH⁹, 2004; Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁰, 2009), compõe um sistema de gerenciamento de risco dos detentores de registro e descreve as ações de rotina e ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos, que devem ser propostas antes do registro de medicamentos, durante a etapa de desenvolvimento.

As atividades de farmacovigilância, em Farmanguinhos, foram iniciadas em 2007 (Fundação Oswaldo Cruz¹¹, 2007), quando passaram a ser realizadas ações para viabilizar a captação, registro, codificação, avaliação e transmissão à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) das notificações espontâneas recebidas. A área de farmacovigilância percebeu necessidade de interlocução com outras áreas ligadas às atividades de comunicação e de desenvolvimento de medicamentos, onde prevalecem outros tipos de organização e de mecanismos de coordenação. Além disto, quando a nova legislação, publicada em 2009, estabeleceu exigências como a elaboração de Planos de Farmacovigilância (PFV), tornou-se evidente a necessidade de maior aproximação entre essas áreas, de forma a identificar os conhecimentos e atitudes dos profissionais sobre a farmacovigilância e as normas a ela referentes, bem como sistematizar propostas destes profissionais, sendo neste âmbito que se insere a proposta deste trabalho.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

2.1. Histórico da farmacovigilância

2.1.1. A farmacovigilância no mundo

Conforme Dias et al.¹² (2005) “[...]o risco do uso de remédios é conhecido desde a antiguidade” e “embora sejam formulados para prevenir, curar e aliviar enfermidades, produtos farmacêuticos podem gerar danos[...]”. Alguns casos emblemáticos destes danos e ações estimuladas por eles estão descritos a seguir.

De acordo com Barros¹³ (1992), Galeno (AC. 201-131) já fazia “[...]alusão ao potencial efeito venenoso presente em todo e qualquer fármaco[...]”. O imperador germânico, Frederico II (1194-1250) adotou a primeira medida reguladora de medicamentos em 1224, ao determinar que se realizasse inspeção de rotina nos medicamentos preparados pelos boticários. Em 1785 a intoxicação digitálica foi descrita pelo médico e botânico inglês Withering. Em 1848 foi aprovada uma norma pioneira de controle de qualidade de produtos farmacêuticos, após a comprovação de adulteração da quinina importada pelo exército dos Estados Unidos.

Há mais de 160 anos atrás, em 1848, uma jovem de 15 anos morreu durante cirurgia na unha de pododáctilo. A morte ocorreu, provavelmente, por fibrilação ventricular pelo uso de clorofórmio como anestésico. Nesta época a revista médica do Reino Unido, *The Lancet*, formou uma comissão para relato de casos relacionados à anestesia e os achados foram publicados no jornal em 1893, dando início ao sistema de notificação espontânea ou voluntária de suspeitas de reação adversa a medicamentos (RAM)[†] na Inglaterra. Em 1906 o órgão regulador de medicamentos dos Estados Unidos, hoje denominado *US Food and Drug*

[†]As definições de eventos adversos e reações adversas a medicamentos utilizadas neste trabalho foram baseadas na atual regulamentação brasileira sobre farmacovigilância, a RDC nº 4/2009⁷. Tendo em vista que a definição de reações adversas a medicamentos pressupõe relação causal com um medicamento, procurou-se utilizar este termo precedido da palavra “suspeita”, sempre que possível.

Administration (FDA), aprovou um Ato que exigia que medicamentos fossem puros e livres de contaminação, mas ainda não havia exigência sobre a eficácia (Routledge¹⁴, 1998). Apesar deste Ato, em 1922 foram descritos casos de icterícia atribuídos ao tratamento da sífilis com arsênico¹³ e em 1937 ocorreram 107 mortes pelo uso de dietilenoglicol como veículo em elixir de sulfanilamida. O caso resultou na alteração do Ato original, tornando crime não informar os excipientes ou fazer propaganda falsa¹⁴. Há, ainda, relatos de anemia aplástica causada pelo uso de cloranfenicol, conhecidos desde 1950 (Aagaard¹⁵, 2007) e relatos de cem mortos na França, após ingerir uma especialidade farmacêutica utilizada para tratar furunculose que continha estanho¹³.

Foi, no entanto, na década de 1960 que aconteceu a tragédia que forçou as autoridades a iniciarem esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos^{6, 15}. Em 1961 um obstetra australiano, William McBride, relatou um aumento de 20% na malformação fetal e aparecimento de uma malformação rara até então, denominada focomelia, associadas ao uso da talidomida durante a gravidez¹⁴. O fármaco foi retirado do mercado, mas deixou pra trás o trágico saldo de 4 mil casos de focomelia, com 498 mortes¹³.

Assim, de 1960 a 1965, a maioria dos países europeus estabeleceu centros nacionais para monitorização de suspeitas de RAM¹⁵. Em 1963, a décima sexta Assembléia Mundial da Saúde adotou uma resolução (*World Health Assembly – WHA 16.36*) que reafirmou a necessidade de ações imediatas em relação à rápida disseminação de informações sobre RAM e que conduziu, em 1968, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶. As autoridades estavam cientes das necessidades futuras (em especial devido ao número de potenciais novos medicamentos em estudo nas décadas de 1970 e 1980)¹⁵. Foram, então, desenvolvidos sistemas para a coleta e avaliação de casos individuais de suspeitas de RAM para posterior junção internacional numa base central. Esta base central viabilizaria o trabalho dos órgãos reguladores nacionais de medicamentos, para melhorar o perfil de segurança dos medicamentos e ajudar a evitar outras tragédias⁶.

Em 1978 o projeto piloto estendeu seu âmbito de abrangência, compondo o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, ora coordenado pelo *the Uppsala Monitoring Centre* (UMC) em Uppsala, Suécia, com supervisão de um comitê internacional⁶. Esse programa proporciona fórum de discussão para os países membros e,

dentre outras atividades, recebe e armazena notificações de casos individuais de suspeita de RAM. Até maio de 2010, 98 países se juntaram ao programa, que até esta data recebeu mais de 5 milhões de notificações¹⁶.

A farmacovigilância tem evoluído ao longo dos anos e métodos ativos de vigilância têm sido adotados em complementação aos métodos convencionais, como a notificação voluntária. Um resumo sobre os principais métodos usados em farmacovigilância será apresentado mais adiante.

Também a farmacovigilância como atividade reguladora tem evoluído e um programa de desenvolvimento e uso de medicamentos foi lançado no início dos anos 80 pelo Conselho para Organizações Internacionais das Ciências Médicas (*the Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS*), em colaboração intensa com a OMS. O CIOMS promoveu um fórum de discussão sobre a comunicação de informações sobre segurança entre reguladores e a indústria farmacêutica. Muitas das recomendações do CIOMS resultantes dessas discussões foram adotadas pela Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Conference on Harmonization – ICH*) nos anos noventa, resultando em impacto notável na regulação internacional de medicamentos.⁶

2.1.2. A farmacovigilância no Brasil

No Brasil, as atividades de farmacovigilância foram preconizadas desde a década de 70 em vários dispositivos legais, como o artigo 79 da Lei nº 6.360/76 e 139 do Decreto nº 79.094/77, que tratam da notificação dos acidentes ou reações nocivas causados por medicamentos ao órgão de vigilância sanitária competente. Em 1998 a farmacovigilância foi incluída como ação prioritária na promoção do uso racional de medicamentos pela Política Nacional de Medicamentos (Portaria MS nº 3.916/98).¹²

Em âmbito internacional, a Portaria MS nº 577/1978 estabeleceu que o Brasil, na qualidade de Estado Membro da Organização Mundial de Saúde, deveria “[...]comunicar-lhe a adoção de qualquer medida limitativa ou proibitiva do emprego de um medicamento que tenha efeitos prejudiciais graves, adotada em consequência de avaliação nacional[...]”.¹²

As orientações sobre farmacovigilância, mesmo previstas em documentos legais desde 1976, começaram a ser cumpridas, de forma mais sistemática, apenas após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. A partir de então, foi estabelecida uma área específica de farmacovigilância na Anvisa e, em 2001, a Portaria nº 696/2001 instituiu esta área como Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). Esta Portaria oficializou o Brasil como 62º país admitido no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo UMC, em Uppsala, Suécia.¹²

Desde então, algumas resoluções passaram a determinar a apresentação de relatórios periódicos de farmacovigilância para registro ou renovação de registro de medicamentos¹², sem, contudo, definir claramente o conteúdo de tais relatórios. Além disto, a Anvisa desenvolveu várias atividades ao longo dos anos, como a constituição de uma rede de Hospitais Sentinela e de Farmácias Notificadoras, definição de formulários para notificação voluntária aos diversos públicos, atividades de comunicação em farmacovigilância, vigilância de recolhimentos internacionais, estímulo à descentralização das ações de farmacovigilância, dentre outras.¹²

Os primeiros ensaios para sugerir uma regulamentação foram publicados nas Consultas Públicas nº 78/2003 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁷, 2003) e nº 2/2008 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁸, 2008).

Finalmente, em 2009, a Anvisa publicou a Resolução RDC nº 4⁷, de 10 de fevereiro, que definiu as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Esta resolução padronizou conceitos, definiu funções de rotina em farmacovigilância, estabeleceu forma e prazos para notificação de eventos adversos, de acordo com a gravidade, e estabeleceu a necessidade de elaboração de relatórios periódicos de farmacovigilância, planos de farmacovigilância e de minimização de risco, além da possibilidade de inspeções em farmacovigilância e de estudos fase IV, pós-registro. Foi estabelecido o prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias para que os detentores de registro de medicamentos cumpram as determinações da resolução (prazo vencido em fevereiro de 2010) e de 180 (cento e oitenta) dias para que a Anvisa disponibilize ferramentas e sistemas necessários.

As ferramentas e sistemas preconizados na resolução foram disponibilizados por meio de quatro Guias de farmacovigilância aprovados pela Instrução Normativa nº 14 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁹, 2009), de 27 de outubro de 2009 e disponibilizados no endereço eletrônico da Anvisa. Todos os Guias foram baseados em orientações internacionais, visando estabelecer uma relação harmônica com estes critérios. Na próxima seção são apresentadas algumas considerações e entendimentos sobre estes critérios.

O primeiro Guia estabeleceu orientações práticas para a monitorização do cumprimento das Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária²⁰, 2009). Ele foi referenciado em documentos da União Européia e da Agência inglesa de regulação de medicamentos, a *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA).

O segundo Guia estabeleceu orientações para a preparação de Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária²¹, 2009) e é referenciado em Guia do ICH, com adaptações.

O terceiro Guia estabelece orientações para a preparação do Plano de Farmacovigilância (PFV) e do Plano de Minimização de Risco (PMR)¹⁰. Apresenta em seu anexo, além disto, alguns dos principais métodos em Farmacovigilância. Para elaboração do guia foram utilizados como referências documentos do ICH, EMA e FDA.

O quarto e último Guia (Agência Nacional de Vigilância Sanitária²², 2009) apresenta um glossário com termos utilizados em farmacovigilância, que serão adotados neste trabalho. Cabe ressaltar que uma definição nacional sobre evento adverso, gravidade de um evento adverso e reação adversa a medicamento foi estabelecida apenas neste último guia, conforme **Quadro 1**.

Quadro 1 - Definição de evento adverso e gravidade.

EVENTO ADVERSO: qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento.

EVENTO ADVERSO GRAVE: são consideradas graves as seguintes situações:

- Óbito.
- Ameaça à vida: Há risco de morte no momento do evento.
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente: Hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também inclui um prolongamento da internação devido a um evento adverso.
- Incapacidade significativa ou persistente: É uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal.
- Anomalia congênita.
- Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento
- Evento clinicamente significativo: É qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

EVENTO (ADVERSO) NÃO-GRAVE: qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave.

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO: é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Guia de farmacovigilância²². Anexo IV).

2.1.3. A farmacovigilância nos estados brasileiros

A farmacovigilância, cujo sistema inicial era, segundo a OMS, fortemente centralizado, tem sofrido modificações nos últimos anos. Assim é que a descentralização tem sido opção em muitos países, principalmente nos de grandes dimensões demográficas, resultando em maior número e qualidade das notificações.⁸ No Brasil, esta descentralização pode ser favorecida por ser este um dos princípios do SUS (Brasil²³, 1990).

Assim, alguns centros regionais de farmacovigilância foram criados no Brasil. Neste sentido, o Estado de São Paulo foi o pioneiro, pela instituição, em 1989, do Núcleo de Vigilância Farmacológica do CVS (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²⁴, 1989), que tinha entre os objetivos a elaboração de programa para implantação da farmacovigilância. Em 1998 foi implantado o Programa Estadual de Redução das Iatrogenias (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²⁵,

1998) e, em 2000, foi publicada a Portaria CVS nº 10 (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo²⁶, 2000), que estabelece em seu artigo 2º que “[...]as empresas detentoras de registro de medicamentos deverão encaminhar ao Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo as Notificações espontâneas de eventos adversos ocorridos com o uso de Medicamentos, relatados por profissionais de saúde[...]”.

Dentre as outras experiências estaduais destacam-se os centros regionais de farmacovigilância do Ceará, Bahia, Goiás, Paraná e Rio de Janeiro²⁷. Destaca-se o Centro de Farmacovigilância do Ceará (Ceface), que foi criado em 1996 pelo Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) (Coelho *et al.*²⁸, 2005).

No entanto, a publicação da Portaria CVS nº 10²⁶ pode ser considerada um marco no Brasil, pois foi a primeira regulamentação em farmacovigilância direcionada especificamente aos fabricantes de medicamentos. Freitas e Romano-Lieber²⁹ (2007), realizaram avaliação sobre o impacto da publicação desta portaria na implantação de programas de farmacovigilância em indústrias farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo. Dentre as conclusões do trabalho, podemos destacar a força atribuída às normas e regulamentos editados pelo setor público, uma vez que a maior parte das empresas do estudo implantou o programa após a publicação da referida Portaria. Outros destaques são a constatação de que o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) “[...] foi a maior fonte de captação de relatos de eventos adverso [...]s” e de que “[...]o padrão de resultados depende em grande parte do número de setores envolvidos tanto na empresa como fora dela. [...]” As autoras ressaltam a necessidade de promoção interna, mostrando a farmacovigilância como um elo de integração entre os diversos setores da empresa.

2.2. A farmacovigilância na indústria farmacêutica

2.2.1. Contextualização da farmacovigilância na indústria

Talbot e Nilsson³⁰ (1998) consideram que os objetivos da farmacovigilância são essencialmente os mesmos, seja para a indústria, seja para agências reguladoras; e consiste em “[...] proteger os pacientes de danos desnecessários pela identificação de riscos desconhecidos anteriormente, pela definição de fatores de predisposição, identificação de falsos sinais de segurança e quantificação do risco em relação ao benefício [...]”.

Para a OMS⁶, a indústria farmacêutica tem responsabilidade primordial pela segurança dos medicamentos e está em posição privilegiada para monitorar a segurança dos medicamentos no começo do desenvolvimento e ao longo da vida do medicamento. Ainda de acordo com a OMS, em anos recentes têm surgido esforços para organização regional e internacional de harmonização, facilitando a troca de informações entre a indústria e as autoridades reguladoras. Além disto, os altos padrões reguladores que foram estabelecidos em âmbito nacional e internacional e a crescente exigência de monitorização pós-comercialização de medicamentos têm levado ao aumento no número de profissionais envolvidos com a farmacovigilância na indústria farmacêutica.

A avaliação de segurança de medicamentos pela indústria farmacêutica é realizada em dois momentos: antes da comercialização, onde é utilizada metodologia experimental, com ensaios não clínicos e clínicos; e após a introdução do medicamento no mercado, onde a principal metodologia é observacional. Em geral, os dados experimentais têm maior qualidade que os observacionais, podendo controlar melhor possíveis fatores de confusão. No entanto, os dados de estudos epidemiológicos observacionais têm apresentado um papel importante e crescente³⁰ e são fundamentais, uma vez que as questões de risco são mais dificilmente respondidas em desenhos que são, por natureza, distantes da realidade clínica.

Após a introdução do medicamento no mercado, a principal fonte de informação em farmacovigilância é notificação voluntária, que é um sistema de amplitude regional ou nacional para a notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos⁸. As vantagens e desvantagens deste sistema são bem conhecidas. Vantagens incluem o custo-benefício para detecção de RAM raras e desconhecidas e desvantagens incluem a sub-notificação, variações nas notificações de acordo com tempo de mercado, dentre outras (Moseley³¹, 2004).

Outra fonte de informação muito utilizada por autoridades regulatórias e indústrias após a introdução do medicamento no mercado é o Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF), conhecido internacionalmente como *Periodic Safety Update Report* (PSUR), um documento único que permite a avaliação periódica e abrangente dos dados de segurança de medicamentos comercializados. As informações deste documento vêm de diferentes fontes, como a notificação voluntária, literatura, ensaios clínicos, registros dados do órgão regulador e outros (Klepper³², 2004).

As diretrizes para a elaboração do RPF estão contidas no Guia E2C do ICH (*International Conference on Harmonisation*³³, 1996), aprovado em 1996 e seu adendo, aprovado em 2003, e representam importante ferramenta para identificação de sinais de segurança. No entanto, ele tem algumas deficiências, como apresentar apenas a visão do detentor do registro, qualidade variável e a possibilidade de duplicação da avaliação pelo órgão regulador dos países em que o medicamento é registrado³¹.

Para Tsintis e La Mache³⁴ (2004) o conhecimento sobre o perfil de segurança de um medicamento é um processo em contínua evolução e novas informações sobre segurança refletem sua evolução. Aspectos relacionados à segurança são estabelecidos durante todas as fases de desenvolvimento do produto, desde os estudos não-clínicos em animais, *in vitro* até os ensaios clínicos em humanos (Fases I, II, III e também IV). Ainda de acordo com estes autores, recentemente especialistas na área identificaram a necessidade emergente de modernização da farmacovigilância por meio do início antecipado de planejamento do processo (antes da autorização de comercialização); da pró-atividade no sentido de estabelecer a segurança e não apenas aguardar a ocorrência de danos. Assim, alguns autores propõem que o processo de farmacovigilância seja planejando desde o início do ciclo do medicamento (Waller; Evans³⁵, 2003).

