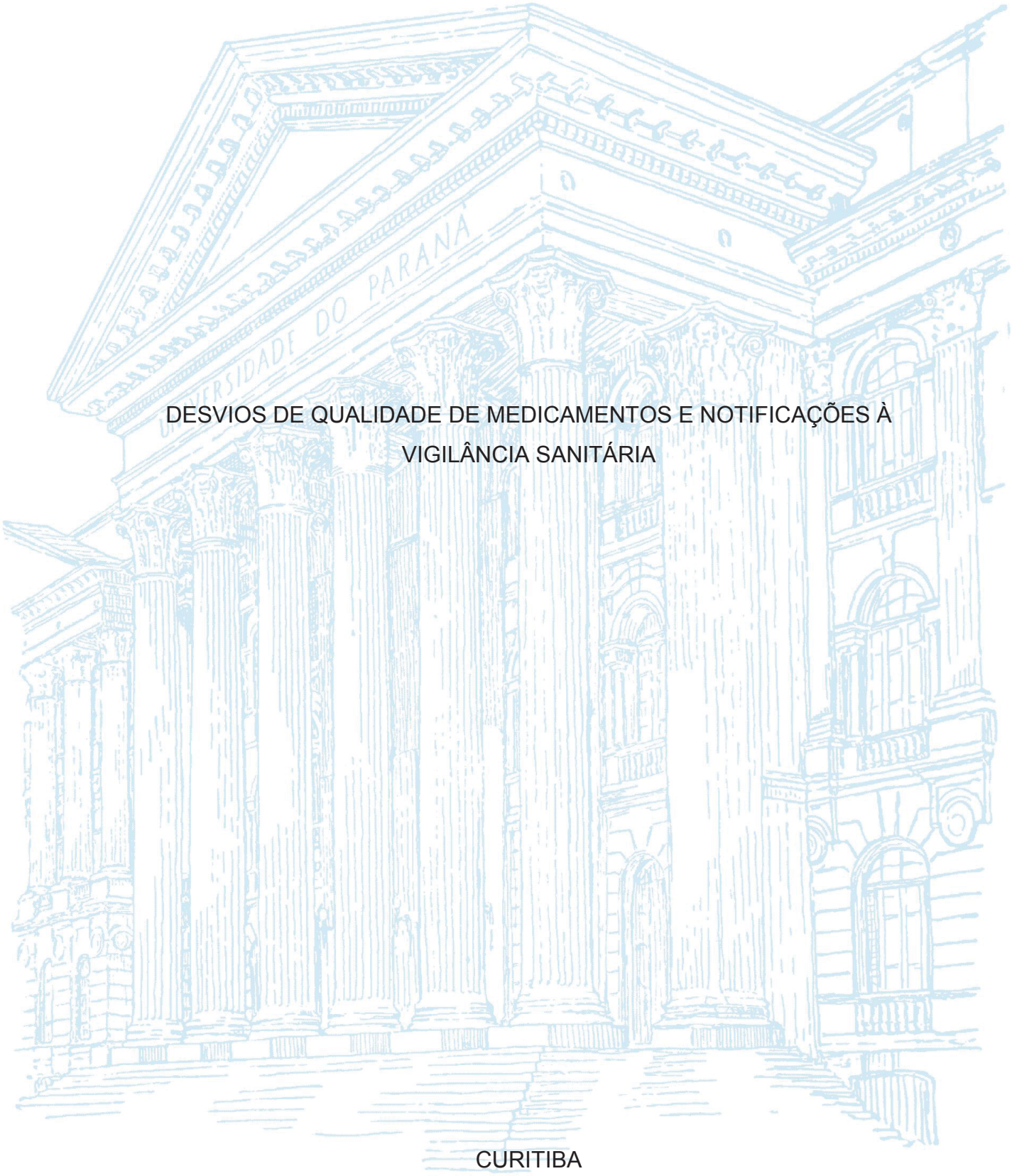
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
MAYRA BRUNA FEDALTO



DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS E NOTIFICAÇÕES À VIGILÂNCIA SANITÁRIA

CURITIBA
2019

MAYRA BRUNA FEDALTO

DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS E NOTIFICAÇÕES À VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Co-orientadores: Prof. Dr. Cassyano Januário Correr e Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos

CURITIBA

2019

Fedalto, Mayra Bruna
Desvios de qualidade de medicamentos e notificações à Vigilância Sanitária [recurso eletrônico] / Mayra Bruna Fedalto – Curitiba, 2018.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2018.

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo
Coorientador: Professor Dr. Cassyano Januário Correr
Coorientador: Professor Dr. Fernando Fernandez-Llimos

1. Desvio de qualidade. 2. Medicamento. 3. Notivisa. 4. Farmacovigilância. 5. Farmacêuticos. I. Pontarolo, Roberto. II. Correr, Cassyano Januário. III. Fernandez-Llimos, Fernando. IV. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

CDD 615.1

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIENCIAS DA SAUDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MAYRA BRUNA FEDALTO** intitulada: **DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS E NOTIFICAÇÕES À VIGILÂNCIA SANITÁRIA**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 08 de Março de 2019.

ROBERTO PONTAROLO
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

VLADI OLGA CONSIGLIERE DE MATTA
Avaliador Externo (USP)

YANNA DANTAS RATTMANN
Avaliador Externo (UFPR)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e da sabedoria.

Agradeço à minha família pelas oportunidades que me foram dadas para que eu pudesse chegar até aqui. Aos meus irmãos por serem sempre alegres e me fazerem rir. Ao meu sobrinho e afilhado Gustavo, que com tão pouca idade já me ensinou tantas vezes a ter garra, lutar e superar as adversidades.

Ao professor Dr. Roberto Pontarolo pela orientação, paciência, conselhos e ensinamentos, não só para a realização deste trabalho, mas também durante boa parte da minha graduação e trajetória profissional. Pelo exemplo de professor e por buscar o melhor no trabalho sempre.

Ao professor Dr. Fernando Fernandez-Llimos por toda a ajuda, pelas ideias e por sempre indicar o caminho mais eficiente.

Ao professor Dr. Cassyano Januário Correr pelo auxílio na elaboração e aplicação do questionário.

Ao doutorando Antonio Eduardo Matoso Mendes por todas as análises realizadas, tempo e atenção dedicados a mim, paciência nas explicações e exemplo de preocupação com o próximo. À doutoranda Fernanda Stumpf Tonin pela orientação ativa e integral em todo o trabalho e por todas as palavras de incentivo. Vocês foram essenciais na realização desse trabalho! À Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba pelos conselhos, auxílio nas análises estatísticas e correções. Ao doutorando Vinícius Lins por toda a ajuda e apoio prestados.

Aos demais colegas do GEATS, por estarem sempre prestativos e dispostos a ajudar. Obrigada pelas companhias no RU e pelos cafés. À Aline Bonetti, Ana Maria Della Rocca, Bruna Bagatim, Harli Pasquini Netto, Leticia Leonart, Natália Lombardi, Nathalia Medeiros e aos demais colegas do Ciências Farmacêuticas pelas companhias nas aulas, conversas de corredor e incentivos.

Ao Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná pela coleta dos dados, em especial à Vera Zanetti e à Luciane Otaviano de Lima. Obrigada pelo tempo e confiança a mim dispensados.

À UFPR por me possibilitar subir tantos degraus. Meu motivo de orgulho e luta pelo ensino público gratuito e de qualidade. À CAPES pelo auxílio financeiro

E a todos que de alguma forma me apoiaram e colaboraram para a realização deste trabalho.

"O conhecimento nos faz responsáveis"

(Che Guevara)

RESUMO

Os medicamentos são essenciais no tratamento e profilaxia de doenças, porém também representam riscos pela sua complexidade ou por não cumprirem especificações de qualidade. A notificação de problemas relacionados a medicamentos e a avaliação dessas notificações é uma importante ferramenta para que os cuidados em saúde sejam seguros e estejam em constante melhoria. O farmacêutico atuante em drogarias/farmácias é um profissional acessível à população e estratégico para a realização de farmacovigilância. A fim de estudar o perfil dos desvios de qualidade (DQ) dos medicamentos comercializados no Brasil e o sistema de informação que recebe esses dados, foram analisados os relatos realizados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), provenientes de todo o país, no período de 2007 a 2017. Paralelamente, para conhecer as atitudes, possíveis barreiras e fatores encorajadores dos farmacêuticos atuantes em drogarias/farmácias quanto a realização de farmacovigilância, foram aplicados questionários autoadministrados. Foram analisadas 61775 notificações de DQ correspondentes a 44,6% de todos os problemas relativos a medicamentos notificados no período estudado. Foi possível verificar que o Notivisa apresenta fragilidades na recepção e análise dos dados de DQ, uma vez que permite o envio de informações incompletas, com erros e sem padronização. Por isso, foram necessárias etapas prévias de correções e padronizações dos dados realizadas com auxílio do *software* OpenRefine e Microsoft Excel. Por meio de análises dos motivos das notificações processadas pelo *software* IRAMuTeQ, foi possível categorizar os motivos em 4 classes, desmembradas em 10 subclasses. As análises forneceram também as principais palavras que descrevem estas classes de DQ, sugeridas como orientativas para a padronização dos relatos realizados ao Notivisa. Os principais DQ foram relativos a problemas em embalagens, identificação inadequado dos medicamentos, problemas de estabilidade e contaminação e comprimidos e blísteres danificados. Quase a metade das notificações foram realizadas pela região sudeste do Brasil, sendo o estado de São Paulo responsável por 29,4% dos relatos. Os hospitais e clínicas foram os principais notificadores responsáveis por 45,6% dos relatos; farmácias/drogarias realizaram apenas 2,7% das notificações. A maior parte dos medicamentos notificados por DQ foram soluções de uso parenteral, sendo o cloreto de sódio o ativo notificado com maior frequência. Quanto aos questionários aplicados aos farmacêuticos de drogarias/farmácias, foram recebidas 5574 respostas completas. A maior parte dos farmacêuticos (81,1%) já se depararam com DQ de medicamentos, porém somente 16,1% deles relataram já terem utilizado o Notivisa. A maioria dos farmacêuticos acreditam que a farmacovigilância é importante e que realizar notificações faz parte da atenção farmacêutica e dos seus deveres. A principal provável barreira para a realização de notificações demonstrou ser o desconhecimento do sistema Notivisa, complementado pelo principal fator de estímulo às notificações o recebimento de instruções sobre o processo de notificação. Os profissionais também relataram que a utilização do sistema é complexa e demorada. Os resultados evidenciaram necessidades de melhorias no Notivisa no sentido de padronização dos dados coletados e bloqueios de erros no relato das informações, bem como treinamento dos farmacêuticos atuantes em drogarias/farmácias para a utilização do sistema de notificações brasileiro.

Palavras-chave: Desvio de Qualidade. Medicamento. Notivisa. Farmacovigilância. Farmacêutico.

ABSTRACT

Medicines are essential in the treatment and prophylaxis of diseases, but they also pose risks due to their complexity or because they do not meet quality specifications. The reporting of drug-related problems and the proper evaluation of these notifications is an important tool for a safe and constantly improving health care. The community pharmacist is an accessible professional to the population and strategic to the pharmacovigilance. In order to study the profile of reports of substandard medicine (SM) marketed in Brazil and the information system that receives these data, we analyzed the National Notification System for Health Surveillance (Notivisa) from the whole country, from 2007 to 2017. At the same time, self-administered questionnaires were applied in order to identify the attitudes, possible barriers and encouraging factors of community pharmacist concerning pharmacovigilance. A total of 61775 reports of SM, corresponding to 44.6% of all problems related to drugs reported during the study period, were analyzed. It was noticed that the Notivisa presents deficiencies in the collection and analysis of SM data, since it allows incomplete information to be send, with errors and without standardization. Therefore, previous steps of corrections and standardization of the notifications using OpenRefine and Microsoft Excel software were needed. Through analyzes of the notifications, which was processed by the IRAMuTeQ software, it was possible to categorize the reasons of notifications into four classes, dismembered into 10 subclasses. The analyzes also provided the main words that describe the classes of SM, suggested as guidelines for the standardization of the reports made to Notivisa. The main SM were related to packaging problems, inadequate drug identification, stability and contamination problems, and damaged tablets and blisters. Almost half of the notifications came from the southeastern region of Brazil, with the state of São Paulo accounting for 29.4% of the reports. Hospitals and clinics were the main notifiers, responsible for 45.6% of the reports; pharmacies / drugstores accounted for only 2.7% of notifications. Most of the drugs notified as SM were solutions of parenteral use, with sodium chloride being the most frequently reported substance. Regarding the questionnaires applied to pharmacists of drugstores / pharmacies, 5574 complete answers were received. Most pharmacists (81.1%) had already identify a SM, but only 16.1% of them used the Notivisa. Most pharmacists believe that pharmacovigilance is important and that filing notifications is part of pharmaceutical care and their duties. The main likely barrier to notifications has been the lack of knowledge of the Notivisa system, complemented by the main stimulus to notifications and instructions concerning the notification process. The professionals also reported that the use of the system is complex and time-consuming. The results evidenced the need for improvements in Notivisa in order to standardize the data collection and block errors in information reporting, as well as training community pharmacist to use the Brazilian notification system.

Keywords: Substandard medicine. Medicine. Notivisa. Pharmacovigilance. Pharmacist.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE QUEIXA TÉCNICA AO NOTIVISA POR CIDADÃO 39
FIGURA 2 – PASSO A PASSO PARA NOTIFICAÇÃO DE DESVIO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTO POR PROFISSIONAL DE SAÚDE OU INSTITUIÇÃO 41
FIGURA 3 – CONTINUAÇÃO DO PASSO A PASSO PARA NOTIFICAÇÃO DE DESVIO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTO POR PROFISSIONAL DE SAÚDE OU INSTITUIÇÃO.....43
FIGURA 4 – ESQUEMA DOS CAMPOS “FORMA FÍSICA DO PRODUTO” E “SUBSTÂNCIA ATIVA ANTES E APÓS PADRONIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES 74
FIGURA 5 – DENDOGRAMA DAS 5 CLASSES LEXICAIS OBTIDAS A PARTIR DA CHD DAS PALAVRAS ATIVAS DOS MOTIVOS DAS NOTIFICAÇÕES 76
FIGURA 6 – PLOTAGEM DA ANÁLISE DE CORRESPONDÊNCIA DAS PALAVRAS ATIVAS MAIS FREQUENTES EM CADA UMA DAS CLASSES LEXICAIS OBTIDAS NA CHD DOS MOTIVOS DAS NOTIFICAÇÕES 78
FIGURA 7 – DENDOGRAMAS DAS SUBCLASSES LEXICAIS OBTIDAS A PARTIR DA CHD DAS PALAVRAS ATIVAS DAS CLASSES 1, 2, 3 E 5 81
FIGURA 8 – FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR ANO, ENTRE 2007 A 2017 90
FIGURA 9 - FREQUÊNCIA DAS NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR INSTITUIÇÃO.....92
FIGURA 10 - FREQUÊNCIA DAS NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR REGIÃO DO BRASIL 93
FIGURA 11 - FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE DESVIO DE QUALIDADE POR LOCAL DE AQUISIÇÃO.....97
FIGURA 12 - FREQUÊNCIA DAS FORMAS FÍSICAS E FORMAS FARMACÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS NOTIFICADOS POR DESVIO DE QUALIDADE ENTRE 2007 A 2017.....98
FIGURA 13 – CLASSES DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS DOS MEDICAMENTOS.....100