As agências reguladoras da União Européia (EMA) e dos Estados Unidos (FDA) concentraram esforços na formulação de estratégias de “gerenciamento de risco” e grupos internacionais, como o CIOMS e ICH estabeleceram grupos de discussão para o desenvolvimento de novos guias, contemplando as diretrizes contidas no Guia E2C do ICH.³³

Como resultados destas discussões foram publicados Guias que contemplam a farmacovigilância durante o desenvolvimento do produto. Em novembro de 2004 foi publicado o Guia E2E do ICH⁹, estabelecendo a estrutura de um Plano de Farmacovigilância, que foi dividido em três seções: *especificações de segurança*, que é um sumário com os riscos identificados, riscos potenciais e falta de alguma informação importante; *Plano de Farmacovigilância*, baseado nas especificações de segurança, inclui a farmacovigilância de rotina (como notificação voluntária e PSUR), no caso de nenhum risco significativo potencial ser identificado, ou estudos de segurança complementares, no caso de situações onde questões chave são identificadas; e *Métodos em Farmacovigilância*, que serão abordados mais à frente.¹⁰

Em 2005 foi publicado o Guia de Gerenciamento das Informações de Segurança produzidas por Ensaio Clínicos (*Management of Safety Information from Clinical Trials*), com o relato do grupo de trabalho CIOMS VI (CIOMS Working Group VI). O documento representa uma mudança do gerenciamento das informações de segurança pós-comercialização, que se baseia nas notificações voluntárias, para o gerenciamento das informações de ensaios clínicos, englobando desde os primeiros ensaios clínicos até a pós-comercialização (*Council for International Organizations of Medical Sciences*³⁶, 2005)

Mesmo com todos os avanços descritos, ainda há muito a se discutir em relação à farmacovigilância na indústria farmacêutica. A OMS⁶ entende que “[...] *pode haver problemas e, às vezes, interesses contraditórios no âmbito da indústria farmacêutica, quando se trata das preocupações da saúde pública, oriundas das questões de segurança de medicamentos [...]*”. Muitas vezes os patrocinadores de estudos (em geral, as indústrias farmacêuticas) impõem limitações sobre como e se os resultados de um determinado estudo serão levados a público. Este posicionamento leva à ausência de confiabilidade e precisão das informações e pode comprometer a assistência e segurança do paciente. O desafio é a superação de falhas nas etapas pré e pós-comercialização e adoção de abordagem mais pró-ativa em relação à segurança dos medicamentos, em vez das táticas defensivas. Outros problemas apontados pela OMS, em relação à indústria farmacêutica são: a falta de reconhecimento da necessidade de monitorização contínua da segurança também de medicamentos genéricos e outros estabelecidos no mercado há mais tempo; e, fora os países da OECD (Organização para a Cooperação Econômica e Desenvolvimento – *Organization for Economic Co-operation and Development*), a falta de comprometimento das indústrias com as atividades da farmacovigilância

A *International Society of Drug Bulletins*³⁷ (ISDB, 2005) também considera que a indústria farmacêutica representa obstáculos à farmacovigilância em relação a alguns aspectos, como *desinformação* (p.e. maior ênfase à eficácia do que aos eventos adversos), *falta de transparência* (p.e. limitações do acesso a todos os dados clínicos relevantes, na condução de ensaios clínicos), *desestímulo à notificação de RAM* (p.e. questionários de notificação muito extensos e complexos) e *falhas na condução de estudos* (p.e. pouco interesse em estudos epidemiológicos custosos e de longa duração, em preferência a delineamentos que demonstrem benefícios econômicos).

2.2.2. Métodos em farmacovigilância

Existem vários métodos que podem ser usados nas atividades de farmacovigilância, cada um com forças/vantagens e fraquezas/limitações. No entanto, a escolha do melhor método a ser utilizado varia de acordo com o objetivo do estudo: se é um risco identificado, potencial ou falta de informação ou se é a detecção de sinal, avaliação ou demonstração de segurança. O anexo do Guia E2E, do ICH⁹, citado anteriormente e também o Guia brasileiro de Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco¹⁰ apresentam alguns métodos chave, sem, contudo esgotar o assunto. Será apresentado, a seguir, breve resumo (baseado nos referidos guias) de alguns métodos de Vigilância passiva, Vigilância ativa, Estudos observacionais comparativos, Investigação Clínica alvo e Estudos Descritivos.

2.2.2.1. Vigilância Passiva

A Vigilância Passiva é representada principalmente pela *notificação voluntária* e suas variações, como a *série de casos* e a *notificação intensificada*.

A notificação voluntária é “[...] toda e qualquer suspeita de reação adversa a um determinado medicamento que são, espontaneamente, transmitidas pelos profissionais de saúde para as empresas farmacêuticas ou centros de farmacovigilância [...]”.¹⁰

Este sistema de notificação surgiu internacionalmente logo após a tragédia da talidomida e se tornou método fundamental para coleta de informação de segurança após comercialização de um medicamento. A principal função deste sistema é a detecção de sinais de RAM raras e graves o mais cedo possível (Härmark; van Grootheest³⁸, 2008).

Este é considerado o melhor método para se iniciar um sistema de farmacovigilância, pois apresenta algumas vantagens como ser de fácil implementação, não intervencionista, de baixo custo e de grande cobertura, tanto de medicamentos como de “tipos” de pacientes. Entretanto, existem limitações na análise dos dados, especialmente decorrentes da sub-notificação, um problema bem conhecido, e das notificações seletivas. Estas últimas estão relacionadas a fatores como gravidade do evento, tempo de comercialização, apelos promocionais ou publicidade de um evento específico, dentre outros.^{10, 38}

A sub-notificação pode levar à falsa conclusão de que um risco não existe, enquanto a notificação seletiva de um risco pode dar a falsa impressão de sua dimensão. No entanto, de

acordo com Härmark e van Grootheest³⁸ (2008), isto pode ser considerado uma vantagem para detecção de novos sinais, pois apenas os casos mais severos e inesperados são notificados.

Outras limitações, ainda citadas pelo guia brasileiro são a dificuldade de comparação dos dados entre os diversos medicamentos comercializados, dificuldade para detectar reações retardadas, número de pacientes expostos desconhecido, apresentação de vieses e o fato de não testar hipóteses de relacionamento causal (não define incidência).

A *série de casos*¹⁰ é uma variação da notificação voluntária e consiste no agrupamento de notificações de características específicas. São úteis para gerar hipóteses e podem também evidenciar uma associação entre um medicamento e uma suspeita de reação adversa, desde que observados critérios como a exclusão de notificações duplicadas, sem relação de causalidade, dentre outros.

A *notificação intensificada* é a utilização de métodos que estimulem e facilitem a notificação, como viabilizar formulários na internet ou utilizar sistemas específicos. Este método viabiliza aumento no número de notificações, mas não está livre das limitações próprias do método de vigilância passiva¹⁰.

2.2.2.2. *Vigilância Ativa*

A Vigilância Ativa é um método de busca contínua e pré-organizada que permite monitorar medicamentos de interesse, assim como reações adversas ou subgrupos da população. Os principais exemplos são as *Instituições Sentinela*, a *Monitorização de Eventos Relacionados com a Prescrição de Medicamentos* e *Conexão de registros entre diferentes bases de dados*¹⁰.

Instituições Sentinela são aquelas selecionadas para prover informações, tais como, dados de um subgrupo de pacientes ou informações sobre o uso do medicamento, como o potencial de abuso (por revisão de prontuários médicos ou entrevistas com pacientes ou médicos). A dificuldade na coleta das informações, seleção das instituições sentinela, poucos pacientes na amostragem e aumento de custo podem ser fatores limitantes.

A *Monitorização de Eventos Relacionados com a Prescrição de Medicamentos* (conhecida no Reino Unido, Nova Zelândia e Japão como PEM – *Prescription Event Monitoring*)

identifica pacientes por meio de dados provenientes de prescrição eletrônica ou banco de dados de seguros de saúde. Assim, é possível o envio de questionário para médicos prescritores ou pacientes para gerar hipóteses. A principal limitação é a baixa taxa de retorno e a preocupação com a manutenção da confidencialidade do paciente.

A *Conexão de registros entre diferentes bases de dados*[‡] (em inglês “*Record-linkage*”), constitui-se no método de reunir informações contidas em dois ou mais registros, tornando possível relacionar pacientes que apresentam uma mesma característica específica, como doença (registro de doença) ou medicamento (registro de exposição). Ambos os tipos de registro permitem coletar informações usando questionários padronizados em um modelo prospectivo. Pode ser útil para amplificação de sinal e tem a vantagem de ser um método rápido, muitas vezes de baixo custo, mas pode apresentar dados incorretos¹⁰.

2.2.2.3. *Estudos Observacionais Comparativos*

São métodos clássicos na epidemiologia e representam um componente chave na avaliação de uma suspeita de reação adversa. Os principais tipos são os *Estudos transversais*, *Estudos caso-controle*, *Estudos de Coorte*

Nos *Estudos transversais* “causa” e “efeito” são detectados simultaneamente, independentemente da exposição ou estado da doença ou evento adverso. São melhor utilizados para examinar a prevalência de uma doença, em um dado tempo. No entanto a relação temporal entre a exposição e o desfecho não pode ser diretamente verificada.

Nos *Estudos caso-controle* identifica-se o efeito (doença ou evento adverso) para investigar as causas (exposição). Na população em que surgiram os casos, seleciona-se também os controles ou pacientes sem a doença ou evento de interesse. É possível definir o *odds ratio* (OR), uma estimativa do risco relativo (RR). É útil para investigar quando existe uma associação entre um medicamento (ou medicamentos) e uma doença ou evento raro, bem como para identificar fatores de risco para um dado evento adverso. É mais rápido e menos

[‡] Foi utilizada a definição traduzida e publicada pela Anvisa no livro “A importância da Farmacovigilância. Monitorização da segurança de Medicamentos” (2005)⁶, pois é mais completa do que a utilizada no Anexo III do Guia de Farmacovigilância²²: “*Registros*”.

dispendioso que Estudos de Coorte, no entanto, é pouco eficiente para verificar exposições raras (medicamentos pouco utilizados).

Em *Estudos de Coorte* uma população sob o risco da exposição é acompanhada, ao longo do tempo. Pode-se identificar pacientes expostos e que desenvolveram o efeito em estudo em grandes bancos de dados ou por meio de coleta específica para o estudo. Assim, as taxas de incidências de um evento adverso podem ser calculadas. São úteis para casos de exposição rara (medicamentos pouco utilizados). No entanto, apresentam dificuldades para recrutar um número suficiente de pacientes expostos a um dado medicamento ou um estudo, quando o desfecho é raro, além de serem mais demorados e mais caros que estudos caso-controle¹⁰.

2.2.2.4. *Investigação Clínica alvo*

A Investigação Clínica alvo engloba estudos clínicos adicionais que podem ser utilizado para determinar e quantificar a magnitude de um risco ou benefício em sub-populações especiais, que não foram adequadamente avaliadas no período de ensaios clínicos pré-registro. A principal limitação é a demanda intensiva de recursos e a possibilidade das medidas de desfecho serem muito simplificadas, o que pode levar a um impacto na qualidade e na utilidade definitiva do ensaio.¹⁰

2.2.2.5. *Estudos Descritivos*

São estudos, primariamente, usados para obter a taxa de base de um desfecho ou estabelecer a prevalência do uso dos medicamentos em uma população específica. No entanto não servem para a detecção ou verificação de associação entre uma reação adversa com um dado medicamento. Os exemplos são a *História Natural da doença* e os *Estudos de Utilização de Medicamentos*¹⁰.

No primeiro exemplo, estuda-se *história natural da doença*, incluindo as características de pacientes e a distribuição da doença ou reações em populações selecionadas. Esses estudos examinam aspectos específicos de uma reação adversa, bem como a taxa de incidência de base ou os fatores de risco para uma reação adversa específica¹⁰.

No segundo exemplo, *Estudos de Utilização de Medicamentos*, descreve-se como um medicamento é comercializado, prescrito e usado, e, ainda, como esses fatores influenciam nos desfechos clínicos, sociais e econômicos. Podem ser usados para determinar se um

produto está sendo usado em determinadas populações ou para descrever os efeitos de uma medida reguladora e na atenção da mídia, quanto ao uso de um dado medicamento, a fim de determinar a relação entre o uso recomendado e a prática atual. Podem, ainda, auxiliar na detecção de potencial de abuso pela avaliação das doses tomadas ou se existe evidência de prescrição indevidamente repetida. Uma limitação importante pode ser a perda dos dados sobre os desfechos clínicos ou da informação da indicação de uso de um medicamento¹⁰.

2.2.3. A farmacovigilância em Farmanguinhos / Fiocruz

As principais fontes de informação de casos de eventos adversos disponíveis para os detentores de registro, de acordo com o item 1.4.6 do Guia de farmacovigilância para preparação de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF)²¹, são as notificações espontâneas (tanto de profissionais da saúde como de não profissionais da saúde), estudos clínicos, literatura, órgãos reguladores e outras, como permuta de notificações entre parceiros contratuais.

O estudo realizado por Freitas e Romano-Lieber²⁹ (2007), citado anteriormente, conclui que a principal fonte de captação de relatos de eventos adversos entre as indústrias farmacêuticas de São Paulo é o SAC. Outras fontes apontadas foram a área de Pesquisa Clínica e a força de vendas ou representantes, além da literatura.

Em Farmanguinhos, assim como nas empresas de São Paulo estudadas por Freitas e Romano-Lieber²⁹, a única fonte de captação de relatos de eventos adversos, apontada em procedimento da Farmacovigilância (Carvalho³⁹, 2007), é o SAC. A origem e forma de captação, no entanto, podem variar muito. Os relatos são originados de pacientes, parentes, profissionais da saúde e outros, que utilizam as mais diferentes formas de contato disponibilizadas, como o telefone gratuito (0800), o sistema eletrônico da Ouvidoria da Fiocruz (que encaminha, posteriormente, os relatos ao SAC), ofícios recebidos de instituições, etc.

Esta captação apenas pelo SAC se justifica por Farmanguinhos ser uma instituição pública, ligada diretamente ao Ministério da Saúde, e apresentar algumas características diferentes da maioria das indústrias farmacêuticas. Uma delas é que sua força de vendas é voltada para o setor público e não realiza a estratégia de vendas conhecida como “visitação médica”, uma

prática comum entre as indústrias privadas e que poderia ser utilizada como fonte de captação de relatos. Além disto, a captação apenas pelo SAC se justifica pelas características dos produtos de Farmanguinhos que, em geral, são produtos similares e genéricos, não exigindo estudos clínicos fase II e III (em geral, são realizados apenas estudos de bioequivalência) ou buscas aprofundadas na literatura (por serem produtos relativamente bem conhecidos), que também poderiam ser fontes de captação de casos.

Desde o ano 2000 o SAC registra os atendimentos com solicitações de informações, reclamações, elogios e sugestões. No entanto, por falta de informação e regulamentação, os registros sobre eventos adversos e suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) realizados por Farmanguinhos até 2007, não apresentavam quantidade suficiente de dados ou qualidade[§] das informações. Após levantamento dos dados primários registrados pelo SAC até 2007, verificou-se que nenhum registro apresentava todos ou pelo menos a maioria das informações consideradas mínimas pela OMS.

Diante do quadro apresentado e consciente da importância da farmacovigilância para a identificação precoce de problemas relacionados com os medicamentos e conseqüente prevenção e minimização de danos à saúde dos usuários, Farmanguinhos antecipou-se à regulamentação e iniciou as atividades de farmacovigilância em março de 2007. Para isto, criou o Núcleo de Farmacovigilância e Atendimento ao Cidadão (FAC) por meio da Portaria nº 007¹¹, de 2/3/2007, que teve como principais objetivos a implantação da farmacovigilância e a melhoria do atendimento ao cidadão sobre dúvidas com os medicamentos produzidos pelo Instituto.

O FAC englobava as atividades de farmacovigilância e as de Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC), o que facilitou a definição de procedimento específico³⁹ para Atendimento e Registro de Suspeitas de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e melhor parametrização

[§] Para a OMS⁸, uma notificação de caso deve conter, no mínimo informações sobre o paciente (idade, sexo, histórico médico); sobre o evento adverso (descrição das principais características, data de início, desenvolvimento e desfechos); sobre o medicamento suspeito (nome, dose, via de administração, datas de início e de suspensão do uso, indicação de uso, etc); de outros medicamentos utilizados; sobre outros fatores de risco (como alergias anteriores, outras patologias, etc) e identificação do notificador (nome, endereço), considerados confidenciais e utilizados somente para verificação de dados, conclusão e seguimento do caso.

do sistema de registro utilizado. Também foram necessárias adequações estruturais como a aquisição de referências bibliográficas essenciais, além de computadores e telefones.

Após a criação do FAC, em março de 2007, como mostrado na **Tabela 1**, pôde-se perceber uma inversão no perfil de atendimentos sobre Eventos Adversos (EA) em Farmanguinhos. Antes da implantação da Farmacovigilância a maioria era registrada apenas como informação. Após alteração simples no procedimento de atendimento, exigindo maior rigor ao atender o contato, percebeu-se que, na verdade, a maioria dos contatos sobre EA se dava após percepção de algum dano à saúde do paciente e, por isto, deveriam ser classificados como suspeitas de EA.

Tabela 1 – Atendimentos relativos a Eventos Adversos (EA) em Farmanguinhos. Períodos 2004 a 2006 e 2007 a 2009.

Triênio	2004 a 2006		2007 a 2009	
Solicitação informação EA	330	91,7%	62	20,6%
Notificação de suspeitas de EA	30	8,3%	239	79,4%
Total	360	100,0%	301	100,0%

Fonte: SAC de Farmanguinhos.

De acordo com a Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF) de Farmanguinhos, desde 2007 foram lançados quatro novos produtos por Farmanguinhos: Insulina Humana recombinante (NPH) de 100 UI/mL, Artesunato + Mefloquina, nas concentrações de 25mg + 55 mg e 100mg + 220 mg; Efavirenz 600 mg e Oseltamivir 75 mg.

A insulina é um produto anti-diabético e foi registrado pela Resolução RE nº 771⁴⁰, de 21/3/2007 como produto biológico. Isto foi possível após acordo de transferência tecnológica com o Instituto Indar, da Ucrânia, no qual oferece a tecnologia de produção de antirretrovirais para receber a de insulina humana recombinante⁴¹. Cabe ressaltar que, de acordo com item 3 do capítulo II da Resolução 315/2005⁴², “[...] *todas as solicitações de Registro, de Alterações de registro ou Revalidação de registro de Produtos Biológicos Terminados, “devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção [...]”* todas as solicitações de registro de produtos Biológicos serão analisadas de acordo com os requisitos desta Resolução. Isto significa que mesmo que o produto possua molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no Brasil, deverão ser apresentados todos os documentos exigidos para um novo produto.