FIGURA 14 – FLUXOGRAMA DAS RESPOSTAS RECEBIDAS 123
FIGURA 15 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS RECEBIDAS POR REGIÃO DO PAÍS E PRINCIPAIS ESTADOS 124
FIGURA 16 – ESTADOS COM CONHECIMENTO DO NOTIVISA MAIOR QUE A PORCENTAGEM GERAL 130
FIGURA 17 – ESTADOS COM USO DO NOTIVISA MAIOR QUE A PORCENTAGEM GERAL 130

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – INFORMAÇÕES DO BANCO DE DADOS PRIMÁRIO DE NOTIFICAÇÕES DO NOTIVISA 64
QUADRO 2 – COLUNAS DO DADO DO BANCO DE DADOS SECUNDÁRIO DE NOTIFICAÇÕES DO NOTIVISA 66
QUADRO 3 – COLUNAS CRIADAS E PADRONIZADAS NO BANCO DE DADOS SECUNDÁRIO DE NOTIFICAÇÕES DO NOTIVISA 68
QUADRO 4 – TOP 25 DE PALAVRAS DA CLASSIFICAÇÃO PRIMÁRIA DOS MOTIVOS DAS NOTIFICAÇÕES 79
QUADRO 5 - TOP 25 DE PALAVRAS DA CLASSIFICAÇÃO SECUNDÁRIA DOS MOTIVOS DAS NOTIFICAÇÕES 82
QUADRO 6 - DESCRIÇÃO DOS DESVIOS DE QUALIDADE DAS SUBLCLASSES DE PROBLEMAS DE EMBALAGEM 86
QUADRO 7 - DESCRIÇÃO DOS DESVIOS DE QUALIDADE DAS SUBLCLASSES DE PROBLEMAS DE IDENTIFICAÇÃO E CONTEÚDO 87
QUADRO 8 - DESCRIÇÃO DOS DESVIOS DE QUALIDADE DAS SUBLCLASSES DE ESTABILIDADE E CONTAMINAÇÃO.....88
QUADRO 9 - DESCRIÇÃO DOS DESVIOS DE QUALIDADE DAS SUBLCLASSES DE DEFEITOS EM COMPRIMIDOS E BLÍSTERES.....89

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – NÚMERO DE CAMPOS EM BRANCO DOS DADOS DO NOTIVISA ..75
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DAS NOTIFICAÇÕES POR CLASSE DE DESVIO DE QUALIDADE 84
TABELA 3 - FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR ANO, ENTRE 2007 A 2017 90
TABELA 4 - FREQUÊNCIA DAS NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR ESTADO.....94
TABELA 5 - NÚMERO DE NOTIFICAÇÕES DE DESVIO DE QUALIDADE POR HABITANTE NOS ESTADO DO BRASIL 95
TABELA 6 - SUBSTÂNCIAS ATIVAS NOTIFICADAS POR DESVIO DE QUALIDADE COM MAIOR FREQUÊNCIA NO PERÍODO DE 2007 A 2017.....99
TABELA 7 - NOTIFICAÇÃO DOS ATIVOS CONTROLADOS PELA RDC nº 265/2019 (ATUALIZAÇÕES DA PORTARIA Nº 344/1998) 102
TABELA 8 - DADOS DO PERFIL DOS FARMACÊUTICOS RESPONDENTES (n=5174).....125
TABELA 9 - NÍVEL DE FORMAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS (n=5174) 126
TABELA 10 - DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS PELOS FARMACÊUTICOS RESPONDENTES (n=4195) 127
TABELA 11 - ATITUDES TOMADAS APÓS IDENTIFICAÇÃO DE DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS (n=4195).....128
TABELA 12 – PROBLEMAS NOTIFICADOS AO NOTIVISA PELOS FARMACÊUTICOS (n=832).....129
TABELA 13 – OPINIÃO DOS FARMACÊUTICOS SOBRE FARMACOVIGILÂNCIA E NOTIFICAÇÃO.....132
TABELA 14 – OPINIÃO DOS FARMACÊUTICOS SOBRE O NOTIVISA 133
TABELA 15 – POSSÍVEIS BARREIRAS PARA A REALIZAÇÃO DE NOTIFICAÇÕES (n=4342).....135
TABELA 16 – POSSÍVEIS FATORES DE ENCORAJAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DE NOTIFICAÇÕES (n=5174) 137

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AFE	- Autorização de Funcionamento
Anvisa	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	- *Anatomical Therapeutic Chemical*
BDP	- Banco de dados primário
BDS	- Banco de dados secundário
BPF	- Boas Práticas de Fabricação
CEVS	- Centro de Vigilância Sanitária
CFF	- Conselho Federal de Farmácia
CHD	- Classificação Hierárquica Descendente
CNMM	- Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CT	- Corpus de textos
DIU	- Dispositivos intrauterinos
DQ	- Desvio de Qualidade
EA	- Evento adverso
MS	- Ministério da Saúde
Notivisa	- Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PNM	- Política Nacional de Medicamentos
PRM	- Problemas Relacionados a Medicamentos
QT	- Queixas técnicas
QTDQM	- Queixas técnicas de desvios de qualidade de medicamentos
RAM	- Reações Adversas a Medicamentos
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
SESA-PR	- Secretaria Estadual de Saúde do Paraná
SIU	- Sistema Intrauterino
SNVS	- Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
Sobravime	- Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
SUS	- Sistema Único de Saúde
UMC	- *Uppsala Monitoring Centre*
VIGIPOS	- Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1.1 INTRODUÇÃO 16
CAPÍTULO 01: REVISÃO DA LITERATURA 19
1.2 REVISÃO DE LITERATURA 20
1.2.1 Medicamento 20
1.2.1.1 Formas farmacêuticas 20
1.2.1.2 Vias de administração 21
1.2.2 Qualidade e regulação de medicamentos 23
1.2.2.1 Regulação de medicamentos no Brasil 23
1.2.3 Desvios de qualidade de medicamentos 25
1.2.3.1 Tipos de desvios de qualidade de medicamentos 26
1.2.3.2 Dados de desvios de qualidade de medicamentos 27
1.2.3.3 Consequências dos desvios de qualidade 30
1.2.4 Outros problemas relacionados ao uso de medicamentos 31
1.2.5 Farmacovigilância 32
1.2.5.1 Histórico da farmacovigilância 33
1.2.5.2 Vigilância de medicamentos no Brasil 34
1.2.5.3 Sistema nacional de notificações para a vigilância sanitária 37
1.2.6 Papel do farmacêutico nas atividades de farmacovigilância em farmácias e drogarias 44
1.2.6.1 Breve histórico da profissão farmacêutica 44
1.2.6.2 Farmácias e drogarias como estabelecimentos de saúde 45
1.2.6.3 Atividades do farmacêutico em farmácias e drogarias 45
REFERÊNCIAS 48
CAPÍTULO 02: DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS 59
2.1 INTRODUÇÃO 60
2.2 OBJETIVOS 61
2.2.1 Objetivo geral 61
2.2.2 Objetivos específicos 61
2.3 MÉTODOS 62
2.3.1 Tipo de estudo 62
2.3.2 Acesso aos dados 62
2.3.3 Critérios de busca e coleta dos dados 62