O artesunato + mefloquina, um medicamento antimalárico inovador totalmente desenvolvido e registrado no Brasil foi resultado de uma parceria entre a Fiocruz, através de Farmanguinhos, e a o DNDi (Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas – *Drugs for Neglected Diseases initiative*), uma entidade internacional sem fins lucrativos. O medicamento associa as substâncias mefloquina e artesunato, antes utilizadas separadamente contra a malária⁴¹ e foi registrado como associação nova no Brasil (e também no mundo) pela Resolução RE nº 605⁴³, de 28/2/2008.

O efavirenz, um atirretroviral, foi registrado como medicamento genérico pela Resolução RE nº 213⁴⁴, de 23/1/2009. Este medicamento faz parte do coquetel anti-aids distribuído pelo Programa Nacional de DST/Aids e é resultado do primeiro licenciamento compulsório realizado no Brasil, decretado em maio de 2007⁴¹.

O oseltamivir, um medicamento antiviral, indicado para o tratamento da gripe A (H1N1) foi registrado como similar pela Resolução RE nº 3.125⁴⁵, de 28/7/2009, e produzido imediatamente para atender a uma demanda emergencial do Ministério da Saúde, em quantidade suficiente para atender 210 mil tratamentos.⁴¹

Novos produtos poderão ser lançados por Farmanguinhos no mercado em curto, médio ou longo prazo, de acordo com a etapa de desenvolvimento. De acordo com informação da Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST), recebida em 22 de junho de 2011, o Departamento de Serviços Tecnológicos (DESET) apresentava projetos com a situação descrita no **Quadro 2**, a seguir.

Quadro 2 – Situação de projetos do DESET.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Projetos concluídos (<i>pedido de registro submetido</i>): 2 tuberculostáticos; 2 antirretrovirais.- Projetos em desenvolvimento: 3 antirretrovirais; 1 anti-malárico; 2 penicilínicos; 1 anti-inflamatório; 1 anti-ulceroso; 1 anti-diabético. |
|--|

Fonte: Informação da CVST, datada de 22/6/2011.

Com a publicação da resolução específica para farmacovigilância, em 2009, Farmanguinhos percebeu a necessidade de separar as atividades do FAC e, para isto, foi publicada a Portaria nº 003, de 8/2/2010, definindo um responsável para a área de Farmacovigilância (FVG) e a Portaria nº 004, de 8/2/2010 para o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC).

Apesar da implantação da farmacovigilância ter sido uma iniciativa inovadora para Farmanguinhos, as atividades ainda se encontram em estágio embrionário, englobando o gerenciamento das notificações espontâneas, participação na revisão de informações sobre segurança do medicamento (revisão de bulas) e confecção de relatórios periódicos de farmacovigilância. Mesmo com quatro lançamentos de produtos desde 2007 após implantação da Farmacovigilância em Farmanguinhos, a área só foi informada com antecedência antes do lançamento da insulina, viabilizando apenas respostas passivas às notificações ocorridas após distribuição no mercado.

A adequação à nova legislação ainda exige maior interação entre as diversas áreas com o conhecimento necessário à farmacovigilância, a fim de viabilizar a elaboração dos documentos preconizados e uma ação mais pró-ativa da área de Farmacovigilância. Além disto, ainda podem ser desenvolvidas atividades não exigidas pela legislação, mas interessantes para a farmacovigilância, como o estímulo à notificação por meios promocionais e de marketing e ações educacionais ou orientadoras direcionadas à população.

2.3. A farmacovigilância com foco no conhecimento

Tendo em vista que o “conhecimento” dos profissionais que participaram do estudo foi um dos principais focos do presente trabalho, e que, de acordo com Guia para elaboração do PFV/PMR¹⁰, estes documentos são exigidos principalmente para medicamentos novos ou após identificação de dano significativo, torna-se importante discutir brevemente sobre conhecimento organizacional e a farmacovigilância. Ainda que o tema “gestão do conhecimento” seja mais abrangente, para este trabalho foi utilizado um modelo consagrado na literatura e que já foi utilizado para mostrar a atuação de um sistema de registros em Farmacovigilância.

A **Figura 1** apresenta os quatro modos diferentes de conversão do conhecimento, formando uma interação contínua e dinâmica entre o conhecimento tácito e explícito: *socialização* (conversão do conhecimento tácito em tácito. Envolve o compartilhamento de experiências. Para a Farmacovigilância pode ser considerado como o processo de notificação de EA); *externalização* (conversão do conhecimento tácito em explícito. É um processo de criação

do conceito, provocado pelo diálogo ou pela reflexão coletiva. A tabulação dos dados da notificação é o exemplo para a Farmacovigilância); *combinação* (conversão do conhecimento explícito em explícito. Diferentes conhecimentos explícitos são combinados pela troca entre indivíduos, por meio de documentos, reuniões ou outras, podendo levar a novos conhecimentos. Para Aagaarda et al¹⁵ o exemplo deste modo ocorre quando a autoridade regulatória acessa os dados tabulados sobre EA) e *internalização* (conversão do conhecimento explícito em conhecimento tácito. É intimamente relacionada ao “aprender fazendo” ou experiência prática. No nosso exemplo, pode se considerar a publicação dos achados sobre farmacovigilância)

Figura 1 – Espiral do conhecimento.



Fonte: Adaptado de Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997, p. 80)

Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997) reconhecem que, para aplicação deste modelo, principalmente em organizações produtoras, estas devem fornecer um contexto apropriado para facilitação das atividades em grupo e para criação e acúmulo de conhecimento em nível individual. Para isto, definem cinco condições em nível organizacional que promovem a espiral do conhecimento: *intenção* (a aspiração da organização às suas metas. Se refere à visão sobre o tipo conhecimento que deve ser desenvolvido na organização); *autonomia* (todos os membros de uma organização devem agir de forma autônoma conforme as circunstâncias, ampliando a chance de introduzir oportunidades inesperadas); *flutuação ou caos criativo* (diferente da desordem total, trata-se de uma ordem cujo padrão é difícil de prever inicialmente e que estimulam a interação entre a organização e o ambiente externo. Os membros da organização enfrentam “colapsos” periódicos, que são interrupções no estado de ser habitual e confortável); *redundância* (existência de informações que transcendem as

exigências operacionais imediatas dos membros da organização e promove o compartilhamento do conhecimento tácito) e *variedade de requisitos* (a diversidade interna deve corresponder à variedade e à complexidade do ambiente, para permitir que a organização enfrente os desafios impostos pelo ambiente).

A partir destas cinco condições (*intenção; autonomia; flutuação ou caos criativo; redundância e variedade de requisitos*) estes autores apresentam um modelo ideal, que integra cinco fases do processo de criação do conhecimento organizacional e que correspondem em parte aos conceitos de conversão do conhecimento vistos anteriormente, como ilustrado no **Quadro 3**: (1) compartilhamento do conhecimento tácito; (2) criação de conceitos; (3) justificação dos conceitos; (4) construção de um arquétipo; e (5) difusão interativa do conhecimento.

Quadro 3 – Correspondência entre as cinco fases do processo de criação do conhecimento e os quatro modos de conversão do conhecimento

Fases do processo de criação do conhecimento	Descrição	Modo de conversão do conhecimento correspondente
Compartilhamento do conhecimento tácito	Exige a criação de um “campo” para interação dos indivíduos com conhecimentos tácitos. Um campo típico é uma equipe auto-organizada, na qual vários departamentos funcionais trabalham juntos para alcançar uma meta comum.	Socialização
Criação de conceitos	O modelo mental tácito compartilhado é verbalizado em palavras e frases, resultando em conceitos explícitos.	Externalização
Justificação dos conceitos	Demonstração de que os novos conceitos criados realmente valem a pena para a organização e a sociedade.	-
Construção de um arquétipo	Um conceito justificado (explícito) é transformado em algo tangível ou concreto (também explícito), como um protótipo, por exemplo.	Combinação
Difusão interativa do conhecimento	O novo conceito, que foi criado, justificado e transformado em modelo, inicia novo ciclo de criação do conhecimento. Ele pode ocorrer tanto dentro da organização quanto entre organizações.	Internalização

Fonte: adaptação de Nonaka e Takeuchi (1997, p. 95-102)

3. JUSTIFICATIVA

As informações coletadas durante a fase de pré-comercialização são, inevitavelmente, incompletas com respeito a possíveis reações adversas, devido às restrições envolvidas com os ensaios clínicos (número limitado de pacientes, diferenças entre condições aplicadas nos estudos e na prática clínica, limite de duração da pesquisa, dentre outras)⁸. Assim, ainda que os critérios de qualidade e eficácia de um medicamento sejam demonstrados antes da aprovação pelo órgão regulador, os critérios de segurança são menos exatos. A segurança não é absoluta, exigindo monitorização contínua dos medicamentos presentes no mercado.^{6, 8}

No âmbito nacional, além da evidente preocupação social, a farmacovigilância, se enquadra nos eixos condutores das diretrizes da PNCTIS (Brasil¹, 2005, p. 19), em relação à extensividade, que “[...] inclui toda pesquisa que visa ao avanço do conhecimento, seja aquela de aplicação imediata ou não. Inclui, portanto, além da produção de conhecimentos, [...] pesquisas sobre padrões de uso e relação custo/benefício [no caso da farmacovigilância pode ser entendida como relação benefício/risco] para diversos tipos de tecnologia em saúde, dentre outras [...]”.

Institucionalmente, na Fiocruz, os princípios da farmacovigilância também estão em consonância com as diretrizes firmadas no Plano Quadrienal de 2005 a 2008 (Brasil⁴⁷, 2005), pois viabiliza subsídios para “[...]a avaliação dos resultados em termos de eficácia e efetividade do setor, tanto em seus aspectos político-econômicos quanto sociais[...]”, amplia “[...]a capacidade de geração de conhecimento[...]” e intensifica a atuação da instituição com a sociedade.

Restringindo o âmbito institucional à Farmanguinhos, cabe ressaltar os aspectos legais. A farmacovigilância é citada em algumas legislações brasileiras desde 1976, sendo regulamentada mais especificamente para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, distribuídos ou comercializados no Brasil, a partir de fevereiro de 2010, conforme prazo estipulado no artigo 21 da Resolução nº 4⁷, de 10 de fevereiro de 2009. Destaca-se que os guias específicos sobre as ferramentas e sistemas necessários para o cumprimento de suas determinações, que deveriam ter sido publicados em agosto de 2009, só foram publicados dois meses depois, em outubro de 2009, reduzindo o período para adaptação das empresas.

Mais que padronizar as atividades de farmacovigilância para as indústrias, esta regulamentação e seus guias (em especial o Guia para preparação do PFV/PMR¹⁰) trouxeram para o Brasil o entendimento internacional, compartilhado por Tsintis; La Mache³⁴ (2004), de que o planejamento da farmacovigilância e a preocupação com o perfil de segurança deve ser iniciada ainda durante o desenvolvimento do medicamento.

Mesmo Farmanguinhos tendo iniciado suas atividades de farmacovigilância em 2007, elas ficaram concentradas nas notificações espontâneas, geradas após a comercialização do produto. Até então, houve pouca ou nenhuma participação das áreas envolvidas com pesquisa e desenvolvimento, que são as áreas que detém o conhecimento básico necessário para a elaboração dos PFV e PMR. Outras áreas de interesse da farmacovigilância são as áreas envolvidas com a comunicação, área de Assuntos Internacionais, medicina do trabalho e área de Gestão qualidade. As áreas de comunicação foram selecionadas pois são elas que entram em contato direto com o notificador e viabilizam, em um sentido, a captação das notificações espontâneas e, no outro sentido, a promoção do uso racional dos medicamentos. A participação da área de Assuntos Internacionais se dá quando da exportação ou importação de algum medicamento; a medicina do trabalho pode identificar riscos junto aos trabalhadores da instituição e a Gestão da Qualidade participa na identificação e investigação dos casos notificados. Assim, ressalta-se a necessidade de propor formas de sensibilização destas áreas para a farmacovigilância e a nova regulamentação brasileira

Espera-se que os dados obtidos relativos aos conhecimentos e atitudes dos profissionais de Farmanguinhos envolvidos com pesquisa, desenvolvimento, qualidade e comunicação com relação às atividades de interesse na construção do Plano de Farmacovigilância (PFV) e gerenciamento de risco de medicamentos, propiciem o conhecimento sobre as reais necessidades das áreas e, conseqüentemente, viabilize o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização. Ainda, com o planejamento antecipado, espera-se que os objetivos maiores da farmacovigilância (uso racional e seguro de medicamentos, minimização de riscos de ocorrência de eventos adversos) sejam atingidos de forma mais eficaz.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

- Propor estratégias para construção do Plano de Farmacovigilância (PFV), considerando os conhecimentos, atitudes e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos sobre a farmacovigilância e as normas a ela referentes.

4.2. Objetivos Específicos

- Descrever os conhecimentos e propostas dos profissionais de Farmanguinhos, com relação às atividades de interesse da farmacovigilância;
- Identificar as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos e seu monitoramento pós-comercialização;
- Sistematizar propostas de estratégias oriundas destes profissionais em relação à farmacovigilância e à construção do PFV dos medicamentos produzidos por Farmanguinhos.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Procedimento metodológico e local de coleta dos dados

Será realizado estudo exploratório seccional, utilizando a abordagem do CAP (conhecimentos, atitudes e práticas), junto aos gestores da “cúpula estratégica”^{**} de Farmanguinhos e profissionais das áreas envolvidas com pesquisa, qualidade e comunicação de Farmanguinhos, instituição pública de produção de medicamentos.

Para tanto, será aplicado questionário semi-estruturado aos gestores, profissionais que trabalham com pesquisa & desenvolvimento (P&D) de fármacos e medicamento e aos profissionais de áreas envolvidas com qualidade do produto e a comunicação junto ao público. A metodologia e o questionário a ser aplicado foram baseados na dissertação de mestrado de Pinheiro ⁴⁸ (2008), que utilizou a mesma abordagem CAP, porém com foco em um Hospital-Sentinela de ensino.

5.2. Critérios de Seleção

Consideram-se como critérios de inclusão: (1) um gestor de cada área da cúpula estratégica de FAR; (2) profissionais (indicados pelos gestores) envolvidos nos serviços que podem fazer alguma ação em farmacovigilância; (3) pesquisadores (mestres e doutores) envolvidos no desenvolvimento de novos medicamentos; (4) tempo de atuação na atual função tendo início em data anterior a fevereiro e 2010, quando passa a ter efeito a RDC nº 4/2009.

(1) Pela análise da estrutura de Farmanguinhos, disponibilizada em seu endereço eletrônico (www.far.fiocruz.br), e consulta à Assessoria Executiva (realizados em 2010), foram definidas as áreas da cúpula estratégica de Farmanguinhos, como se segue:

^{**} O termo “cúpula estratégica” utilizado neste trabalho deve ser entendido de acordo com a teoria das organizações de Henry Mintzberg, como o ápice estratégico. Sua função principal é a condução da organização (compreendendo definição da missão, objetivos e gerenciamento das atividades realizadas). Mais detalhes estão disponíveis em: Mintzberg H. Criando Organizações Eficazes: estruturas em cinco configurações.

- | | |
|--|--|
| 1. Diretoria | 8. Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT) |
| 2. Gabinete | 9. Coordenação da Gestão da Qualidade (CGQ) |
| 3. Assessoria Executiva | 10. Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST) |
| 4. Assessoria de Projetos Especiais | 11. Coordenação de Informação e Comunicação (CIC) |
| 5. Vice-diretoria de Gestão Institucional | 12. Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF) |
| 6. Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI) | |
| 7. Vice-diretoria de Operações e Produção (VDOP) | |

(2) Dentre as áreas da cúpula estratégicas, foram identificadas as seguintes áreas que podem fazer alguma ação em farmacovigilância:

- Gabinete por estar envolvido com a área de Assuntos Internacionais
- Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT)
- Coordenação da Gestão da Qualidade (CGQ)
- Coordenação de Informação e Comunicação (CIC)

(3) Foram identificadas as seguintes áreas envolvidas com P&D de fármacos e medicamentos:

- Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)
- Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI)

A definição dos colaboradores da CVST, VDEPI e CGQ se deu por indicação da chefia, utilizando como orientação o envolvimento com os temas selecionados (gestão de pesquisa ou desenvolvimento de medicamentos, qualidade e comunicação ao cidadão). Na VDEPI foi indicada a totalidade de pesquisadores mestres e doutores e na CGQ procurou-se indicar pelo menos um representante de cada sub-área (Assuntos Regulatórios, Garantia da Qualidade, Controle da Qualidade, Validação e Qualificação, Serviço de Atendimento ao Cidadão e Desenvolvimento de Embalagem).

Assim, a população de estudo, 108 (cento e oito) profissionais, foi constituída por amostra de conveniência. Os doze componentes da cúpula estratégica foram selecionados por serem gestores. Os demais respondentes foram indicados pelas respectivas chefias, considerando os critérios de inclusão elencados anteriormente: 1 (um) representante do Gabinete e 1 (um) da VDGT, 32 (trinta e dois) profissionais da CGQ e 2 (dois) profissionais da CIC; 12 (doze) profissionais da CVST e 48 (quarenta e oito) profissionais da VDEPI.

A partir daí, foi solicitado aos Recursos Humanos (RH) a relação do total de colaboradores por cada área da cúpula estratégica. Com esta informação é possível verificar a relação de população do estudo com o universo da pesquisa (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Relação entre total de colaboradores de Farmanguinhos e sujeitos da pesquisa. Farmanguinhos, 2011

Área	Total Farmanguinhos	Total de sujeitos da pesquisa
1. Diretoria Executiva	53	1
2. Gabinete	14	2
3. Assessoria Executiva	51	1
4. Assessoria de Projetos Especiais	1	1
5. Vice-diretoria de Gestão Institucional	136	1
6. Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI)	185	49
7. Vice-diretoria de Operações e Produção (VDOP)	279	1
8. Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT)	74	2
9. Coordenação da Gestão da Qualidade (CGQ)	114	33
10. Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)	69	13
11. Coordenação de Informação e Comunicação (CIC)	12	3
12. Coordenação de Assistência Farmacêutica (CAF)	9	1
13 – Outras Unidades	30	0
Total	1027	108

Fonte: adaptado de RH de Farmanguinhos (jan/2011).

Os questionários e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram distribuídos no período de novembro de 2010 a abril de 2011. Dos 108 sujeitos selecionados para participação na pesquisa, 5 (4,6%) foram desprezados: três (3) por estar fora dos critérios de inclusão (oriundos da CVST, CIC E CGQ) e dois (2) por terem saído de Farmanguinhos (ambos da VDEPI). Dos 103 restantes, apenas 16 (14,8%) não responderam ao questionário (13 da VDEPI, 2 da CGQ e 1 da CVST) e as análises foram realizadas em 87 (80,6%) questionários considerados válidos.