2.3.3.1 Número de notificações de medicamentos.....62
2.3.3.2 Notificações de desvios de qualidade de medicamentos 63
2.3.4 Critérios de exclusão.....65
2.3.5 Categorização e padronização dos dados 65
2.3.6 Análises dos motivos das notificações 69
2.3.6.1 Avaliação do conteúdo do corpus de texto original, correções e padronizações de palavras.....71
2.3.6.2 Alterações para o corpus de texto corrigido 71
2.3.6.3 Classificação dos desvios de qualidade.....72
2.3.7 Análises estatísticas.....72
2.3.8 Aspectos éticos 73
2.4 RESULTADOS.....74
2.4.1 Análises dos motivos das notificações 75
2.4.2 Perfil das notificações de desvios de qualidade 89
2.4.3 Notificadores dos desvios de qualidade 91
2.4.3.1 Estados notificadores 93
2.4.4 Perfil dos medicamentos notificados por desvios de qualidade 96
2.5 DISCUSSÃO 103
2.6 CONCLUSÃO.....111
REFERÊNCIAS.....112
CAPÍTULO 03: FARMACOVIGILÂNCIA: UMA AVALIAÇÃO SOBRE A PRÁTICA DOS FARMACÊUTICOS ATUANTES EM FARMÁCIAS E DROGARIAS.....117
3.1 INTRODUÇÃO.....118
3.2 OBJETIVOS.....119
3.2.1 Objetivo geral 119
3.2.2 Objetivos específicos.....119
3.3 MÉTODOS.....120
3.3.1 Instrumento de coleta dos dados 120
3.3.2 Análises dos dados 122
3.3.3 Aspectos éticos 122
3.4 RESULTADOS.....123
3.4.1 Respostas recebidas.....123
3.4.2 Perfil pessoal e profissional dos farmacêuticos.....125
3.4.3 Formação acadêmica.....126

3.4.4 Perfil das farmácias/ drogarias 126
3.4.5 Desvios de qualidade de medicamentos 127
3.4.6 Atitudes tomadas perante os desvios identificados 127
3.4.7 Conhecimento e uso do Notivisa 128
3.4.8 Farmacovigilância e notificação ao Notivisa 130
3.4.9 Barreiras para a utilização do Notivisa 134
3.4.10 Fatores de encorajamento para a realização de notificações ao Notivisa 136
3.5 DISCUSSÃO 138
3.6 CONCLUSÃO 143
REFERÊNCIAS 144
APÊNDICE I – LISTA DE PALAVRAS ORIGINAIS E CORRIGIDAS 147
APÊNDICE II – E-MAIL CONVITE 160
APÊNDICE III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 161
APÊNDICE IV – ACEITE OU RECUSA AO TCLE 163
APÊNDICE V – CRITÉRIO DE INCLUSÃO 163
APÊNDICE VI – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS 163

1.1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são uma importante ferramenta terapêutica no tratamento e profilaxia de doenças, com contribuição apreciável para a melhora da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes (MENDES et al., 2008; GODMAN et al., 2015). Porém, o não cumprimento de especificações de qualidade desses produtos gerando desvios de qualidade (DQ), pode representar riscos para a segurança dos pacientes e também para os profissionais de saúde (CAON; FEIDEN; SANTOS, 2012).

Medicamentos com DQ, que compreende o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo (BRASIL, 2010), são um problema que atinge diferentes classes de medicamentos em várias partes do mundo, mais frequentemente nos países em desenvolvimento e/ou com controle sanitário menos rígido (BATE et al., 2014; JOHNSTON; HOLT, 2014; KHAN; KHAR, 2015; RENSCHLER et al., 2015; PAN et al., 2016; RAVINETTO et al., 2016; GIRALT et al., 2017; WAFULA et al., 2017). Porém, países desenvolvidos como Canadá (ALMUZAINI; SAMMONS; CHOONARA, 2014), Estados Unidos (NORDT et al., 2010; DAVIES, 2012; FDA, 2018) e Reino Unido (ALMUZAINI; SAMMONS; CHOONARA, 2013b) também possuem relatos do problema.

A administração de medicamentos com problemas de qualidade pode ser a causa de reações adversas, ineficácia terapêutica, intoxicações e mortes (TABERNETO et al., 2014; VISACRI et al., 2015; RAVINETTO, 2016). Destacam-se ainda, os prejuízos financeiros ao consumidor e fabricante e a perda de confiança no sistema de saúde (KHAN; KHAR, 2015).

No entanto, os cuidados com medicamentos não se restringem aos desvios de qualidade. São compreendidos como problemas relacionados a medicamentos (PRM) as reações adversas a medicamentos (RAM) e os erros de medicação (AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011). A prescrição e a utilização impróprias de medicamentos constituem uma das principais causas de complicações à saúde e de prejuízos econômicos e sociais (AIZENSTEIN, 2010). As RAM estão entre a quarta e sexta causa de mortes nos Estados Unidos, e no Brasil os estudos sobre o tema ainda são escassos (MODESTO et al., 2016). Uma revisão sistemática sobre atendimentos de emergência demonstrou que 28% dos casos estavam relacionados ao uso de medicamentos e desses, 70% diziam respeito a situações evitáveis (PATEL; ZED, 2002).

Algumas RAM podem não ser observadas durante os testes clínicos, por isso as agências reguladoras dependem das notificações para criar medidas de minimização dos riscos (LI et al., 2018). Informações sobre irregularidades de produtos, atendimentos de saúde e DQ dos medicamentos comercializados possibilitam que medidas de fiscalização e controle sejam criadas ou intensificadas (WAFULA et al., 2017).

A área que trata as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de problemas relacionados a medicamentos (PRM) é chamada de farmacovigilância (WHO, 2002). Ela está diretamente relacionada com a prevenção de danos, através da notificação de problemas com medicamentos, realizada por instituições, profissionais de saúde, órgãos reguladores e usuários (OPAS, 2005). É essencial para a utilização segura, racional e econômica de medicamentos em todo o mundo, desempenhando um papel importante na melhoria dos resultados clínicos e também na diminuição das taxas de mortalidade e morbidade relacionadas ao uso de medicamentos (ABDULRAZZAQ et al., 2012). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), recebe notificações relativas a farmacovigilância de medicamentos através de um sistema informatizado denominado de Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) (NOTIVISA, 2019a).

No entanto, a notificação por si só não melhora a segurança e qualidade dos medicamentos, mas a avaliação dos relatos e as medidas tomadas a partir das notificações é que podem produzir melhorias (OPAS, 2010). Assim, as ferramentas utilizadas para o recebimento de informações além da necessidade de serem de fácil preenchimento pelos usuários, devem permitir o adequado tratamento dos dados.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o envolvimento dos profissionais de saúde com os princípios da farmacovigilância tem grande impacto na qualidade da assistência (WHO, 2002). O farmacêutico atuante em drogarias e farmácias além do contato direto com medicamentos é um profissional de saúde acessível à população e o último a intervir antes que o paciente use o seu medicamento. Isso o coloca em uma posição estratégica para a realização de farmacovigilância (BONAL, 2001; DALTON; BYRNE, 2017; HADI et al., 2017). Trabalhos demonstram que os pacientes relatam com frequência a ocorrência de PRM aos farmacêuticos, por isso eles desempenham um papel significativo na garantia de um sistema robusto de farmacovigilância (SAID, HUSSAIN, 2017; LI et al., 2018).