5.3. Fonte e técnicas de coleta de dados

O questionário semi-estruturado, baseado no instrumento desenvolvido por Pinheiro⁴⁸ (2008), é composto de 39 (trinta e nove) perguntas identificadas por letras minúsculas. Do total, 24 (vinte e quatro) são fechadas e 15 (quinze) são abertas.

O questionário (ANEXO I) foi dividido em 4 (quatro) seções, identificadas com as letras A, B, C e D, de acordo com o tipo de informação a ser obtida.

A *Seção A*, com 13 (treze) questões, foi dedicada à caracterização dos profissionais e das atividades desenvolvidas, identificando o setor de trabalho dentre as quatro áreas estabelecidas na seção anterior (5.2) e uma opção de “outros”, para a “cúpula estratégica”.

A *Seção B* enfoca o conhecimento que o pesquisado possui sobre farmacovigilância, eventos adversos e a nova regulamentação brasileira e é composta da maioria das perguntas, no total de 16 (dezesesseis).

Para análise do entendimento dos profissionais sobre Farmacovigilância (questão “v”) foi utilizada como parâmetro a definição citada no início deste trabalho, preconizada pela OMS e ratificada pela regulamentação brasileira: “[...] *atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos [...]*”. A RDC nº 4/2009 ainda deixa claro que “*efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos*”, são denominados eventos adversos (EA) no restante da regulamentação. Assim, esta definição foi dividida nas seguintes opções corretas: (2) “Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos.”; e (4) “Atividades relacionadas a reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos”.

Para a pontuação dessas respostas, a definição foi classificada em três categorias: (1) Totalmente-correta, quando o profissional fez referência a todas as características que compõem a definição; (2) Parcialmente correta, quando mencionada ao menos uma das característica; e (3) Incorreta, quando referiu alguma característica não coerente com a definição. As demais perguntas procuraram manter o padrão de escala do tipo Likert (Martins G.A e Theóphilo C.R⁴⁹) e binário (sim ou não), com duas questões abertas, para opinião sobre interface ou não do trabalho desenvolvido pelo profissional e a farmacovigilância e para opinião sobre como estimular a interação entre as áreas de Farmanguinhos.

A *Seção C* apresenta 5 (cinco) questões fechadas sobre a atitude frente a eventos adversos, se for o caso.

A *Seção D* apresenta uma solicitação de sugestão de estratégias para viabilizar a construção do Plano de Farmacovigilância para os produtos de Farmanguinhos.

Antes da aplicação definitiva do instrumento, ele foi submetido a um pré-teste.

5.4. Pré-teste

Para verificação da qualidade do questionário quanto à clareza e pertinência das perguntas, foi realizado um pré-teste. Para tanto, foi aplicada a proposta de questionário em uma amostra-piloto, tomando-se um pequeno número do universo de interesse. Os cinco profissionais que participaram do pré-teste não responderam a pesquisa final e apresentaram as seguintes sugestões.

- **Ampliação do universo de pesquisa:** a partir do Pré-teste foi considerado relevante ampliar as áreas de interesse, para o a área da Qualidade (CGQ), da medicina do trabalho (VDGT) e também do Gabinete, que lida com assuntos internacionais. Além disto, estas áreas foram incluídas na questão “h” do questionário.
- **Forma de coleta dos dados:** inicialmente foi proposto o auto-preenchimento do questionário. No entanto, após dificuldades em obter retorno do pré-teste e considerando a intensa participação do pesquisador nos principais grupos de interesse, foi decidido que a resposta do questionário seria realizada na presença do pesquisado (entrevistas), a menos que ele escolhesse responder em outro momento (questionários auto preenchidos).
- **Introdução do TCLE:** foi incluída uma introdução informando o objetivo do questionário, citando o TCLE para reforçar a necessidade de sua assinatura.
- **Limitações de respostas:** foram incluídas limitações de resposta, com o objetivo de deixar a questão mais clara e fácil de tabular, como a definição do que se queria com “Formação profissional”, na questão “c”: “graduação”; ou do que se entendia como “pós-graduação”: “especialização, mestrado ou doutorado”.
- **Especificações de unidades de tempo:** as questões sobre tempo foram padronizadas como “ano”, mas nas questões “g” e “j” foi incluída a possibilidade de informar os meses, para facilitar a resposta (a transformação em anos será realizada na tabulação).
- **Outras sugestões:** foram realizadas outras alterações para adequação de alguns textos, como o da questão “r” e “aa” para facilitar o entendimento e a solicitação de “exemplos” de estratégia na questão “mm”, que é uma questão aberta.

5.5. Análise dos dados

Os dados foram organizados e analisados em planilha Excel. Para as questões fechadas foram realizadas análises univariadas e bivariadas dos dados coletados. As questões abertas foram sistematizadas de acordo com as respostas obtidas, procurando-se formar grupos (ou focos) com as respostas repetidas. As questões que versam sobre propostas de estratégias para a farmacovigilância e o PFV, foram sistematizados à luz da espiral do Conhecimento de Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997), a exemplo de Aagaarda et al¹⁵ (2007). Apesar do tratamento numérico dado aos resultados (realizado para ter idéia dos principais entendimentos da universo pesquisado), o foco do trabalho são as opiniões de cada participante.

O **Quadro 4** (a seguir) evidencia a relação entre as propostas de estratégia solicitadas no questionário (separadas entre os focos das respostas) e as cinco fases do processo de criação do conhecimento apresentadas por Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997) no **Quadro 3** (item 2.3 desta dissertação).

Quadro 4 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.

Fases do processo de criação do conhecimento	Modo de conversão do conhecimento correspondente	Foco das sugestões apresentadas no presente estudo
Compartilhamento do conhecimento tácito	Socialização	Integração
Criação de conceitos	Externalização	Sistema informatizado e Conteúdo do PFV
Justificação dos conceitos	-	Divulgação
Construção de um arquétipo	Combinação	Planejamento/ Gestão e Investimento
Difusão interativa do conhecimento	Internalização	Planejamento / Gestão e Divulgação

Fonte: adaptação entre dados primários e modelos de Nonaka e Takeuchi (1997)

A partir da relação apresentada foi possível elaborar um resumo das principais características desta relação e um novo quadro com propostas mais específicas para a realidade de Farmanguinhos.

5.6. Considerações éticas

Todas as etapas da pesquisa foram desenvolvidas em conformidade com as exigências da Resolução nº. 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996⁵⁰, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Os dados foram coletados mediante assinatura de Termo de Compromisso (ANEXO II) da instituição de pesquisa (Farmanguinhos) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), ANEXO III, para a manifestação do sujeito da pesquisa de sua aceitação em participar, o qual lhe assegurou a preservação do anonimato, sigilo das informações e autonomia quanto a participar ou não da pesquisa.

O TCLE, elaborado em duas vias, informou explicitamente os indivíduos-alvo a respeito do objetivo da pesquisa, seu procedimento, seus prováveis benefícios/riscos, e que os dados obtidos, embora confidenciais, poderão ser utilizados em futuras pesquisas. Após sua leitura formal e esclarecimento de dúvidas, os termos foram assinados pela pesquisadora e os sujeitos pesquisados.

Antes da realização em campo, o projeto deste estudo foi submetido a exame dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (Ensp), com avaliação dos aspectos morais e éticos, da pertinência científica e da viabilidade técnica.

A coleta de dados somente se iniciou após aprovação do projeto de pesquisa em 26 de agosto de 2010 (protocolo CEP/ENSP nº 152/10).

Foi garantido o sigilo em relação às respostas individuais, mas considera-se que alguns profissionais pudessem se sentir constrangidos caso desconhecêssem alguma resposta. Também considerou-se possível desconforto em relação ao tempo despendido para responder ao questionário. Em contrapartida, espera-se definir a melhor forma para integração entre as áreas, possibilitando o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização, viabilizado pela melhor gestão dos conhecimentos adquiridos no período pré-registro.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Resultados do Questionário aplicado

Houve predomínio de respondentes femininos, na faixa etária de 35 a 44 anos, conforme apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua caracterização (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%
Gênero		
Feminino	55	63%
Masculino	32	37%
Faixa etária (anos)		
25-34	21	24%
35-44	36	41%
45-54	16	18%
55-65	12	14%
>65	2	2%

Fonte: dados primários

Em relação à formação profissional, a maioria dos entrevistados era formada em Farmácia, o que se justifica pelo foco principal da instituição (produção de medicamentos). Predominam os profissionais com 10 a 20 anos de formados, em sua maioria (82%) com pós-graduação, sendo o doutorado a mais citada (30%), seguida da especialização (29%). Não se percebe muita diferença entre o tempo de Fiocruz e de Farmanguinhos, sendo que a maioria está na instituição de 1 a 11 anos e entre 1 a 6 anos na atual função (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com sua formação (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%		
Formação				
Farmácia	43	49%		
Química	17	20%		
Biologia	8	9%		
Biomedicina	6	7%		
*Outros	3	3%		
Medicina	2	2%		
Administração	2	2%		
Engenharia Química	2	2%		
2º Grau	2	2%		
Engenharia	2	2%		
Tempo de formado (anos)				
0-10	27	31%		
10-20	32	37%		
20-30	10	11%		
30-40	15	17%		
40-50	2	2%		
50-60	1	1%		
Possui pós-graduação?				
SIM	71	82%		
NÃO	16	18%		
Qual pós-graduação?				
Doutorado	26	30%		
Especialização	25	29%		
Mestrado	18	21%		
**NA	16	18%		
Pós-doc	2	2%		
Tempo na instituição (anos)				
	N	%	N	%
	Fiocruz		Farmanguinhos	
<1 ou (vazio)	-	0%	-	0%
1-11	47	54%	58	67%
11-21	33	38%	27	31%
21-31	6	7%	1	1%
31-41	1	1%	1	1%
Tempo no setor atual				
1-6			55	63%
6-11			14	16%
11-16			13	15%
16-21			4	5%
21-26			1	1%
Total geral			87	100%

Fonte: dados primários. *Outros: outras formações citadas menos de 2 vezes.

** NA: total de entrevistados que não possuem pós-graduação.

Tabela 5 – Distribuição dos profissionais pesquisados (N e %) de acordo com área e forma de contato (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%	N	%	N	%
Área / Função	ENTREVISTA		QUESTIONÁRIO		TOTAL	
VDEPI	15	25%	18	69%	33	38%
CGQ	26	43%	3	12%	29	33%
CVST	8	13%	3	12%	11	13%
Outros	6	10%	2	8%	8	9%
VDGT	2	3%	-	0%	2	2%
CIC	2	3%	-	0%	2	2%
Gabinete	2	3%	-	0%	2	2%
Total geral	61	100%	26	100%	87	100%

Fonte: dados primários

VDEPI: Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação; CGQ: Coordenação da Gestão da Qualidade; CVST: Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos; VDGT: Vice-diretoria de Gestão do Trabalho; CIC: Coordenação de Informação e Comunicação.

Devido ao processo de amostragem, onde foi indicada a totalidade de mestres e doutores da da Vice Diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI), pode-se verificar, na **Tabela 5**

, que a maioria dos profissionais que participaram do estudo (38%) é desta Vice diretoria. Este fato pode explicar a predominância de doutores no universo em estudo, pois é uma formação estimulada tanto na área da pesquisa quanto na área de ensino. Assim sendo, tal fato já era esperado, visto ter sido feita seleção de áreas específicas da instituição.

Como mencionado no item 5.4 desta dissertação, foram realizadas duas formas de contato (**entrevista**, onde a resposta do questionário foi realizada na presença do entrevistador e **questionário** auto preenchido). Na **Tabela 5** é possível verificar que a maioria dos pesquisados preferiu responder à pesquisa em entrevistas (61 ou 70%), enquanto 30% (26) preferiu questionários auto preenchidos. As duas principais áreas de concentração da pesquisa (VDEPI e CGQ) explicam esta diferença, pois a maioria dos profissionais da CGQ, área de atuação direta da pesquisadora, escolheu a entrevista (26 participantes ou 43% das entrevistas). Por outro lado, a maioria dos profissionais da VDEPI (18 participantes ou 69% dos questionários) optou pelo questionário auto preenchido, provavelmente por estarem lotados no Campus de Manguinhos, longe do Campus de Jacarepaguá, onde a pesquisadora atua. Esta observação confirma a tendência observada por Martins G.A e Theóphilo C.R.⁴⁹, de que “em pesquisas orientadas pela intensa participação do pesquisador com o grupo pesquisado, a aplicação de questionário [auto-preenchido] não é tão comum [...] e o

pesquisador, “na maioria das vezes, opta por alternativas que possibilitem uma maior interação com os sujeitos da pesquisa”.

Outra tendência observada quanto à forma de contato é em relação às respostas das questões abertas. Durante as entrevistas os participantes foram estimulados a responderem as questões abertas, o que não foi possível com os questionários auto preenchidos. Ainda assim, apenas 6 (seis) pesquisados (todos respondendo por questionário) não responderam à última questão (mm), que foi a principal questão aberta (a ser explorada mais à frente).

Tabela 6 – Definição de interação e forma de interação com outras áreas de Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%	N	%	N	%	N	%
	Forma de interação							
No seu trabalho, interage com outras áreas?	FORMAL E INFORMAL		FORMAL		INFORMAL		TOTAL	
Sempre	38	58%	6	46%	3	38%	47	54%
Frequentemente	21	32%	6	46%	4	50%	31	36%
Ocasionalmente	5	8%	1	8%	1	13%	7	8%
Raramente	2	3%	-	0%	-	0%	2	2%
Total geral	66	100%	13	100%	8	100%	87	100%

Fonte: dados primários

A **Tabela 6** mostra que todas as áreas pesquisadas têm interação (com maior ou menor frequência) com outras áreas de Farmanguinhos. A maioria (47 pesquisados ou 54%) alega que sempre interage com outras áreas, sendo que 38 (destes 47 pesquisados) informaram que existe uma mistura entre a interação formal (em que é feito um registro) e informal (comunicação oral).

Pela **Tabela 7** é possível verificar que as áreas de interação são muito diversas e cada área interage com muitas outras (por isto o total é bem maior que o universo amostral de 87). A principal área citada foi a Produção (24 citações, 7%), mas a maioria (77 citações, 23%) ficou classificada como “outras áreas”, pois tiveram foram citadas em menos de 1% do total de citações. A Farmacovigilância (FVG) foi citada 8 vezes (2% do total) apenas pelas áreas da Coordenação de Gestão da Qualidade (CGQ) e Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST).

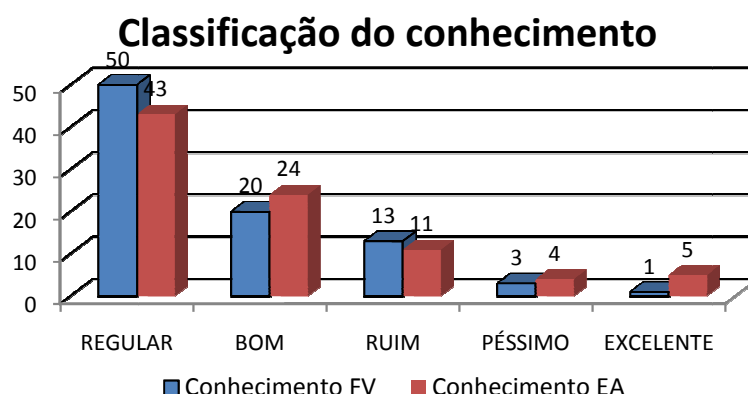
Tabela 7 – Distribuição das áreas de interação rotineiras, segundo área dos profissionais entrevistados*. Farmanguinhos, 2011.

Área de interação rotineira	Área dos profissionais entrevistados							TOTAL N	TOTAL %
	CGQ	CIC	CVST	Gabinete	Outros	VDEPI	VDGT		
Produção	22	–	1	1	–	–	–	24	7%
CQ	16	–	2	–	–	2	–	20	6%
LTF	8	–	5	–	–	5	–	18	5%
GQ	12	–	1	1	–	1	–	15	4%
CVST	2	–	3	2	1	5	–	13	4%
SAR	9	–	3	1	–	–	–	13	4%
Compras	5	–	3	1	1	2	–	12	4%
PN	–	–	–	–	2	9	–	11	3%
PMA	–	–	1	–	–	10	–	11	3%
Almoxarifado	11	–	–	–	–	–	–	11	3%
PCP	9	–	1	–	–	1	–	11	3%
CAF	5	–	2	1	1	1	–	10	3%
RH	2	2	–	–	1	4	–	9	3%
Manutenção	9	–	–	–	–	–	–	9	3%
SAC	7	–	1	–	–	–	–	8	2%
FVG	6	–	2	–	–	–	–	8	2%
Assessoria Executiva	2	–	3	1	2	–	–	8	2%
CGQ	3	–	1	–	2	1	–	7	2%
Síntese	–	–	–	–	2	5	–	7	2%
Diretoria	–	2	1	–	1	3	–	7	2%
LDVA	1	–	4	–	–	2	–	7	2%
Gestão de Projetos	2	–	2	–	–	3	–	7	2%
VDGT	2	–	1	1	–	2	–	6	2%
Farmacologia	–	–	–	–	–	6	–	6	2%
OUTRAS (citadas em menos de 1 % do total)	22	2	10	3	10	28	2	77	23%
Total geral	155	6	47	12	23	90	2	335	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado.

Na **Seção B**, foram verificados os conhecimentos sobre Farmacovigilância (FV) e Eventos Adversos (EA) a medicamento. A maioria dos pesquisadores considerou seus conhecimentos sobre estes termos como regular e bom (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 – Auto classificação do conhecimento dos pesquisados sobre farmacovigilância e eventos adversos (n = 87). Farmanguinhos, 2011.