Dessa forma, conhecer suas atitudes e dificuldades em relação à essas atividades é importante para estimular e aperfeiçoar essa prática de interesse público.

CAPÍTULO 01: REVISÃO DA LITERATURA

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1 Medicamento

Medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973). O efeito do medicamento se deve a uma ou mais substâncias ativas com propriedades terapêuticas reconhecidas cientificamente que fazem parte da composição do produto, denominadas fármacos, drogas ou princípios ativos (ANVISA, 2010).

Os medicamentos provocam uma diversidade de ações e efeitos sobre o organismo, tornando o seu uso seletivo em várias condições patológicas comuns e raras, sendo importantes instrumentos de saúde utilizados para interromper o processo de adoecimento, diminuir o sofrimento ou melhorar a qualidade de vida do paciente (JUNIOR, 2008; ALLEN JÚNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Por meio dos medicamentos, doenças que trouxeram sofrimento ao longo da história como varíola e poliomielite, estão agora controladas. Doenças como diabetes, depressão ou hipertensão, são possíveis de serem controladas através do uso de medicamentos. Sem a utilização de anestésicos, analgésicos, antibióticos e fluídos intravenosos, procedimentos cirúrgicos seriam inviáveis (ALLEN JÚNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Segundo dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, no ano de 2016, o Brasil dispunha de 12798 apresentações de medicamentos cadastradas com comercialização, tendo sido comercializado no mesmo ano mais de 4,5 bilhões de embalagens com medicamentos (ANVISA, 2017c).

1.2.1.1 Formas farmacêuticas

Além dos componentes com atividade terapêutica, outras substâncias fazem parte da formulação dos medicamentos, denominadas de adjuvantes farmacêuticos ou excipientes. Esses servem para converter o fármaco em uma forma farmacêutica com um perfil de liberação adequado e conferir as características físicas do medicamento (NAHATA, 2009; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009; ALLEN JÚNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013). Assim, a forma farmacêutica do medicamento

corresponde a sua apresentação final e tem como objetivo facilitar a administração e conferir o maior efeito terapêutico possível (SILVA, 2006a; PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

As formas farmacêuticas podem ser classificadas em sólidas, líquidas, semissólidas e gasosas. As formas sólidas podem ser pós, granulados, comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, pastilhas, depot, gomas, supositórios, óvulos, adesivos, emplastros, implantes, dispositivos intrauterinos (DIU) e sistemas intrauterinos (SIU). As líquidas são as soluções, xaropes, elixires, suspensões, colutórios, tinturas e extratos. Fazem parte das formas semissólidas os géis, geleias, loções, unguentos, óleos, linimentos, emulsões, ceratos, pastas, cremes e pomadas. Já os aerossóis e *sprays* constituem as formas farmacêuticas gasosas (ANVISA, 2017a; SILVA, 2006a).

1.2.1.2 Vias de administração

As vias de administração de medicamentos podem ser classificados em: oral, retal, parenteral, tópica, transdérmica, inalatória, intranasal, oftálmica, otológica, intravaginal e intrauterina (SILVA, 2006b).

A escolha da via de administração depende de propriedades do fármaco e da forma farmacêutica, conveniência, idade ou limitações do paciente, tempo necessário para início da ação do medicamento, duração do tratamento e obediência do paciente ao regime terapêutico (SILVA, 2006b).

A administração oral constitui a modalidade mais conveniente de administração de medicamentos. Em sua maioria, os fármacos são administrados pela boca e deglutidos. A maior parte da absorção ocorre no intestino delgado, podendo ocorrer também na boca, reto, estômago e intestino grosso. O principal objetivo é a ação sistêmica (SILVA, 2006b; RANG et al., 2012).

A via retal é utilizada tanto para efeito local quanto para sistêmico. É uma via alternativa para crianças, pacientes incapazes de tomar medicamentos pela via oral ou com quadros de náuseas e vômitos (SILVA, 2006b; RANG et al., 2012).

A administração de medicamentos por via parenteral significa a injeção direta em um compartimento ou cavidade do corpo, a fim de evitar os obstáculos da pele e das mucosas. Essas vias podem ser a intravenosa, intra-arterial, intramuscular, intra-articular, intraóssea, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, subcutânea, peridural, intratecal ou subaracnóidea (SILVA, 2006b). A administração parenteral

possibilita a administração de fármacos em pacientes que não cooperam, inconscientes e com quadros eméticos. A intravenosa, também chamada de endovenosa, proporciona início imediato da ação da droga. Já a intramuscular e a subcutânea produzem um efeito mais rápido que através da via oral, sendo dependentes do local da injeção e do fluxo sanguíneo (SILVA, 2006b; RANG et al., 2012).

Os fármacos administrados por via tópica e transdérmica precisam atravessar a barreira da pele. A via tópica é indicada primariamente para promover efeitos locais, sendo utilizadas na maioria das vezes formas farmacêuticas semissólidas. Já os sistemas de administração transdérmicos - usualmente apresentados como adesivos ou emplastos - são usados exclusivamente para a produção de efeitos sistêmicos. (SILVA, 2006b).

A administração inalatória é utilizada para fármacos voláteis e gasosos, geralmente na forma de aerossóis, os quais são absorvidos pelo pulmão, permitindo a obtenção de ajustes rápidos na concentração plasmática (RANG et al., 2012).

A administração intranasal é principalmente utilizada por causa dos seus efeitos locais, devido à grande vascularização da cavidade nasal. As preparações são aplicadas sob a forma de gotas ou *sprays.*

Os medicamentos podem também serem aplicados no olho sob a forma de gotas (colírios) ou pomada, através da administração oftálmica, ou ainda injetados para o alcance da cavidade intraocular.

A aplicação de medicamentos no ouvido é geralmente feita por meio de gotas ou solução para irrigação pela via otológica.

A administração intravaginal (via vaginal) de fármacos tem objetivo de promover efeitos locais, não sendo adequada para finalidades de efeitos sistêmicos. As formas farmacêuticas que podem ser usadas por essa via são óvulos, comprimidos vaginais, pomadas, géis, cremes e líquidos.

Por fim, cita-se também a via intrauterina, que se trata da colocação de um DIU ou SIU que faz a liberação de baixas doses de anticoncepcionais diretamente no órgão-alvo (SILVA, 2006b).

1.2.2 Qualidade e regulação de medicamentos

Com a finalidade de assegurar a estabilidade do fármaco em uma formulação e manter a eficácia do medicamento durante seu prazo de validade, é necessário associar conhecimentos de tecnologia farmacêutica, química, física farmacêutica e microbiologia em todas as etapas desde o desenvolvimento até a pós venda dos medicamentos. Todos os componentes da formulação devem ser compatíveis, incluindo fármacos, excipientes e materiais de embalagem. A formulação deve ser protegida contra a degradação química, contaminação microbiológica e intempéries como calor, luz e umidade. Os fármacos devem ser liberados da forma farmacêutica no momento e em quantidade adequados para proporcionar a ação esperada. O medicamento deve ter sabor, odor, cor e textura adequados para promover a aceitação pelo paciente. Finalmente, os medicamentos devem ser acondicionados de forma que a sua integridade física e química seja preservada, e possuir embalagem e rotulagem de acordo com as exigências legais (ALLEN JÚNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Diante da complexidade de se produzir medicamentos tendo em consideração as mínimas características supracitadas, em 1967, a Organização Mundial da Saúde criou as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Elas são um instrumento regulatório e técnico que garantem que os medicamentos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade estabelecidos previamente. As BPF têm como objetivo o gerenciamento e a minimização dos riscos envolvidos na fabricação de medicamentos, a fim de garantir a qualidade, eficácia e segurança do medicamento (WHO, 2014).

Desde a criação das BPF, várias atualizações desse documento foram produzidas pela OMS, motivadas por desastres envolvendo a utilização de medicamentos com problemas de qualidade ou devido ao surgimento de novas tecnologias (VOGLER et al., 2017).

1.2.2.1 Regulação de medicamentos no Brasil

A Constituição Federal de 1988 estabeleceu o acesso aos serviços de saúde como um direito garantido pelo Estado, sendo este responsável por garantir os direitos do consumidor e promover as boas condições de saúde da população. Para além

disso, determinou-se, como uma das competências do Sistema Único de Saúde (SUS), o controle e fiscalização de produtos e substâncias de interesse para a saúde – aqui incluídos os medicamentos (BRASIL,1988).

A Lei nº 8080 de 19 de setembro de 1990, conhecida como lei orgânica da saúde, também designou como campos de atuação do SUS a formulação da política de medicamentos, o controle e a fiscalização dos produtos, visando reduzir ou eliminar os riscos à saúde da população (BRASIL, 1990). Em 1995, por meio da Portaria nº 16 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, determinou-se a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento de diretrizes para as BPF para a indústria farmacêutica (COUTO et al., 2017).

Em 1999, através da Lei nº 9782 foi definido o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A agência é uma autarquia vinculada ao Ministério da Saúde (MS) com finalidade de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária. Cabe à Anvisa garantir que os medicamentos disponíveis no país sejam seguros, de qualidade e eficácia comprovadas. Para isso, os medicamentos só podem ser comercializados pela indústria farmacêutica após a obtenção de um Certificado de Boas Práticas de Fabricação, emitido pela Anvisa. Além disso, a agência publica as resoluções que devem ser seguidas pelas empresas farmacêuticas que pretendem operar no país, inclusive, obrigando-as a cumprirem as normas de BPF. Assim, com a criação da agência, as ações de fiscalização das BPF tornaram-se mais expressivas (BRASIL, 1999; COUTO et al., 2017).

Em consonância com as BPF de medicamentos previstas por organizações mundialmente reconhecidas, as regulamentações foram constantemente revistas e atualizadas. A Portaria nº 16, de 06 de março de 1995, criada pelo MS, foi revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 134, de 13 de julho de 2001, que também foi revogada pela RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003, e, por sua vez, foi revogada pela RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, em vigência na atualidade (COUTO et al., 2017).

Segundo a RDC nº 17 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, nenhum medicamento pode ser comercializado ou distribuído antes que os responsáveis tenham se certificado de que cada lote de produção tenha sido produzido e controlado de acordo com os requisitos do registro e quaisquer outras

normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos (BRASIL, 2010).

1.2.3 Desvios de qualidade de medicamentos

A RDC nº 17/2010 de BPF de medicamento, conceitua desvio de qualidade como o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo (BRASIL, 2010). A OMS define os produtos farmacêuticos que não atendem a seus padrões de qualidade e especificações, ou ambos, como medicamentos "*substandard*", ou "abaixo do padrão" (WHO, 2018).

O não atendimento aos parâmetros de qualidade pode ser devido a erro não intencional ou negligência, podendo ser expedido do fabricante já com o algum problema ou degradado posteriormente por interação com excipientes inadequados ou exposição à luz, calor, umidade ou outras condições (NEWTON et al., 2009; ATTARAN et al., 2012). Assim, um DQ pode ser resultado de práticas inadequadas de fabricação, controle de qualidade ineficaz, armazenamento incorreto, embalagem inadequada ou uma combinação desses; falhas nos setores envolvidos na cadeia logística de armazenamento, distribuição e transporte após sair do fabricante e outros fatores não detectados pelo fabricante ou pela agência reguladora (BATE, 2012). Pode ser difícil distinguir medicamentos degradados daqueles que deixaram a fábrica com qualidade inferior, mas a distinção é importante, pois as causas e medidas para evitá-los são diferentes (FERNANDEZ et al., 2011).

Alguns autores utilizam uma definição mais ampla correspondente a "medicamentos defeituosos" abrangendo os produtos abaixo do padrão e falsificados, sendo qualquer medicamento com defeito de qualidade, independentemente de o erro ter sido causado por falsificação deliberada ou por erro não intencional durante a fabricação ou demais etapas do processo farmacêutico (MHRA, 2019). A Anvisa recebe notificações de suspeitas de medicamentos falsificado separadamente de suspeitas de produtos com desvios de qualidade (NOTIVISA, 2019a).

Estudos comentam sobre a falta de consenso mundial para diferenciar os medicamentos com problemas de qualidade dos produtos falsificados (CAUDRON et al., 2008; ATTARAN et al., 2012). Devido à essa falha, muitos trabalhos relatam dados sem que seja possível distinguir o real motivo dos problemas (MHRA, 2019) havendo uma escassez de informações para medir a real prevalência de cada um (ALMUZAINI;

CHOONARA; SAMMONS, 2013a). Alguns autores afirmam que nesse universo, os problemas de qualidade são a maioria (CAUDRON et al., 2008; JOHNSTON; HOLT, 2014).

1.2.3.1 Tipos de desvios de qualidade de medicamentos

Os desvios de qualidade de medicamentos podem estar relacionados com alterações organolépticas (mudança de coloração, odor, sabor, turbidez), alterações físico-químicas (precipitação, dificuldade de dissolução, de homogeneização fotossensibilidade, termossensibilidade), presença de sujidades e corpos estranhos, contaminação microbiológica, problemas no material de acondicionamento (vazamento, rachaduras), quebras e divisões, alterações no teor de princípio ativo, conteúdo abaixo do especificado, problemas de identificação ou informações sobre o produto, entre outros (CAON; FEIDEN; dos SANTOS, 2012; VISACRI et al., 2015).

Almuzaini, Sammons, Choonara (2013b) descreveram o padrão de alertas de medicamentos emitidos pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde no Reino Unido de 2001 a 2011. Os problemas foram classificados da seguinte forma:

- Contaminação: contaminações microbianas e problemas relacionados à esterilidade, bem como contaminação química e de partículas (impurezas);
- Defeito de embalagem menor: defeitos em relação à impressão de materiais de embalagem, que envolvam data de validade ausente ou incorreta ou o número de lote de um medicamento, incluindo quaisquer erros nos folhetos informativos dos pacientes ou no resumo das características do produto;
- Defeito de embalagem maior: erros de impressão que envolvam nome, dosagem ou princípio ativo na embalagem ou caixa do medicamento; ou acondicionamento de um medicamento em uma embalagem trocada;
- Defeito de entrega: defeito técnico ou físico, como cápsulas quebradas ou recipientes com vazamento;

- Falha de estabilidade: falha do medicamento em permanecer dentro dos padrões estabelecidos durante o período de validade, por exemplo, baixa dosagem do ingrediente ativo antes da expiração do produto;
- Potência: falha do medicamento em promover o efeito desejado na dosagem indicada;
- Defeito relacionados ao fármaco: os resultados do ativo na formulação são fora do valor especificado;
- Outros defeitos: outros desvios relacionados ao não cumprimento de boas práticas de fabricação.