Fonte: dados primários

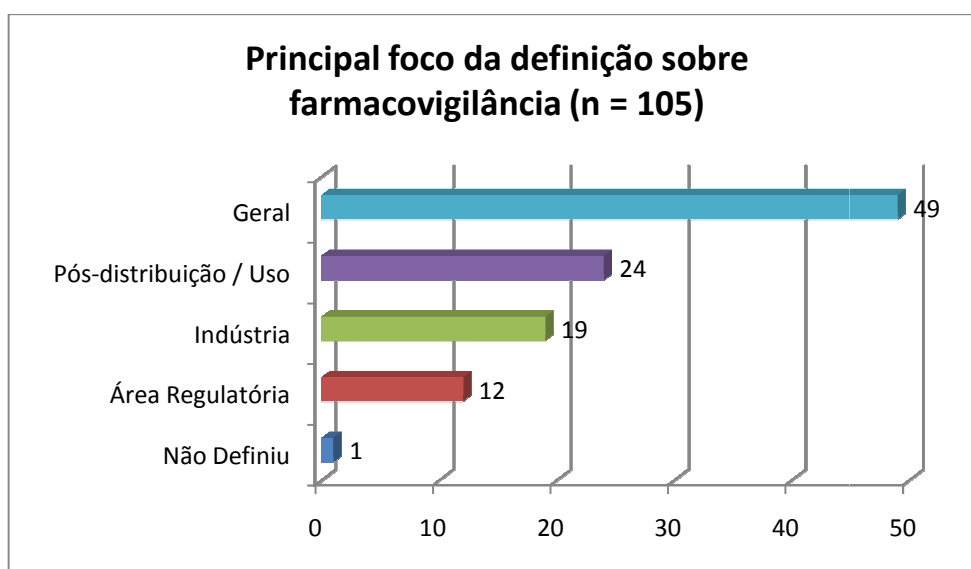
Tabela 8 – Sistematização das definições sobre farmacovigilância, segundo auto classificação do conhecimento*. Farmanguinhos, 2011.

Principal foco / Definição Farmacovigilância (FV)	Auto -classificação do conhecimento					Total geral
	REGULAR	BOM	RUIM	PÉSSIMO	EXCELENTE	
1. Geral	33	10	4	1	1	49
1.1. Monitoramento de EA a medicamentos no mercado	20	4	2	-	-	26
1.2. Verificação de eficácia e segurança / Gerenciamento de risco	6	2	1	-	-	9
1.3. Promoção do Uso Racional de Medicamentos (URM)	5	-	1	-	1	7
1.4. Vigilância de medicamentos para detecção, avaliação, compreensão e prevenção de EA	2	2	-	-	-	4
1.5. Vigilância sobre o medicamento	-	1	-	1	-	2
1.6. Consequência de Erros de Medicação	-	1	-	-	-	1
2. Pós-distribuição / Uso	13	5	5	1	-	24
2.1. Observatório do produto no mercado	6	2	4	1	-	13
2.2. Identificação de EA não descritos	5	1	1	-	-	7
2.3. Fase IV da etapa clínica	2	2	-	-	-	4
3. Indústria	9	5	4	1	-	19
3.1. Monitoramento do medicamento desde a fabricação até o uso	3	-	3	1	-	7
3.2. Acompanhamento pós-mercado para verificar Qualidade do produto	1	4	-	-	-	5
3.3. Área de atuação sobre EA	3	1	-	-	-	4
3.4. Pesquisa de mercado para melhoria contínua da indústria	1	-	1	-	-	2
3.5. Avaliação da qualidade da indústria farmacêutica	1	-	-	-	-	1
4. Referência à autoridade reguladora	7	2	3	-	-	12
4.1. Responsabilidade da FV é das Agências Reguladoras / Centros de FV	5	1	1	-	-	7
4.2. Fiscalização para garantir qualidade do produto	2	-	-	-	-	2
4.3. Notificar EA à Anvisa	-	1	1	-	-	2
4.4. Questões de Assuntos Regulatórios	-	-	1	-	-	1
5. Não Definiu	-	-	1	-	-	1
5.1. NA	-	-	1	-	-	1
Total geral	62	22	17	3	1	105

Fonte: dados primários *Houve mais do que uma resposta por entrevistado.

Após a classificação mostrada no **Gráfico 1**, foi solicitado aos participantes que estabelecessem breve definição do que entendem por Farmacovigilância e por Evento Adverso a medicamento. As respostas foram sistematizadas em padronizações que agrupavam aquelas definições com significados semelhantes. Em seguida, estas definições foram subdivididas em grupos com diferentes focos (chamados focos principais), para facilitar o entendimento, conforme **Gráfico 2** e **Tabela 8**. Esta sistematização e agrupamento consideraram a interpretação do entrevistador sobre cada resposta e pode variar de autor para autor. O número de definições foi maior do que a de participantes na pesquisa, pois muitas vezes apresentaram mais de um termo de definição na mesma resposta.

Gráfico 2 – Sistematização da definição de Farmacovigilância (n = 87). Farmanguinhos, 2011.



Fonte: dados primários

O **Gráfico 2** mostra que o principal foco de definição escolhida foram definições mais gerais. Foi possível perceber, durante a tabulação, que as definições eram muito influenciadas pela área de atuação do profissional entrevistado.

A **Tabela 8** mostra a relação entre a auto classificação do conhecimento em Farmacovigilância (FV) e a sistematização da definição dada. Foram apresentadas 105 definições. Pode-se considerar que as definições com o foco “Geral” são as mais próximas da definição citada no início deste trabalho, preconizada pela OMS e ratificada pela regulamentação brasileira: “[...] *atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos* [...]”.

Desta forma, como observado na **Tabela 8**, não foi verificada relação direta entre a auto classificação do conhecimento e a definição dada. Cabe, no entanto, ressaltar as implicações de algumas definições apresentadas, como se segue.

Dez (10) definições desta tabela destacaram a qualidade do produto ou da indústria como objetivo da Farmacovigilância. Estas definições têm o foco principal na indústria (definições 3.2, 3.4, 3.5 e 4.2 da **Tabela 8**) e na autoridade reguladora (definição 4.2). Apesar da qualidade do produto realmente ser um dos focos de atenção da Farmacovigilância, como explícito no Artigo 2º, item II do parágrafo 2º, da RDC nº 4/2009⁷, esta atenção existe após uma ocorrência médica desfavorável e não simplesmente pela qualidade do produto. Entende-se que se não há comprometimento do paciente, a qualidade do produto após a comercialização é foco de outras áreas da indústria como o SAC, a Garantia da Qualidade e o Controle de Qualidade. A farmacovigilância seria envolvida apenas quando ocorresse um evento adverso devido ao desvio da qualidade.

Ainda em relação à **Tabela 8**, quatro (4) definições (definições 2.2, 4.1, 4.3, e 4.4), com dezessete (17) citações podem ser consideradas definições estreitas, pois restringem o campo de atuação da Farmacovigilância. A definição 2.2 desta tabela aparece em 7 citações. Ainda que faça parte do escopo da Farmacovigilância, também é importante identificar aumento de frequência de EA, principalmente graves. Este conceito pode reduzir as notificações de eventos graves descritos, dificultando as ações no sentido de minimização do risco.

As outras citações consideradas “estreitas” têm como foco principal a área regulatória e caracterizam bem que os participantes do estudo vêm a Farmacovigilância como uma atividade de saúde pública e regulação e não da indústria farmacêutica, esquecendo-se que a segurança dos medicamentos é uma responsabilidade primordial da indústria (OMS⁶).

Tabela 9 – Sistematização das definições sobre Evento Adverso. Farmanguinhos, 2011.

Padronização da Definição Evento Adverso (EA)	Classificação do conhecimento					Total geral
	REGULAR	BOM	RUIM	EXCELENTE	PÉSSIMO	
1. Eventos não descritos / não esperados	15	9	4	2	-	30
2. Efeitos indesejáveis com o uso de medicamentos	12	6	3	1	1	23
3. Todo evento diferente da indicação	7	4	1	-	-	12
4. Efeitos do uso de medicamentos que podem causar danos aos pacientes	4	4	1	-	-	9
5. Eventos com o uso de medicamentos, mas sem necessidade de relação causal	3	2	1	-	-	6
6. Problemas relacionados à qualidade do medicamento	3	-	1	-	-	4
7. Não definiu	1	-	-	-	3	4
8. Reações pelo uso de medicamentos	-	1	-	1	-	2
9. Efeito colateral / Reação Adversa a Medicamento	-	-	2	-	-	2
10. Dano ao indivíduo	2	-	-	-	-	2
11. Eventos sem relação causal com o medicamento	-	-	-	1	-	1
12. Efeito por erro de medicação	1	-	-	-	-	1
13. Falta de eficácia	-	-	1	-	-	1
Total geral	48	26	14	5	4	97

Fonte: dados primários

A **Tabela 9** mostra a relação entre a auto classificação do conhecimento sobre Eventos Adversos (EA) e a sistematização da definição dada. Foram apresentadas 97 definições. A maioria das definições desta tabela podem ser entendidas como as mais próximas à usada neste trabalho (Quadro 1): “*qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento*”.

Assim como para as definições de Farmacovigilância, para eventos adversos também não foi verificada relação direta entre a auto classificação do conhecimento e a definição dada. Também cabe, no entanto, ressaltar as implicações de algumas definições apresentadas.

Mais uma vez foi apresentada definição (definição 6 da **Tabela 9**) com foco na qualidade do medicamento que teve 4 citações pelos pesquisados. Como dito para a definição de Farmacovigilância, a falta de qualidade do produto realmente pode gerar um evento adverso, mas não pode ser restringido a esta causa. Uma curiosidade verificada é que nenhuma das 4 citações foi realizada por profissionais da Qualidade (CGQ), que poderiam ser considerados “tendenciosos”.

Outras definições a serem destacadas são as de número 1, 11, 12 e 13 da **Tabela 9** e que totalizam 33 citações. Elas representam quase um terço das citações e podem ser consideradas definições muito estreitas, pois restringem a definição de eventos adversos. A definição de “*Eventos não descritos / não esperados*” (definição 1) aparece na maioria dos destaques (30 citações). Vale lembrar que nem tudo o que não é descrito ou esperado será adverso. Além disto, espera-se que na etapa de Farmacovigilância a grande maioria dos eventos já seja descrita e, portanto, os desconhecidos são apenas parte do escopo de atuação. As outras 3 citações destacadas (11 a 13) restringem o escopo à falta de eficácia ou ao erro de medicação. Estes conceitos também podem reduzir as notificações de eventos graves descritos, dificultando as ações no sentido de minimização do risco.

Tabela 10 – Relevância e conhecimento da existência da Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.

Variável	Sabe se tem FV em Farmanguinhos					
	Relevante FV em Farmanguinhos?	SIM	%	NÃO	%	Total N
Extremamente importante	53	87%	13	50%	66	76%
Muito importante	8	13%	8	31%	16	18%
Indiferente	--	0%	3	12%	3	3%
Pouco importante	--	0%	2	8%	2	2%
Total geral	61	100%	26	100%	87	100%

Fonte: dados primários

Tabela 11 – Relação entre o setor de trabalho e o conhecimento sobre a existência de Farmacovigilância em Farmanguinhos. Farmanguinhos, 2011.

Variáveis	Conhece a FVG de FAR?		
	SIM	NÃO	Total geral
VDEPI	13	20	33
CGQ	27	2	29
CVST	9	2	11
Outros	6	2	8
VDGT	2	-	2
CIC	2	-	2
Gabinete	2	-	2
Total geral	61	26	87

Fonte: dados primários

A maioria dos participantes do estudo (66 ou 76%) considerou “Extremamente importante” existir Farmacovigilância em Farmanguinhos, apesar de 13 deles desconhecerem a existência desta área (**Tabela 10**). Um total de 26 participantes (30% do total) desconhecia a existência da área em Farmanguinhos, o que pode ser entendido pela área de atuação, como explicitado na **Tabela 11**. Nesta tabela é possível verificar que pelo menos 20 dos 26 participantes do estudo que não sabiam da existência da Farmacovigilância em

Farmanguinhos são lotados na VDEPI. Isto pode ser relevante para este conhecimento, já que a maioria destes profissionais está lotada no Campus de Manguinhos, longe do Campus de Jacarepaguá, onde a área de Farmacovigilância existe fisicamente.

Tabela 12 – Sistematização de como a Farmacovigilância poderia beneficiar Farmanguinhos*. Farmanguinhos, 2011.

Como a FV beneficiaria Farmanguinhos	N	%
1. Garantir / melhorar qualidade dos produtos	21	15%
2. Melhorar imagem/credibilidade da instituição	20	14%
3. Gerar informações /conhecimentos	16	11%
4. Identificar / evitar problemas (riscos)	15	11%
5. Garantir uso de produtos seguros e eficazes	14	10%
6. Melhorar processo produtivo / desenvolvimento	12	8%
7. Atendimento adequado ao público/paciente	8	6%
8. Cumprir a missão	7	5%
9. Ser Centro de Referência / Diferenciado no mercado	5	4%
10. Atender preceitos do SUS / cumprir exigências da Vigilância Sanitária	5	4%
11. Cumprir legislação	4	3%
12. Confiabilidade nos produtos	4	3%
13. Não considera que a FV beneficie a instituição	3	2%
14. Viabilizar inovação	2	1%
15. Evita gastos desnecessários (minimiza danos)	2	1%
16. Melhoria contínua	2	1%
17. Não respondeu	2	1%
Total geral	142	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

No que diz respeito ao benefício da existência da Farmacovigilância em Farmanguinhos para a instituição (além dos cidadãos), as respostas sistematizadas na **Tabela 12** mostram que a garantia ou melhoria da qualidade dos produtos (21, 15%) e da imagem da instituição (20, 14%) foram os principais argumentos de como a farmacovigilância pode beneficiar a instituição. Percebe-se, novamente, a forte influência da idéia de que a farmacovigilância está ligada à qualidade de produtos. É interessante que grande maioria das opiniões é de que a imagem da instituição seria melhorada com a Farmacovigilância. Isto mostra que apontar os problemas relacionados a produtos é visto como algo benéfico, pois gera oportunidade de melhoria.

Uma opinião a ser destacada (resposta 9 na **Tabela 12**), que foi apresentada 5 vezes (4%) é a de que a Farmacovigilância contribui com a diferenciação da instituição no mercado e pode fazer com que seja um “Centro de Referência”. Esta opinião foi formada em um contexto em que, apesar de Regulamentada pela RDC nº 4/2009⁷, a Farmacovigilância ainda está em fase

de implantação e adaptação em várias indústrias, principalmente nos laboratórios Oficiais. Ressalta-se que a simples presença da Farmacovigilância não seria capaz de atingir estes resultados, pois dependeria da atuação sinérgica e troca de informações entre várias áreas, a fim de que esta atividade realmente seja implantada em sua plenitude.

A **Tabela 12** mostra, ainda, que 3 participantes não consideram a Farmacovigilância como benefício para Farmanguinhos e 2 não responderam (respostas 13 e 17, respectivamente na **Tabela 12**). Este valor representa apenas 6% do universo da amostra (87). O número de opiniões sistematizadas na **Tabela 12** é maior que o universo amostral, pois cada participante era livre para apresentar quantas opiniões quisesse.

Tabela 13 – Classificação da definição considerada correta de acordo com RDC nº 4/2009 (n = 87). Farmanguinhos, 2011.

Classificação	Seleção das opções (1 a 5) do questionário, sendo as opções 2 e 4 consideradas corretas*.					Total geral
	2; 4 (apenas)	2; 4 (e outras)	2 ou 4 presente	2 e 4 ausente	.	
Correta	47	15	-	-	-	62
Parcialmente correta	-	-	23	-	-	23
Incorreta	-	-	-	1	-	1
Não definiu	-	-	-	-	1	1
Total geral	47	15	23	1	1	87

Fonte: dados primários.

* foram consideradas corretas a seleção das opções 2 (*Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos*) e 4 (*Atividades relacionadas a reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos*)

Depois de solicitar uma definição “livre” sobre Farmacovigilância (ver **Tabela 8**), foi incluída uma questão com o objetivo de harmonizar o conceito de acordo com a definição da RDC nº 4/2009 para ser avaliada conforme descrito no item 5.3 desta dissertação e apresentado na **Tabela 13**.

Apesar do pré-teste aplicado, apenas durante as entrevistas percebeu-se que as opções inicialmente consideradas como erradas (1 e 3) apresentavam um fator que poderia influenciar a resposta, como de fato influenciou. A presença das palavras “apenas” (opção 1) e “unicamente” (opção 3) foram consideradas “pegadinhas” (o pesquisado presumia que não era a resposta correta, pois eram opções muito excludentes), evitando que muitos

entrevistados a selecionassem. Outros pesquisados, ao contrário, não perceberam esta particularidade e selecionaram estas opções como corretas, já que as definições apresentadas estão contidas no conceito oficial, apesar de não serem exclusivas.

Independentemente da indução ou não da resposta, como pode ser verificado na **Tabela 13**, a maior parte (62) do universo amostral selecionou as opções 2 e 4, consideradas corretas, ou pelo menos uma delas estava presente na seleção (23). Assim, acredita-se que o objetivo de harmonização foi atingido e possibilitou que as sugestões que foram solicitadas posteriormente tivessem como base um mínimo de padronização do conceito de Farmacovigilância.

Tabela 14 – Áreas de atuação frente aos EA*. Farmanguinhos, 2011.

Quais áreas de atuação em EA?	N	%
SAC – Serviço de Atendimento ao Cidadão	40	18%
FVG - Farmacovigilância	40	18%
PC – Pesquisa Clínica	26	12%
CQ – Controle da Qualidade	23	11%
Não identifica áreas que atuam frente a EA	17	8%
GQ – Garantia da Qualidade	11	5%
SAR – Serviço de Assuntos Regulatórios	9	4%
LTF – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica	7	3%
Produção	5	2%
CGQ – Coordenação de Gestão da Qualidade	5	2%
LAB. Farmacologia	5	2%
Medicina do trabalho	5	2%
CVST – Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos	3	1%
CAF – Coordenação de Assistência Farmacêutica	3	1%
CIC – Coordenação de Informação e Comunicação	3	1%
Pesquisa básica	3	1%
Direção	3	1%
Outros	9	4%
Total geral	217	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

O questionário apresentou questões a fim de verificar a percepção do universo amostral sobre a responsabilidade das áreas de Farmanguinhos quanto aos Eventos Adversos (EA). Os resultados podem ser verificados na **Tabela 14**. O número obtido (217) é maior que o universo amostral (87), pois mais de uma área de interação foi citada por cada participante. Ainda assim, o número de participantes que não identificaram áreas de atuação frente à

ocorrência de EA, pode ser considerado elevado, já que é exatamente o que está na tabela, 17 participantes ou 19,5% do total dos 87 respondentes.

Dentre as áreas mais citadas estão o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) e a própria Farmacovigilância (FVG), com 40 citações cada uma. Elas são seguidas de áreas como a Pesquisa Clínica (PC), com 26 citações (12%) e Controle da Qualidade (CQ), com 23 citações (11%).

Durante as entrevistas foi possível perceber que a indicação das áreas era muito influenciada pela área de atuação do entrevistado e também do campus de atuação (Jacarepaguá ou Manguinhos). Ainda durante a entrevista, alguns participantes apontaram que acreditavam que sua área deveria ter atuação frente aos EA, mas que esta ainda não é uma realidade em Farmanguinhos.

Tabela 15 – Identificação de interface do próprio trabalho com a Farmacovigilância e motivo*. Farmanguinhos, 2011.

Identifica interface com FV? PQ?	N	%
SIM	57	65%
Identifica interface com FV	57	65%
NÃO, NA ou Não sei opinar	31	35%
Pesquisa básica, longe do mercado	12	14%
Acredita que deveria haver mais diálogo com FV	4	5%
Não percebe interface (até o momento)	3	3%
Atividade muito geral, de gestão	3	3%
Não apresentou justificativa	2	2%
Área não relacionada à produção	2	2%
Atualmente não, pois é pesquisa básica	2	2%
Falta de conhecimento sobre FV	2	2%
Farmanguinhos não produz fitomedicamentos	1	1%
Total geral	88	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

A **Tabela 15** mostra a identificação de interface entre a Farmacovigilância e a área de atuação do participante do estudo. A maioria (57) percebe esta interface. É interessante comparar esta resposta com a da **Tabela 7**, onde a Farmacovigilância (FVG) aparece com apenas 8 das 335 citações de interações rotineiras. Isto demonstra que, apesar de não interagir rotineiramente com as áreas, a necessidade de interface está clara para a maior parte do universo amostral.

Outro destaque na **Tabela 15** é que, apesar da maioria perceber a interface, outra grande parte apontou que não reconhece esta interface com a Farmacovigilância ou que não saberia opinar. Como um dos participantes apontou dois motivos para não haver interface, considera-se que 30 participantes não verificam interface, apontando 31 motivos (e resultando em um total de 88 motivos).

O principal motivo alegado para não haver interface com a Farmacovigilância foi o fato de o profissional trabalhar com pesquisa básica (12) e que esta pesquisa está muito longe do mercado, onde a Farmacovigilância atua. É importante ressaltar que a necessidade de maior diálogo com a Farmacovigilância foi o segundo motivo mais alegado para não haver interface. Esta alegação, em geral, foi dada por participantes que percebem que poderia existir uma contribuição mútua, mesmo de áreas da pesquisa básica, mas que em Farmanguinhos o diálogo não acontece.

Tabela 16 – Relevância atribuída à interação entre áreas voltadas à EA. Farmanguinhos, 2011.

Relevância da interação entre áreas voltadas à EA	N	%
Extremamente importante	59	68%
Muito importante	23	26%
Indiferente	3	3%
Não definiu	2	2%
Total geral	87	100%

Fonte: dados primários

Como se esperava, a maioria (59, 68%) dos participantes do estudo apontou como “Extremamente importante” a interação entre as áreas voltadas à EA e, portanto, entre as áreas de interface com a Farmacovigilância (**Tabela 16**).

Tabela 17 – Frequência de interação e forma de interação com a Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.

Frequência de Interação	Forma de interação									
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	FORMAL		FORMAL E INFORMAL		INFORMAL		NÃO SE APLICA		TOTAL	
Nunca	-	0%	1	5%	-	0%	36	100%	37	43%
Ocasionalmente	10	63%	13	59%	7	54%	-	0%	30	34%
Raramente	1	6%	2	9%	6	46%	-	0%	9	10%
Frequentemente	3	19%	3	14%	-	0%	-	0%	6	7%
Sempre	2	13%	3	14%	-	0%	-	0%	5	6%
Total geral	16	100%	22	100%	13	100%	36	100%	87	100%

Fonte: dados primários

Como já comentado e demonstrado na comparação entre as **Tabela 7** e **Tabela 15**, ainda que a maioria do universo amostral identifique interface com a Farmacovigilância, quando perguntado se há interação com a Farmacovigilância a maioria (37, 43%) não identifica esta interação ou identifica interações apenas ocasionalmente (**Tabela 17**). Apenas 5 participantes identificaram interação rotineira (sempre) com a Farmacovigilância (5 ou 6%).

Tabela 18 – Definição de início do planejamento das atividades de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.

Variável	N	%
Quando inicia planejamento da FV		
Antes lançamento	74	85%
Ao mesmo tempo	3	3%
Após lançamento	3	3%
Outro	7	8%
Total geral	87	100%

Fonte: dados primários

Ao focar nas atividades de farmacovigilância, ainda que não haja reflexo nas respostas da **Tabela 8**, onde 24 das 105 definições apresentadas focavam a pós-distribuição, a **Tabela 18** mostra que a maioria dos participantes do estudo considera que a Farmacovigilância se inicia antes do lançamento do produto no mercado.

Esta opinião dos participantes do estudo é ratificada, como já citado anteriormente, por Tsintis e La Mache³⁴ (2004), para os quais o planejamento deve ser iniciado ainda durante o desenvolvimento do produto, desde os estudos não-clínicos em animais, *in vitro* e ensaios clínicos em humanos, pois são nestas etapas que são estabelecidas as informações sobre o perfil de segurança de um medicamento.

Como “Outro”, citado por sete (7) participantes na **Tabela 18**, entende-se: “antes ou a partir do registro” (2 citações), “Antes da liberação da Anvisa” (1 citação), “Não muito antes do lançamento” (1 citação) e “Durante o desenvolvimento do medicamento” (3 citações).

Tabela 19 – Classificação do conhecimento sobre a Regulamentação brasileira de Farmacovigilância. Farmanguinhos, 2011.

Conhecimento sobre Regulamentação de FV	N	%
SIM	59	68%
Bom	9	10%
Péssimo	5	6%
Regular	26	30%
Ruim	18	21%
Não definiu	1	1%
NÃO	28	32%
NA	28	32%
Total geral	87	100%

Fonte: dados primários

Ainda sobre as atividades de farmacovigilância, na **Tabela 19** percebe-se que a maioria (59, 68%) relata conhecer a existência sobre uma regulamentação brasileira de Farmacovigilância, mas alega que estes conhecimentos são apenas “Regulares” (26 ou 30%).

Com o objetivo de “Identificar as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos e seu monitoramento pós-comercialização”, foi incluída a **Seção C** no questionário utilizado.

Tabela 20 – Identificação de Eventos Adversos e Definição de registro. Farmanguinhos, 2011.

Identifica EA?	Se sim, faz registro?			Total geral
	SIM	NÃO	NA ou Não sei opinar	
Sim	37	12	-	49
Não	-	-	38	38
Total geral	37	12	38	87

Fonte: dados primários

A **Tabela 20** mostra que a maioria (49) dos participantes costuma identificar a ocorrência ou possibilidade de ocorrência de Eventos Adversos (EA) no seu processo de trabalho. No entanto, dos 49 que relatam identificar EA, 12 alegam que não é realizado registro desta identificação.

Tabela 21 – Forma de registro de eventos adversos. Farmanguinhos, 2011.

Forma de registro	N
Não registra ou NA	50
Documento	18
Sistema eletrônico.	9
Outro	7
Verbal	3
Total geral	87

Fonte: dados primários

A **Tabela 21** mostra que, dos 37 restantes que alegam realizar o registro, um documento estabelecido para este fim (como um relatório ou laudo) é a principal forma de registro (citado por 18 participantes). Como “outras” formas de registro, foram referidos relatórios específicos, teses ou a associação entre o registro em sistema eletrônico e um documento estabelecido para este fim.

Tabela 22 – Quantidade de identificações de Eventos Adversos. Farmanguinhos, 2011.

Quantas vezes identificou EA?			Já notificou?			
	N	%	N	%	N	%
	NÃO		SIM		TOTAL	
Não identificou entre 2 a 5	69	100%	--	0%	69	79%
1 ou menos	--	0%	8	44%	8	9%
mais de 10	--	0%	5	28%	5	6%
Total geral	69	100%	18	100%	87	100%

Fonte: dados primários

Em relação aos produtos de Farmanguinhos, foi perguntado se o participante, independentemente de sua área de atuação, já tinha identificado algum EA aos produtos da instituição. A **Tabela 22** mostra que a maioria (69, 79%) nunca identificou EA aos produtos de Farmanguinhos. Dentre os 18 que alegam já ter identificado EA, 8 identificaram apenas de 2 a 5 eventos. Apenas 5 participantes já identificaram mais de 10 EA.

Foi interessante o relato de alguns participantes de que perceberam os EA em seu próprio ambiente de trabalho, durante as etapas de produção. Ainda que muitas vezes nestas etapas os produtos ainda não foram comercializados, percebeu-se a necessidade de, posteriormente,

aprofundar a discussão sobre a interface entre a Farmacovigilância e a Área de Saúde do Trabalhador, no sentido de registrar estas ocorrências e minimizar os riscos envolvidos.

Apesar de não fazer parte do escopo do trabalho, como o número de participantes que nunca identificou EA aos produtos de Farmanguinhos foi muito alto (79%), durante as entrevistas foi perguntado o motivo para esta resposta. O principal motivo alegado, pela percepção da pesquisadora, é que a maioria nunca utilizou e nem conhece quem utilize os produtos de Farmanguinhos. Esta observação pode causar certa estranheza, mas pode ser entendida ao se observar-se o portfólio da instituição. Este portfólio tem o grande foco em medicamentos Antirretrovirais (ARV) e em doenças negligenciadas de áreas endêmicas.

O questionário foi finalizado com a **Seção D**, que solicita propostas para o gerenciamento de risco pós-comercialização.

Tabela 23 – Sugestões de formas de estímulo à interação entre as áreas e estratégias para elaboração do PFV*. Farmanguinhos, 2011.

Padronização das sugestões	N	%
Planejamento / Gestão	113	33%
FV deve ser envolvida com equipe de gestão de novos produtos, desenvolvimento e Pesquisa Clínica (antecipar participação da FV)	28	8%
Elaborar plano de ação (com objetivos, metas, indicadores, responsabilidades etc)	17	5%
Apoio da Diretoria / Gestão da área	14	4%
Elaborar POP de lançamento / desenvolvimento	8	2%
Aumentar equipe de FV	7	2%
Maior proximidade com SAR (Assuntos regulatórios)	6	2%
Gestão mais integrada, com maior envolvimento de todos	4	1%
Criar área/setor para elaborar o PFV	4	1%
Inserir a pesquisa básica no desenvolvimento tecnológico, estimulando o planejamento em FV	3	1%
Publicar Portaria interna sobre Plano de Farmacovigilância	3	1%
Mudança de cultura	2	1%
Gerenciamento de Projetos / Gestão por processo	2	1%
Proximidade com SAC	2	1%
Definir organograma da instituição	2	1%
Avaliação / Cobrança de resultados	2	1%
Estimular participação de todos (ex: concursos com premiações para novas idéias)	2	1%
Definir área para estimular integração	1	0%
Renovação de toda a equipe	1	0%
Identificação das áreas envolvidas	1	0%
Atualizar modelo de gestão, que está ultrapassado	1	0%
Reuniões com áreas envolvidas	1	0%
Benchmarking com outros laboratórios (públicos ou privados)	1	0%
Áreas envolvidas com EA devem estar sob mesma gestão	1	0%

Padronização das sugestões	N	%
Divulgação	94	27%
Difusão de informações sobre FV	47	14%
Palestras, Workshops ou dinâmicas com áreas envolvidas	13	4%
Treinamentos em FV e POP da área	9	3%
Melhorar divulgação interna sobre novos produtos (patologias em que atuam e principais dados técnicos)	8	2%
Melhorar conhecimento sobre responsabilidades de cada área	8	2%
Sensibilização da direção e pares estratégicos	3	1%
Mostrar impacto da não adequação à gestão adequada	2	1%
Melhorar comunicação interna (internet, intranet, e-mail, etc)	2	1%
A intranet deve focar nos trabalhos internos (necessidades e sucessos)	1	0%
Cartilha de FV	1	0%
Integração	71	21%
Formar equipe multidisciplinar (incluindo FV) que se reuniria periodicamente	22	6%
Reuniões com áreas envolvidas	21	6%
Intercâmbio com representantes externos (ex: MS, Vigilância Sanitária, especialistas da Fiocruz, laboratórios Oficiais, organismos internacionais, etc)	9	3%
Grupo de estudos, com reuniões periódicas	9	3%
Maior interação entre FV e Diretoria	4	1%
Diminuir hierarquia (envolver quem atua diretamente e não apenas os gestores)	4	1%
Integrar os campi Manguinhos e Jacarepaguá-CTM	2	1%
Conteúdo do PVF	29	8%
Estatísticas de EA notificados / análise de risco	14	4%
Estimular a notificação	4	1%
Conhecer produtos a serem registrados/lançados	3	1%
Estudo de acompanhamento do produto no mercado	2	1%
Conhecer plano de distribuição	2	1%
Manter-se atualizado	1	0%
Novos estudos	1	0%
Classificação de risco de cada EA	1	0%
Cartilha de FV	1	0%
SI	21	6%
Manter atualização e uniformização dos dados e ações	9	3%
Canal de comunicação com FV	7	2%
Obter sistema eficiente de controle de produção, com relatórios flexíveis.	3	1%
Rede de informações que envolva todos os níveis hierárquicos	1	0%
Conhecer bancos de dados para pesquisa disponíveis para a Fiocruz	1	0%
NA	15	4%
Não apresentou sugestão	14	4%
Acha que não deve ter FVG	1	0%
Investimento	3	1%
Planejamento (e disponibilização) orçamentário e executivo para o PFV	2	1%
Investir mais nos recursos existentes	1	0%
Total geral	346	100%

Fonte: dados primários. *Houve mais do que uma resposta por entrevistado

A **Tabela 23** é resultado da sistematização, após análise e percepção pessoal, de duas questões (dd e mm do questionário), com o objetivo de *sistematizar as propostas oriundas dos profissionais participantes do estudo em relação à farmacovigilância e à construção do PFV dos medicamentos produzidos por Farmanguinhos*. Esta junção das questões foi considerada relevante ao se perceber, durante a tabulação dos dados, que as respostas entre elas tinham muitos pontos em comuns.

Assim, a **Tabela 23** mostra 346 sugestões de formas de estímulo à interação entre áreas e também estratégias para elaboração do Plano de Farmacovigilância (PFV). As respostas foram sub-divididas em 6 grandes focos de atuação: (1) Planejamento e Gestão, com 113 sugestões, ou 33%; (2) Divulgação, com 94 sugestões ou 27%; (3) Integração, com 71 sugestões, ou 21%; (4) Conteúdo do PFV, com 29 sugestões, ou 8%; (5) Sistema Informatizado (SI), com 21 sugestões ou 6% e (6) Investimento, com 3 sugestões, ou 1%. Alguns pesquisadores (15 ou 4%) não apresentaram sugestões ou consideraram que a Farmacovigilância não ser uma atividade de Farmanguinhos.

Dentre as sugestões com foco em “*planejamento e gestão*”, a sugestão citada 28 vezes (8 % das 346) é de que a Farmacovigilância deve ser envolvida com a equipe que participa do desenvolvimento de produtos, antecipando a participação da Farmacovigilância. Elaborar Planos de ação claros, com informações bem definidas, foi citada 17 vezes, seguida da sugestão de que há necessidade de apoio formal da Diretoria e da Gestão das áreas envolvidas (14 citações).

A necessidade de “*divulgação*” das informações sobre Farmacovigilância foi citada em 47 (14 % do total) das 94 sugestões deste foco. As demais sugestões citadas são variações do mesmo tema, mostrando que o trabalho de Farmacovigilância realizado até o momento não foi suficiente para o reconhecimento pelos participantes do estudo.

As sugestões com foco em “*Integração*” foram sugeridas pela questão dd do questionário. Mesmo com este direcionamento, este foco ficou apenas em 3º lugar, com 71 (21 % do total) das sugestões. Elas sugerem a necessidade de formação de equipe multidisciplinar (22 sugestões ou 6% do total) e reuniões com áreas envolvidas (21 sugestões ou 6% do total) com o desenvolvimento e lançamento de produtos (foco principal dos PFV). A sugestão de “Intercâmbio com representantes externos (ex: MS, Vigilância Sanitária, especialistas da Fiocruz, laboratórios Oficiais, organismos internacionais, etc)” foi citada 9 vezes (3% do

total). A necessidade de participação da Diretoria também foi lembrada em 4 sugestões deste foco.

Outro foco foi sobre o *conteúdo do próprio PFV*, ou seja, estratégias que deverão ser incluídas no PFV, como análise de risco e estímulo à notificação. Ainda que não fosse o objetivo do trabalho obter este tipo de sugestão, algumas podem ser consideradas muito boas e relevantes para estudos futuros, como uma padronização na forma de análise de risco.

Os demais focos foram sobre a necessidade de um *Sistema Informatizado (SI)* para manter a atualização e padronização dos dados (9 citações, 3% do total) e a necessidade de *Investimento* em Farmacovigilância, no sentido de que esta atividade deva ser incluída nos Planejamentos orçamentários da Instituição.

6.2. Sistematização das propostas de estratégias para a farmacovigilância e o PFV

A partir das respostas obtidas no item 6.1 foi possível conhecer a opinião e sugestões dos profissionais pesquisados em relação à Farmacovigilância e Eventos Adversos. Este conhecimento é importante para orientar as atividades de farmacovigilância na instituição e viabilizar ações mais direcionadas ao público específico. Assim, será possível, por exemplo, minimizar algumas distorções verificadas nos conceitos apresentados tanto para a farmacovigilância como para eventos adversos, além de facilitar a argumentação para a necessidade de maior proximidade com as diversas áreas pesquisadas.

Para sistematização das propostas de estratégias, após apresentação das teorias e modelos envolvidos na criação e conversão do conhecimento (item 2.3), as sugestões dispostas na **Tabela 23** foram consideradas como ferramentas a serem utilizadas para atingir cada uma das cinco fases do processo de criação do conhecimento apresentadas por Nonaka e Takeuchi⁴⁶ (1997), no **Quadro 3** (item 2.3). A relação entre estas cinco fases, os quatro modos de conversão deste conhecimento e os focos das sugestões obtidas no presente estudo foi apresentada no **Quadro 4** do item 5.5 (Análise dos dados).

A partir da relação apresentada foi possível elaborar o resumo a seguir, que define quais as estratégias mais adequadas para cada etapa necessária à conversão do conhecimento e, conseqüentemente, do estabelecimento da farmacovigilância e do Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.

Compartilhamento do conhecimento tácito

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento tácito em tácito (socialização) e exige a criação de um “campo” para interação dos indivíduos, pois envolve o compartilhamento de experiências

As principais estratégias envolvidas são as de “*integração*” da equipe, como a formação de equipe multidisciplinar, com reuniões periódicas entre as áreas envolvidas e também viabilizando maior contato com a diretoria (por exemplo, pela apresentação das discussões e resultados das reuniões).