Essa classificação também foi utilizada pelos mesmos autores em outro estudo realizado no Canadá (ALMUZAINI; SAMMONS; CHOONARA, 2014).

Não há uma classificação oficial para desvios de qualidade de medicamentos reconhecido pela Anvisa e que possa ser utilizado para analisar e discutir a problemática nos medicamentos brasileiros.

1.2.3.2 Dados de desvios de qualidade de medicamentos

Medicamentos com desvio de qualidade são um problema comum em várias partes do mundo e atingem diferentes classes de medicamentos. Estudos sugerem que o problema é mais recorrente em países em desenvolvimento ou com controle sanitário fraco (TAYLOR et al., 2001; CAUDRON et al., 2008; NEWTON et al. 2011; ALMUZAINI; CHOONARA; SAMMONS, 2013a; BATE et al., 2014; KHAN; KHAR, 2015; RENSCHLER et al., 2015; RAVINETTO et al., 2016; GIRALT et al., 2017; WAFULA et al., 2017).

Furnham e Valgeirsson (2007) relatam que o problema da má qualidade de medicamentos é muito sério, está em constante crescimento e é provável que cause muito mais danos com o passar dos anos. Devido à globalização da indústria farmacêutica, medicamentos com problemas de qualidade podem ser espalhados pelo mundo rapidamente (NEWTON; GREEN; FERNÁNDEZ, 2010). No setor farmacêutico, a globalização da produção e distribuição não foi acompanhada de uma harmonização global da supervisão regulatória, o que dificulta o monitoramento da qualidade dos medicamentos em todo o mundo (GIRALT et al., 2017).

Segundo dados do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária da Anvisa, de 2006 a 2014, no Brasil, houve 82782 notificações relativas a

medicamentos, sendo 49,6% relacionadas a desvios de qualidade (NOTIVISA, 2019a). Visacri et al. (2015) estudaram a frequência e o perfil dos relatórios espontâneos de reações adversas ao medicamento (RAM) e de desvios de qualidade de um hospital de ensino da região Sudeste do Brasil. Os desvios de qualidade foram relatados mais frequentemente do que as RAM, representando 60,3% das notificações, sendo as soluções injetáveis (41,4%) as formas farmacêuticas com problemas mais recorrentes. Os DQ mais frequentes foram os relacionados com quebras, divisões e vazamentos, bem como falta de produto e volume abaixo do especificado, ambos representando 20,9% dos desvios. Os desvios de qualidade avaliados por este estudo revelaram problemas técnicos durante a produção, bem como contaminação microbiológica, armazenamento e transporte inadequados dos medicamentos.

Outros estudos com notificações de farmacovigilância de hospitais brasileiros também revelaram alta prevalência dos DQ. Caon, Feiden e Santos (2012) avaliaram os dados de farmacovigilância de um hospital privado da região sul do país, durante o período de abril/2010 a março/2011. Foram processadas 169 notificações, sendo 112 correspondentes a DQ. Dessas, 54,1% estavam relacionadas com problemas de embalagem; 21,1% com alterações físicas como: cor, cristalização, corpo estranho dentro da embalagem; 16,5% com o rótulo; 5,5% com quantidade inferior ao rotulado; 4,6% com a integridade da forma farmacêutica na embalagem e 0,9% com ausência de medicamento na embalagem. Duarte, Batista e Albuquerque (2014) também verificaram que os DQ representavam 61,8% das notificações do período de cinco anos de um hospital oncológico sentinela da região nordeste do Brasil.

Em outros países os DQ também têm sido comumente reportados. Um estudo transversal realizado na China sobre a qualidade de medicamentos antimicrobianos disponíveis em farmácias comunitárias, demonstrou que das 506 amostras analisadas, 15% não cumpriram o padrão da Farmacopeia Chinesa (PAN et al., 2016). Outro estudo conduzido na Ásia (Bangladesh), demonstrou que as cápsulas de miltefosfina que estavam sendo utilizadas para leishmaniose, não continham nenhum ingrediente ativo. O caso foi tratado como um desastre humanitário, pois algumas das pessoas mais pobres do mundo estavam recebendo um medicamento sem qualidade para uma doença fatal. (SENIOR, 2008).

Recentemente, Reis, Berardo e Loureiro (2018) analisaram 338 alertas de recolhimento de medicamentos em Portugal no período de 2005 a 2015. A principal

causa das retiradas de produtos foi divergências no teor de fármaco, seguida de problemas de embalagem. Problemas de embalagem, juntamente com alterações químicas, também foram uma das principais causas de desvio de qualidade (em torno de 30%) destacadas por uma revisão sistemática sobre a qualidade de medicamentos antimaláricos em estudos publicados entre os anos de 1946 a 2013 (TABERNETO et al., 2014).

Almuzaini, Choonara e Sammons (2013a) realizaram uma revisão sistemática de estudos publicados na literatura sobre medicamentos abaixo do padrão de qualidade e falsificados em todo o mundo. Foram encontrados 44 estudos conduzidos em 25 países diferentes, sendo 11 em países de baixa renda e 10 em países de renda média. Os resultados mostraram que há um problema significativo na África e na Ásia, com alta prevalência de antimicrobianos de baixa qualidade. Quase a totalidade dos estudos (93%) demonstraram resultados de amostras com uma quantidade inadequada de ingredientes ativos, ou ausência de ingredientes ativos (47%) e falha de dissolução (33%).

Segundo uma revisão dos recolhimentos de medicamentos e comunicações de risco relatados pela *Health Canada* – agência reguladora do Canadá, no período de 2005 a 2013, foram encontrados 653 medicamentos defeituosos, dos quais 649 eram abaixo do padrão e quatro falsificados. Os dois tipos de defeitos relatados com maior frequência foram estabilidade (205 incidentes) e problemas de contaminação (139 incidentes). A maioria das formulações com problemas de estabilidade, degradaram-se um ano após sua liberação no mercado, resultando em baixas concentrações de ingredientes ativos, impurezas, dissolução e falhas de desintegração. A formulação em comprimidos (251 incidentes) foi a formulação mais frequentemente comprometida. Dos 653 medicamentos do estudo, 89 passaram por recall, sendo a maioria formulações parenterais recolhidas devido à presença de partículas, micro-organismos ou a falta de garantia de esterilidade durante a sua fabricação (ALMUZAINI; SAMMONS; CHOONARA, 2014).

Apesar dos dados disponíveis, a extensão global do problema e o impacto na saúde pública permanece desconhecida. Estimativas precisas da epidemiologia de medicamentos de baixa qualidade são esparsas. Há poucos trabalhos com boa qualidade metodológica: muitos dados são interpretados de forma acrítica, alguns estudos são imprecisos ou não utilizam metodologias adequadas de amostragem, o que impossibilita generalizações sobre a epidemiologia de medicamentos de baixa

qualidade (NEWTON; GREEN; FERNÁNDEZ, 2010; CAON; FEIDEN; dos SANTOS, 2012; ALMUZAINI; CHOONARA; SAMMONS, 2013a; RAVINETTO et al., 2016).