Outra estratégia apontada e relevante é a maior interação com representantes de órgãos externos, desde especialistas da própria Fiocruz e outros laboratórios Oficiais até o Ministério da Saúde e organismos internacionais.

Criação de conceitos

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento tácito em explícito (externalização) e é o modelo no qual se compartilha as experiências para definição de conceitos explícitos.

A principal estratégia envolvida é a obtenção de um “*sistema informatizado (SI)*”, que viabilize a manutenção e uniformização de dados e ações necessárias, com informações rápidas, independente de nível hierárquico (claro que com as devidas autorizações de acesso).

Os participantes do estudo também identificaram estratégias sobre o “*conteúdo do PFV*”, que fazem parte desta fase. A principal sugestão dos entrevistados (**Tabela 23**) foi a estratégia relacionada à teoria de análise de risco, já implantada em Farmanguinhos e que, posteriormente merece maior atenção. Esta análise de risco deverá ser realizada antes do registro do produto, por uma equipe multidisciplinar que inclui a Farmacovigilância e utilizando toda a documentação disponível, ferramentas de análise de qualidade de estudos clínicos, além dos conhecimentos tácitos dos pesquisadores. Esta análise avaliará os eventos adversos identificados durante os ensaios pré-registro e as limitações dos estudos a fim de viabilizar propostas para acompanhamento dos medicamentos a serem lançados por

Farmanguinhos, tais como a definição de critérios para realização de ensaios fase IV (que exigiriam a participação da equipe de Pesquisa Clínica).

Justificação dos conceitos

Não há equivalente entre esta etapa e o modo de conversão do conhecimento, mas trata-se da demonstração de que os novos conceitos criados realmente são interessantes para a instituição e a sociedade.

A estratégia envolvida, “*divulgação*”, foi a segunda mais apontada no estudo. A mais citada foi a necessidade de “*Difusão de informações sobre Farmacovigilância*”. Esta estratégia, inclusive, já foi implantada na instituição, por meio da obrigatoriedade de treinamento em Farmacovigilância para todos os colaboradores.

Outras estratégias apontadas também são fundamentais, como os treinamentos em procedimentos, melhoria da divulgação interna sobre produtos em lançamento (para todos da organização) e maior sensibilização da direção e pares estratégicos quanto à necessidade e importância da Farmacovigilância.

Construção de um arquétipo

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento explícito em explícito (combinação, que envolve troca de documentos, reuniões ou outras) e transforma os planos em algo tangível.

A principal estratégia envolvida foi a mais citada no estudo, relacionada ao “*planejamento e gestão*”. A principal sugestão foi o envolvimento da Farmacovigilância com a equipe de gestão de novos produtos, desenvolvimento e Pesquisa Clínica, seguida da elaboração de plano de ação completo. Sugere-se que este plano considere as etapas envolvidas neste trabalho e inclua dados indispensáveis como objetivos, metas, indicadores, responsabilidades, dentre outros.

A necessidade de apoio da diretoria e da gestão das áreas envolvidas, além da elaboração de procedimento específico para a disponibilização de medicamentos no mercado ou

lançamento de produtos (contemplando a Farmacovigilância) também são considerações relevantes para a Farmacovigilância.

Outra sugestão a ser considerada é o “*investimento*”. Para que seja viável qualquer estratégia, é necessário que exista um planejamento e disponibilização orçamentária.

Difusão interativa do conhecimento

Esta etapa pode ser entendida como o modo de conversão entre conhecimento explícito em tácito (Internalização), em que tudo o que foi definido anteriormente é concretizado e inicia novo ciclo de criação do conhecimento.

Acredita-se que as estratégias envolvidas sejam as de “*planejamento e Gestão*” e de “*divulgação*”. Um bom planejamento e gestão viabilizarão a manutenção do que foi criado e formação de ambiente propício para surgimento de melhorias. A divulgação adequada dos resultados permite que seja mantido o estímulo às ações definidas e até a elaboração de novas propostas.

Tendo em vista as propostas enunciadas pelos profissionais e a necessidade de elaboração de Planos de Farmacovigilância (PFV), que, de acordo com o Guia para elaboração do PFV/PMR¹⁰, serão documentos exigidos principalmente para medicamentos novos ou após identificação de dano significativo, as sugestões obtidas foram relacionadas às fases e modos de criação e conversão de conhecimento, viabilizando a proposição de estratégias tanto para a Farmacovigilância de forma mais geral, quanto para o PFV especificamente. Estas propostas estão apresentadas no **Quadro 5** a seguir. Também foi estabelecida uma noção geral de prazo para cumprimento de cada estratégia. Foi definido como “*curto*” prazo aquelas propostas já em andamento e que serão finalizadas, provavelmente, em até 6 meses. Como “*médio*” prazo foi definido as propostas que exigirão pelo menos 1 ano para realização e de “*longo*” prazo aquelas que não têm prazo estabelecido ou exigem definições prévias, que também demandam tempo.

Quadro 5 – Propostas de estratégias para a Farmacovigilância e Plano de Farmacovigilância (PFV) em Farmanguinhos.

ESTRATÉGIAS	OBS	PRAZO
<p><u>Compartilhamento do conhecimento tácito: foco em integração</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Equipe multidisciplinar:</u> Buscar entender o processo de lançamento de produtos em Farmanguinhos, por meio do contato com CGQ e responsáveis por cada etapa. Identificar as etapas críticas do processo para a FV (ex: formação de conhecimento sobre segurança e eficácia do produto). A partir daí, propor (se possível em Procedimento Operacional Padrão, POP) a participação da Farmacovigilância nas etapas críticas do processo. A participação seria como componente de uma equipe multidisciplinar que poderia realizar, por exemplo, uma análise de risco (utilizando a documentação disponível). 	Atividades iniciadas (em andamento).	MÉDIO
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ampliar equipe de Farmacovigilância:</u> A instituição conta apenas com uma pessoa para as atividades de Farmacovigilância, deixando-a vulnerável na falta desta pessoa. 		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Organizar evento</u> envolvendo órgãos externos, como o Ministério da Saúde, Alfob (Associação de Laboratórios Oficiais do Brasil), Vigilância Sanitária e outros. Deve ser um evento cíclico, mantendo o contato. 		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Maior contato com a diretoria</u> Antes de solicitar reuniões periódicas com diretoria, é necessário que esteja bem estabelecido o papel da Farmacovigilância para Farmanguinhos e as etapas de participação. 	-	LONGO
<p><u>Criação de conceitos: foco em Sistema informatizado</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Melhorar sistema existente (Eurisko e SE Suite)</u> Atualmente são utilizados dois sistemas distintos para as etapas de produção (Eurisko) e pós-comercialização (SE Suite). A integração entre eles não é imprescindível, mas traria melhorias. 	Em discussão na Instituição, mas sem prazo definido.	LONGO
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Apresentar necessidades para compra (com adaptações) ou desenvolvimento de novo sistema.</u> O sistema para o registro de notificações de EA (SE Suite) pode ser utilizado e atende às principais exigências, mas não permite exportação para o sistema oficial da Anvisa (Notivisa). Assim, a compra com adaptações de algum sistema ou o desenvolvimento de sistema mais adequado deve ser planejada. 	Necessidades foram apresentadas em 2007, mas Instituição possui outras prioridades (como Eurisko)	LONGO

ESTRATÉGIAS	OBS	PRAZO
<p><u>Criação de conceitos: foco no Conteúdo do PFV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Elaborar POP essenciais para a Farmacovigilância, observando a legislação em vigor. Maior parte foi finalizada. Destaca-se a pendência de POP para o PFV/PMR 	Maior parte concluída.	CURTO
<ul style="list-style-type: none"> Incluir estratégias de análise de risco e avaliação da qualidade de estudos clínicos no POP de PFV/PMR. Antes, é necessário estabelecer a participação da Farmacovigilância nas etapas de lançamento do produto e da equipe de Pesquisa Clínica nos estudos fase IV. 	-	MÉDIO
<p><u>Justificação dos conceitos: foco em Divulgação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Treinamento em Farmacovigilância obrigatório para todos de Farmanguinhos. Mostrar importância da atuação sinérgica de cada área para a execução da Farmacovigilância, inclusive de áreas que atuam no início da cadeia de desenvolvimento de novos produtos. Desfazer possíveis equívocos (como definições estreitas ou foco apenas em qualidade), uniformizando conceitos. 	Atividades iniciadas (em andamento).	CURTO
<ul style="list-style-type: none"> Treinamento da cúpula estratégica (direção, vices-diretorias, coordenações e outros) em Farmacovigilância, visando a maior sensibilização dos pares estratégicos. 	Treinamento pronto para execução	CURTO
<ul style="list-style-type: none"> Estabelecer POP em que se estabeleça divulgação interna (por meio de palestras ou mini-cursos) sobre patologias e produtos em lançamento para todos da organização 	-	LONGO
<p><u>Construção de um arquétipo: foco em Planejamento/ Gestão</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Envolvimento da Farmacovigilância com a equipe de gestão de novos produtos, desenvolvimento e Pesquisa Clínica. A participação pode ser por participação direta na equipe, alterando-se organograma e aproximando a Farmacovigilância das áreas citadas. Ainda que se mantenham as áreas distantes no organograma, pode ser definida estratégia de aproximação entre as equipes. Para tanto, é necessário apoio dos gestores de cada uma das áreas envolvidas (CGQ e CVST), além da direção. 	As propostas estão em discussão na instituição	MÉDIO
<ul style="list-style-type: none"> Elaboração de procedimento para lançamento de produtos (incluindo a Farmacovigilância) Exige o envolvimento de várias áreas e deve ser demandado pelos gestores. Deve abranger os vários tipos de desenvolvimento: interno, PDP (Parcerias de Desenvolvimento Produtivo) ou terceirizações. 	Conversas iniciadas	MÉDIO

ESTRATÉGIAS	OBS	PRAZO
<p><u>Construção de um arquétipo: foco em Planejamento/ Gestão</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Elaboração de “<i>Quadro à vista</i>” com as etapas de projetos em andamento para lançamento de produtos. <p>Este quadro deveria ser de fácil acesso à todos os envolvidos (ex: on-line), descrever claramente as responsabilidades por cada etapa e evidenciar o momento atual do projeto.</p>	Sugestão a ser apresentada.	LONGO
<p><u>Construção de um arquétipo: foco em Investimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Planejamento orçamentário.</u> <p>A participação nas etapas precoces de decisão de desenvolvimento e posterior lançamento de produtos viabilizarão a elaboração de PFV ou PMR para o produto no mercado. Com estes planos prontos é possível, então, elaborar um planejamento orçamentário para viabilização destes Planos.</p>	-	LONGO
<p><u>Difusão interativa do conhecimento: foco em Planejamento / Gestão e Divulgação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Divulgar resultados, para manter estímulo às ações de melhoria e elaboração de novas propostas. <p>Esta divulgação poderá ser realizada por meio de relatórios gerenciais mensais ou por divulgações esporádicas na intranet, estabelecendo-se uma ferramenta de “Gestão à vista”. Isto vai depender de definição gerencial.</p> <p>Atualmente são elaborados relatórios mensais, mas que ainda não englobam produtos em lançamento, uma vez que a FV não está envolvida no processo</p>	Modelo atual não envolve produtos em lançamento.	LONGO
<ul style="list-style-type: none"> Revisão do que foi realizado, identificando-se falhas e propondo melhorias. <p>Além da avaliação de sinais (já definida em POP), deve ser realizada uma análise de gestão como um todo. Estratégias de melhoria (como aquisição de novo sistema informatizado) estão previstas e devem ser acompanhadas e atualizadas constantemente.</p>	-	LONGO

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considera-se que os objetivos foram alcançados em sua plenitude. Inicialmente, os dados coletados possibilitaram a caracterização dos profissionais participantes do estudo. Permitiu descrever o conhecimento e percepção dos profissionais sobre as atividades de interesse em farmacovigilância e as normas a ela referentes. Também foram identificadas as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos. A partir da percepção de cada profissional, foi possível reunir propostas e sugestões de como melhorar a Farmacovigilância da instituição pesquisada e como viabilizar a elaboração de Planos de Farmacovigilância no ambiente institucional vigente. Estas propostas foram sistematizadas e podem ser utilizadas como ferramentas estratégicas (de curto, médio e longo prazo) para Farmanguinhos ou até mesmo por instituições, que possuam perfil parecido, como outros laboratórios Oficiais.

São limitações deste trabalho o uso de amostra selecionada por conveniência (que impede a extrapolação dos dados); o uso de definições que induziram respostas (**Tabela 13**) e a necessidade de questões abertas, que exigiram sistematização realizada por meio de percepção pessoal para análise (**Tabela 23**).

Os dados sobre os profissionais incluídos no estudo caracterizam profissionais bem capacitados (com doutorado ou especialização), mas a maioria tem menos de 10 anos na instituição. A maioria destes profissionais relatou que “sempre” interagem com outras áreas, formal ou informalmente.

A forma de contato (entrevistas ou questionários) parece ter influenciado na apresentação ou não de sugestões (pois os 6 pesquisados que não apresentaram sugestões responderam por questionário) e deve ser considerada com mais rigor em estudos futuros. No estudo atual a entrevista se mostrou mais eficiente na obtenção das sugestões solicitadas.

Apesar da boa capacitação observada, a maioria dos profissionais da pesquisa considerou seus conhecimentos sobre Farmacovigilância e EA apenas como “Regular”. Esta classificação não foi refletida na harmonização do conceito pela RDC nº 4/2009, mas quando solicitada uma definição livre foram apresentados alguns equívocos (como definições muito estreitas ou com foco na qualidade do produto), que devem ser debatidos em treinamentos e divulgações sobre o tema. Sobre a existência de uma regulamentação

específica em Farmacovigilância, a maioria relata saber de sua existência, mas desconhece seu conteúdo.

Independentemente de ter um conhecimento preciso sobre o tema e de grande parte, principalmente de pesquisadores, desconhecerem a existência de uma área de Farmacovigilância em Farmanguinhos, a maioria dos profissionais considerou “Extremamente Importante” que a instituição desenvolva atividades de Farmacovigilância e que isto poderia trazer benefícios para a instituição. Os principais benefícios apontados foram as oportunidades de melhoria e garantia da qualidade dos produtos e da imagem da instituição. Mais uma vez perceberam-se alguns destaques, como a manutenção da idéia de que a farmacovigilância está ligada à qualidade de produtos e de que a Farmacovigilância, por si só, poderia diferenciar a instituição e torná-la um “Centro de Referência”. Estas idéias podem ser melhor trabalhadas futuramente e realmente se tornar uma realidade, desde que exista uma atuação sinérgica e troca de informações entre várias áreas.

Quanto à percepção do universo amostral sobre as áreas de Farmanguinhos envolvidas com EA, como esperado, as áreas mais citadas foram o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) e a própria Farmacovigilância (FVG), além da Pesquisa Clínica (PC) e Controle da Qualidade (CQ).

Sobre a existência de interface entre a área de atuação e a Farmacovigilância, a maioria entende que existe esta interface e considera esta relação “Extremamente importante”, apesar dela não existir rotineiramente. O principal motivo identificado para que esta interface não aconteça foi o momento de atuação das áreas, pois acreditam que atuam em momentos muito iniciais do desenvolvimento de um produto, distante da atuação da Farmacovigilância (após a comercialização). No entanto, esta idéia de distanciamento entre o desenvolvimento do produto e a Farmacovigilância, não foi confirmada pela percepção quanto ao início do planejamento das atividades de farmacovigilância, onde a maioria respondeu que deve ser “Antes do lançamento”.

Em relação ao objetivo de “*identificar as atitudes adotadas quanto à ocorrência de eventos adversos e seu monitoramento pós-comercialização*”, foi interessante constatar que a maioria dos participantes do estudo costuma identificar a ocorrência ou a possibilidade (principalmente) de ocorrência de EA no seu processo de trabalho e que realizam o registro do EA. Como são produtos ainda em estudo (não comercializados), na prática, estas

identificações não são repassadas à área de Farmacovigilância ou são repassadas apenas quando solicitadas formalmente. Assim, a identificação de EA ou possível ocorrência de EA torna-se um ponto focal de atuação e melhoria no futuro.

Uma constatação que surpreendeu durante o estudo foi o fato da maioria dos participantes nunca ter identificado qualquer EA, mesmo fora do local de trabalho, aos produtos já comercializados pela instituição. Desta forma, o número de EA comunicados à Farmacovigilância foi muito baixo. Acredita-se que o motivo para o baixo número de EA identificados seja a constituição do portfólio da instituição. Este portfólio tem o grande foco em medicamentos Antirretrovirais (ARV) e em doenças negligenciadas de áreas endêmicas e provavelmente não são necessários à maioria dos profissionais de Farmanguinhos.

Outro destaque é a percepção da necessidade em aprofundar, futuramente, a discussão sobre a interface entre a Farmacovigilância e a Área de Saúde do Trabalhador, no sentido de registrar ocorrências percebidas durante as etapas de produção e minimizar os riscos envolvidos aos trabalhadores.

A proposta de estratégias desenhada é um primeiro passo importante para posteriores aprimoramentos e aprofundamentos a serem realizados em conjunto com o corpo dirigente e trabalhador da instituição. As estratégias, que consideram as opiniões e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos, podem favorecer não apenas a resposta às exigências legais da agência reguladora, mas contribuir para o planejamento antecipado do gerenciamento de risco pós-comercialização, viabilizado pela melhor gestão dos conhecimentos adquiridos no período pré-registro.

Acredita-se que, desta forma, Farmanguinhos possa, como instituição vinculada ao SUS, contribuir para a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, minimizando os riscos de ocorrência de eventos adversos aos seus produtos.

Além disto, como as estratégias foram apresentadas sistematicamente de acordo com teorias de criação e conversão do conhecimento, ainda que os dados não possam ser generalizados, acredita-se que poderão ser utilizados como modelo por outras instituições, com adaptações locais.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 46 p.
- 2 Gadelha CAG, coordenador, Maldonado J, Vargas M, Barbosa PR. Sistema Produtivo Complexo Industrial da Saúde. Projeto PIB: Perspectiva do Investimento no Brasil. Rio de Janeiro: IE-UFRJ/IE-Unicamp – BNDES. 2009. (divulgação restrita). [acesso em 5 jul 2010]. Disponível em: http://www.projetopib.org/arquivos/ds_saude_farmaceutica.pdf
- 3 Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. Ciênc Saúde Coletiva. 2003; 8 (2): 521-35.
- 4 Gadelha CAG. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial . Rev Saúde Pública. 2006; 40 (N Esp): 11-23.
- 5 Fiocruz/Farmanguinhos [homepage na Internet]. Farmanguinhos/Fiocruz. Missão. [acesso em 6 abr 2010]. Disponível em: http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=61&Itemid=76
- 6 Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde. 2005; 48 p. Versão em português publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde.
- 7 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – 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 [Resolução na internet]. Diário Oficial da União nº 29, de 11 de fev 2009; Seção 1. p. 42-43. [Acesso em: 29/4/2010]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html

8 Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde; 2005. 25 p. Versão em português publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde.

9 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Pharmacovigilance planning E2E Current Step 4 version dated 18 November 2004. [Disponível na internet]. [Acesso em: 12/5/2010]. Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf>

10 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2760b880415701868bb29b249cb8e0e2/farmac_o3.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0

11 Fundação Oswaldo Cruz Portaria do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos). Portaria nº 007, de 2 de março de 2007. Nomeia ocupantes para o Núcleo de Farmacovigilância e atendimento ao cidadão de Farmanguinhos.

12 Dias MF, Souza NR, Figueiredo PM, Lacerda E, Carvalho JP, Costa AA. A farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bol Soc Bras Vig Med. 2004-2005; (44/45): 3-11.

13 Barros JAC. A preocupação com os efeitos indesejáveis dos medicamentos. Importância dos sistemas de farmacovigilância. Saúde Debate. 1992; (36):76-80.

14 Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. The Lancet. Apr1998; 351: 1200-01.

15 Aagaard L, Soendergaard B, Andersen E, Kampmann JP, Hansen EH. Creating knowledge about adverse drug reactions: A critical analysis of the Danish reporting system from 1968 to 2005. Soc Sci Med. Sep 2007; 65 (6): 1296–1309.

16 The Uppsala Monitoring Centre [homepage na Internet]. WHO Programme. [acesso em 9 mai 2010]. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514#top>

17 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Consulta Pública nº 78, de 30 de setembro de 2003 [Disponível na Internet]. Diário Oficial da União, de 1º de outubro de 2003 [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em:
<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B5595-1-0%5D.PDF>

18 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Consulta Pública nº 2, de 4 de janeiro de 2008 [Disponível na Internet]. Diário Oficial da União, de 7 de janeiro de 2008 [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c9c11a00404ba2448ca9ac89c90d54b4/Consulta+P%C3%BAblica+n%C2%BA+2%2C+de+4+de+janeiro+de+2008..pdf?MOD=AJPERES>

19 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). 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 nº 206, de 28 de out 2009; Seção 1. p. 45.

20 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO I - Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/01460480415701038ba09b249cb8e0e2/farmac_o1.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0

21 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO II - Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/69660c004157013e8ba99b249cb8e0e2/farmac_o2.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0

22 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO IV – Glossário [Guia na internet]. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dd41fc00415701b28bbb9b249cb8e0e2/farmacovigilancia/04.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0>

23 Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. [Disponível na Internet]. Diário Oficial da União, de 20 de setembro de 1990. [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8080.htm

24 Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS 17, de 20 de julho de 1989. Institui o Núcleo de Vigilância Farmacológica do CVS. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 21 jul 1989; Seção I. 99 (135).

25 Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Resolução nº 72, de 13 de abril de 1998. Institui o Programa Estadual de Redução das Iatrogenias. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 14 abr 1998; Seção I.

26 Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS 10, de 22 de novembro de 2000. Dispõe sobre o fluxo da ficha de notificação de Eventos adversos e dá outras providências. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 22 nov 2000.

27 Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na Internet]. Vigipós/ Farmacovigilância/ Centros de Farmacovigilância. [acesso em 14 mai 2010]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia?cat=Centros+de+Farmacovigilancia&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FCentros+de+Farmacovigilancia%2F588ae9004f9320c68332cff3deae45a1%2FPUBLISHED&con=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Content%2Ff1e10b80406433e585cec7eeaf8048f8%2Ff1e10b80406433e585cec7eeaf8048f8%2FPUBLISHED&showForm=no&siteArea=Farmacovigilancia&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/Anvisa/Pos+Comercializacao+Pos+Uso/Farmacovigilancia/f1e10b80406433e585cec7eeaf8048f8

28 Coelho HLL, Arrais PSD, Fonteles MM, Vale EF, Santana GS, Portela M. Farmacovigilância no Ceará. Bol Soc Bras Vig Med. 2004-2005; (44/45): 14-17.

29 Freitas MST, Romano-Lieber NS. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(1):167-175, jan, 2007. [Acesso em: 28/4/2010]. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v23n1/17.pdf>

30 Talbot JC; Nilsson BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol. May 1998; 45(5): 427-31.

31 Moseley JN. Risk management : a European regulatory perspective. Drug Saf. 2004; 27(8): 499-508.

32 Klepper MJ. The periodic safety update report as a pharmacovigilance tool. Drug Saf. 2004; 27(8): 569-78.

33 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical safety data management: Periodic safety update reports for marketed drugs E2C(R1). Current Step 4 version Parent Guideline dated 6 November 1996 (Addendum dated 6 February 2003 incorporated in November 2005). [Disponível na internet]. [Acesso em: 12/5/2010]. Disponível em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA477.pdf>

34 Tsintis P; La Mache E. CIOMS and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management: overview and implications. Drug Saf. 2004; 27(8): 509-17.

35 Waller PC; Evans SJ. A model for the future conduct of pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. Jan-Feb 2003; 12(1): 17-29.

36 Council for International Organizations of Medical Sciences. Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI. Geneva: CIOMS; 2005.

37 International Society of Drug Bulletins. Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Bol Soc Bras Vig Med. 2004-2005; (46/47): 3-15.

38 Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:743–752.

39 Carvalho JP. Elaboração Procedimento Operacional Padronizado CTM - 11.FAC.004/00 sobre Atendimento de suspeitas de reação adversa a medicamento. Rio de Janeiro: Farmanguinhos/Fiocruz; 2007.

40 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 771, de 21 de março de 2007. Concede registro de produto biológico, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 58, de 26 de mar 2007; Seção 1. p. 1.*

41 Fiocruz/Farmanguinhos [homepage na Internet]. Farmanguinhos/Fiocruz. Instituto. [acesso em 1 jun 2010]. Disponível em:
http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=61:instituto&catid=41:instituto&Itemid=76

42 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. *Diário Oficial da União de 31 de out 2005.*

43 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 605, de 28 de fevereiro de 2008. Concede registro nova associação no País, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 42, 3 de mar 2008; p. 10.*

44 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 213, de 23 de janeiro de 2009. Concede registro medicamento genérico, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 17, de 26 de jan 2009; p. 26.*

45 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução – RE nº 3.125, de 28 de julho de 2009. Concede registro medicamento similar, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União Suplemento nº 143, de 29 de jul 2009; Seção 1. p. 37.*

46 Nonaka I, Takeuchi H. Teoria da Criação do conhecimento Organizacional. In: *Criação de Conhecimento na Empresa.* Rio de Janeiro: Campus; 1997. p. 61 – 103.

47 Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Plano Quadrienal 2005–2008. Rio de Janeiro; 2005. 104 p. [Acesso em 1 mai 2010]. Disponível em:

http://www.fiocruz.br/media/plano_quadrienal.pdf

48 Pinheiro HCGP. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino. Rio de Janeiro. Tese [mestrado] – Fundação Oswaldo Cruz. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino. 2008.

49 Martins GA, Theóphilo CR. Metodologia da Investigação Científica para Ciências Sociais Aplicadas. 2ª ed. São Paulo: Atlas S.A.; 2009.

50 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Conselho Nacional de Saúde (CNS). Resolução nº. 196, de 10 de outubro de 1996. Pesquisa envolvendo seres humanos. Bioética 1996; 4 (2 supl.): 15-25.

9. ANEXOS

ANEXO I – QUESTIONÁRIO PARA OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO SOBRE CONHECIMENTOS DE FARMACOVIGILÂNCIA ENTRE PROFISSIONAIS DE FARMANGUINHOS

Atenção: Consentimento Informado

QUESTIONÁRIO N.º _____

Este questionário anônimo pretende conhecer o seu entendimento sobre a farmacovigilância, eventos adversos e as atividades envolvidas nestas áreas. Conforme o TCLE assinado, a partir das informações obtidas espera-se propor estratégias para viabilizar a construção de planos de farmacovigilância em Farmanguinhos.

O questionário possui questões “abertas” e “fechadas”. Para as questões “fechadas”, indique na coluna de “Resposta”, o número correspondente à opção escolhida. Para as questões “abertas” preencha as lacunas, quando for o caso., Se necessário use o verso da folha. Em algumas questões, será orientado que escolha a resposta indicando um “X” na coluna de respostas.

Seção A – CARACTERIZAÇÃO DOS PROFISSIONAIS E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

	Questão	Resposta
a)	Gênero: 1. Masculino 2. Feminino	()
b)	Idade:	_____anos
c)	Formação profissional (graduação): _____	
d)	Tempo de formado:	_____anos
e)	Possui pós-graduação (especialização, mestrado, doutorado)? 0. Não 1. Sim. Qual?_____	()
f)	Tempo na Fiocruz:	_____anos
g)	Tempo na instituição (Farmanguinhos): _____anos e _____meses	

	Questão	Resposta
h)	Setor de trabalho: 1. Gabinete 2. Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST) 3. Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI) 4. Vice-diretoria de Gestão do Trabalho (VDGT) 5. Coordenação de Informação e Comunicação (CIC) 6. Coordenação de Gestão da Qualidade (CGQ) 7. Outro. Citar: _____	()
i)	Função no setor de trabalho: _____	
j)	Tempo no setor atual: _____ anos e _____ meses	
k)	Em seu processo de trabalho, costuma interagir com outras áreas de Farmanguinhos? 1. Sempre (em todo tempo) 2. Frequentemente (habitual) 3. Ocasionalmente (eventual) 4. Raramente (pouco freqüente) 5. Nunca (jamais). Neste caso, vá para a Seção B.	()
l)	Em caso positivo, informe quais: _____ _____ _____ _____	
m)	Em caso positivo na questão “k”, qual a principal forma de interação? 1. Formal 2. Informal 3. Formal e informal 9. Não se aplica	()

Seção B – CONHECIMENTO SOBRE FARMACOVIGILÂNCIA E EVENTOS ADVERSOS

	Questão	Resposta
n)	<p>Você considera seus conhecimentos sobre farmacovigilância:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Excelente (domino o assunto plenamente) 2. Bom (domino o necessário sobre o assunto) 3. Regular (entendo sobre o assunto, mas não o suficiente) 4. Ruim (só ouvi falar brevemente sobre o assunto) 5. Péssimo (Não sei o que é) 	()
o)	<p>Descreva brevemente o que considera como farmacovigilância.</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
p)	<p>Você considera seus conhecimentos sobre eventos adversos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Excelente (domino o assunto plenamente) 2. Bom (domino o necessário sobre o assunto) 3. Regular (entendo sobre o assunto, mas não o suficiente) 4. Ruim (só ouvi falar brevemente sobre o assunto) 5. Péssimo (Não sei o que é) 	()
q)	<p>Descreva brevemente o que considera como evento adverso a medicamento.</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
r)	<p>Você considera relevante que Farmanguinhos desenvolva atividades de farmacovigilância?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Extremamente importante 2. Muito importante 3. Indiferente 4. Pouco importante 5. Totalmente sem importância 	()
s)	<p>Você tem conhecimento sobre a existência da farmacovigilância em Farmanguinhos?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Não 1. Sim 	()

	Questão	Resposta
t)	<p>Você considera que a existência da farmacovigilância em Farmanguinhos possa beneficiar a instituição?</p> <p>0. Não. Neste caso, vá para a questão “v”.</p> <p>1. Sim</p>	()
u)	<p>Em caso positivo, de que forma a existência da farmacovigilância poderia beneficiar a instituição (Farmanguinhos)?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
v)	<p>Marque com um X todas as opções que você entende como atividades de farmacovigilância. (Marque quantas julgar necessários).</p> <p>1. Atividades relacionadas apenas à detecção de suspeitas de reações adversas a medicamentos.</p> <p>2. Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos.</p> <p>3. Atividades de pós-comercialização unicamente para verificar a qualidade do medicamento.</p> <p>4. Atividades relacionadas a reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos.</p> <p>5. Nenhuma das anteriores</p>	()
w)	<p>Você identifica, em Farmanguinhos, áreas que tenham atuação frente à (possível) ocorrência de “eventos adversos”?</p> <p>0. Não.</p> <p>1. Sim</p>	()
x)	<p>Em caso positivo, quais são estas áreas?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
y)	<p>Você considera que seu trabalho tenha interface com a atuação da farmacovigilância de Farmanguinhos?</p> <p>0. Não</p> <p>1. Sim</p> <p>9. Não sei opinar</p>	()
z)	<p>Explique por que selecionou a opção da questão anterior:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	

	Questão	Resposta
aa)	Qual a relevância que você atribui à interação entre as áreas de Farmanguinhos voltadas ao tema dos eventos adversos? 1. Extremamente importante 2. Muito importante 3. Indiferente 4. Pouco importante 5. Totalmente sem importância	()
bb)	Em seu processo de trabalho, costuma interagir com a área de Farmacovigilância? 1. Sempre (em todo tempo) 2. Frequentemente (habitual) 3. Ocasionalmente (eventual) 4. Raramente (pouco freqüente) 9. Nunca (jamais). Neste caso, vá para a questão “dd”.	()
cc)	Em caso positivo, qual a principal forma de interação? 1. Formal 2. Informal 3. Formal e informal 9. Não se aplica	()
dd)	Em sua opinião, o que pode ser feito para estimular a interação entre as áreas de Farmanguinhos no que diz respeito aos eventos adversos e à construção do Plano de Farmacovigilância? _____ _____ _____ _____ _____	
ee)	Quando você considera que se inicia o planejamento das atividades de farmacovigilância? 1. Após o lançamento de produtos no mercado. 2. Ao mesmo tempo em que os produtos são lançados. 3. Antes do lançamento, para viabilizar o planejamento das ações. 4. Outro momento. Citar: _____	()
ff)	Você conhece, ou já ouviu falar, sobre a regulamentação brasileira de farmacovigilância? 0. Não. Neste caso, vá para a Seção C. 1. Sim	()
gg)	Em caso positivo, como você considera seu conhecimento sobre o conteúdo desta regulamentação? 1. Excelente (conheço plenamente) 2. Bom (conheço o necessário) 3. Regular (conheço) 4. Ruim (não conheço o suficiente) 5. Péssimo (Nunca ouvi falar ou só ouvi falar)	()

Seção C – ATITUDES FRENTE AOS EVENTOS ADVERSOS

	Questão	Resposta
hh)	<p>Em seu processo de trabalho costuma identificar a ocorrência ou a possibilidade de ocorrência de eventos adversos (EA)?</p> <p>0. Não. Neste caso, vá para a questão “kk”.</p> <p>1. Sim</p>	()
ii)	<p>Em caso positivo, é feito o registro?</p> <p>0. Não. Neste caso, vá para a questão “kk”.</p> <p>1. Sim</p>	()
jj)	<p>Em caso positivo, como é realizado este registro?</p> <p>1. Em sistema eletrônico</p> <p>2. Documento estabelecido para este fim</p> <p>3. Apenas verbalmente</p> <p>4. Outro. Citar: _____</p> <p>9. Não é realizado registro</p>	()
kk)	<p>Você já precisou ou viu necessidade em comunicar a identificação de Eventos Adversos à Farmacovigilância de Farmanguinhos?</p> <p>0. Não</p> <p>1. Sim</p>	()
ll)	<p>Em caso positivo, quantas vezes você identificou a ocorrência ou a possibilidade de ocorrência de eventos adversos (EA) desde fevereiro de 2009?</p> <p>1. Uma vez ou menos que uma vez</p> <p>2. Entre 2 a 5 vezes</p> <p>3. Entre 6 e 10 vezes</p> <p>4. Mais de 10 vezes</p>	()

ANEXO II – TERMO DE COMPROMISSO

Eu, Janaína de Pina Carvalho principal responsável pelo projeto de pesquisa intitulado **“Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância: conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública”**, comprometo-me a preservar os dados primários obtidos na pesquisa realizada em Farmanguinhos, unidade técnico-científica da Fiocruz, garantindo a confidencialidade dos participantes. Concordo, igualmente, que esses dados serão utilizados somente no apoio para a concretização do referido projeto e divulgação do mesmo.

Esclareço ainda que haverá todo rigor técnico nas análises estatísticas dos dados e que a fonte de informação será sempre enfatizada na elaboração de relatórios e artigos.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 2010.

Janaína de Pina Carvalho
Pesquisadora Responsável

De acordo

Hayne Felipe da Silva
Diretor Executivo

ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “**Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância: conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública**”. Ela tem como *objetivo* “propor estratégias para construção do Plano de Farmacovigilância (PFV), considerando os conhecimentos, atitudes e sugestões dos profissionais de Farmanguinhos”. Foram considerados *critérios de inclusão* na amostra: gestores da cúpula estratégica, profissionais ativos nas atividades de interesse e com tempo de atuação na atual função tendo início em data anterior a fevereiro de 2010, quando passa a ter efeito a RDC nº 4/2009.

A sua *seleção* foi por indicação dos gestores, mas a participação na pesquisa não é obrigatória. A qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a Instituição de Pesquisa. A participação nesta pesquisa consistirá em preencher um questionário semi-estruturado, composto de 39 (trinta e nove) perguntas identificadas por letras minúsculas. Do total, 24 (vinte e quatro) são fechadas e 15 (quinze) são abertas..

Ressalta-se, que essa pesquisa poderá acarretar riscos mínimos, como possíveis constrangimentos por desconhecimento de alguma resposta ou desconfortos em relação ao tempo que deverá ser despendido para responder ao questionário.

As informações obtidas serão confidenciais e será assegurado o sigilo da sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, preservando-se a confidencialidade e o anonimato, bem como não haverá identificação dos nomes participantes.

Contudo, é importante salientar que, a adesão a esse projeto de pesquisa trará benefícios diretos à instituição, vindo a oferecer subsídios que possibilitem o uso seguro e também racional de medicamentos.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sobre sua participação, agora ou a qualquer momento.

Janaína de Pina Carvalho
Pesquisadora Responsável

Pesquisadora-Endereço

Av. Comandante Guarany, 447.

Farmacovigilância

Rio de Janeiro/RJ. CEP: 22775-903

Telefones: (21)3348.5403 / 9428.6831

CEP/ENSP-Endereço

Rua: Leopoldo Bulhões, nº 1480 sala 314

Manguinhos – RJ CEP: 21.041-210

Telefone: (21) 2598-2863

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Rio de Janeiro, ____, de _____ de 2010.

Sujeito da pesquisa