1.2.3.3 Consequências dos desvios de qualidade

O uso de medicamentos com desvios de qualidade pode causar eventos adversos (EA), falha terapêutica, prolongamento da doença, incluindo inclusive mortes (TABERNETO et al., 2014; VISACRI et al., 2015; RAVINETTO, 2016). Pesquisas relatam que é provável que os antibióticos de baixa qualidade sejam um contribuinte para o surgimento de resistências à essas terapias, uma vez que podem ser subdosificados ou mal biodisponíveis, resultando em doses subterapêuticas (RAVINETTO, 2016). Além disso, os DQ aumentam os custos da assistência à saúde e podem ainda resultar em perda da confiança do paciente e do profissional de saúde nos medicamentos ou na assistência à saúde de modo geral (HOEN et al., 2014; TABERNETO et al., 2014). Alguns exemplos de prejuízos causados por esses medicamentos são relatados a seguir:

- Na Venezuela, um paciente desenvolveu malária após tomar comprimidos de primaquina com conteúdo ativo muito abaixo do declarado (NEWTON et al., 2006);
- Uma análise de 2013 reuniu 122.350 mortes de crianças em 39 países africanos relacionadas ao consumo de antimaláricos de baixa qualidade (RENSCHLER et al., 2015);
- No Paquistão, foi relatado a morte de 120 pacientes, devido a uma contaminação cruzada durante o processo de fabricação do medicamento Isotab-20 (contendo mononitrato de isossorbida 20 mg), administrado gratuitamente a pacientes com problemas cardíacos (ARIE, 2012). Relatórios apontam que o fabricante não testou o medicamento durante e após o procedimento de fabricação (CHOUDARY, 2012);
- Em 2012, nos Estados Unidos, 793 pacientes desenvolveram uma infecção fúngica após receber injeções de acetato de metilprednisolona contaminado, fabricado pela *New England Compounding Pharmacy* em Framingham, Massachusetts. Destes, 64 morreram. Os frascos de esteróides injetáveis não foram devidamente esterilizados, sendo

identificados 18 tipos diferentes de fungos nos medicamentos (FDA, 2018);

1.2.4 Outros problemas relacionados ao uso de medicamentos

Além das consequências da utilização de medicamentos com DQ mencionados anteriormente, medicamentos íntegros (sem problemas de qualidade) não estão completamente isentos de adversidades. Vários estudos demonstraram os prejuízos à saúde provocados por problemas relacionados a medicamentos, compreendidos por reações adversas a medicamentos, consideradas não evitáveis e que produzem dano ao paciente, ou erros de medicação, considerados evitáveis e que podem ou não causar danos ao paciente (AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011). As RAM são definidas como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (WHO, 2002b).

Uma pesquisa demonstrou que as RAM foram responsáveis por 6,5% das causas de internação hospitalar de mais de 15 mil pacientes ingleses (PIRMOHAMED et al., 2004). Em uma revisão sistemática sobre atendimentos de emergência, 28% dos casos estavam relacionados ao uso de medicamentos. Destes atendimentos, 70% diziam respeito a situações evitáveis e 24% deles resultaram em internação hospitalar, sendo os problemas mais comuns as reações adversas, a não aderência ao tratamento e a prescrição inadequada de medicamentos (PATEL; ZED, 2002). Outro estudo demonstrou que os eventos adversos relacionados a medicamentos aumentam em 1,88 vezes o risco de mortalidade e que 27% dos eventos relatados são atribuídos à negligência, os quais poderiam ser evitados se houvesse uma maior colaboração entre médicos e farmacêuticos (SWEENEY, 2002).

Os prejuízos à saúde provocados por medicamentos são ainda maiores em grupos mais sensíveis ou vulneráveis. Uma revisão sistemática de estudos observacionais sobre a ocorrência de qualquer tipo de dano ocasionado por medicamento no Brasil revelou que idosos e crianças foram as populações mais afetadas. Os principais fatores de risco para a ocorrência de morbimortalidade relacionada a medicamentos foram idade, presença de comorbidades e uso de mais que cinco medicamentos concomitantemente (SOUZA et al., 2014). Um outro estudo

demonstrou que duas vezes mais idosos são hospitalizados por problemas relacionados ao medicamento comparado com a população em geral, e que 88% dessas internações seriam evitáveis. No grupo de indivíduos mais jovens essa taxa é de 24% (BEIJER; BLAEY, 2002).

1.2.5 Farmacovigilância

A OMS define farmacovigilância como a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer PRM (WHO, 2002). Os objetivos da farmacovigilância são melhorar o atendimento e a segurança do paciente em relação ao uso de medicamentos, promover um maior controle não só das reações adversas que ocorrem após o uso dos medicamentos, mas também de desvios de qualidade, erros de medicação, uso sem prescrição e interações medicamentosas. Ademais, a farmacovigilância deve apoiar programas de saúde pública, fornecendo informações confiáveis para a avaliação efetiva do perfil risco-benefício dos medicamentos (CAPUCHO, 2011; WHO, 2002).

Nenhum medicamento é isento de riscos. Todos têm efeitos colaterais que necessitam ser balanceados versus os potenciais benefícios. Os serviços de farmacovigilância, recebem notificações, ou seja, relatos de efeitos adversos a medicamentos ou produtos com problemas ou irregularidades, feitas pelos diferentes usuários destes produtos que possuem o papel de analisar essas notificações e disparar ações com o intuito de prevenir, eliminar ou, pelo menos, minimizar riscos de danos à saúde dos pacientes e dos profissionais (CARDOSO; AMORIM, 2013). A partir das informações obtidas das notificações podem ser desencadeadas atividades como: publicação de comunicados de risco, notas técnicas e alertas, ações de campo, alterações de bula e de instruções de uso, cancelamento de registro, dentre outras (ENAP, 2017). Assim, a farmacovigilância é vista como mais do que uma atividade reguladora, sendo também uma parte importante no desenvolvimento de políticas de saúde pública, diretamente relacionada à prevenção de danos à saúde (WHO, 2002; OPAS, 2005).

1.2.5.1 Histórico da farmacovigilância

Nos anos anteriores à década de 60, acreditava-se que os ensaios em animais eram suficientes para atestar a qualidade e a segurança dos medicamentos (MASTROIANNI; VARALLO, 2013). Em 1960, milhares de crianças nasceram com deformações dos membros superiores e inferiores (focomelia), como resultado da exposição, ainda no útero, ao medicamento Talidomida, utilizado por mulheres no início da gravidez para o combate às náuseas e vômitos matutinos. Essa tragédia, que fez com que a Talidomida fosse retirada do mercado em um grande número de países, desencadeou um esforço global dos profissionais de saúde e autoridades sanitárias para a necessidade de monitorar os efeitos provocados pelo uso dos medicamentos comercializados, além da disseminação rápida das informações obtidas. Surgiram assim, os primeiros esforços para abordar questões de segurança de medicamentos (OMS, 2004a; ANVISA, 2012).

Em 1968, foi implantado pela OMS um projeto de pesquisa piloto para monitorização de medicamentos, composto por dez países (Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e EUA), com o propósito de desenvolver um sistema aplicável na esfera internacional para identificar previamente as RAM (WHO, 1972; OMS, 2004a). O projeto estendeu seu âmbito e tornou-se permanente, compondo o programa internacional de monitorização de medicamentos da OMS, coordenado pelo *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), em Uppsala, Suécia. Assim, a UMC e OMS promovem a farmacovigilância a nível mundial até o presente momento (OPAS, 2005; WHO, 2017).

Desde o começo do programa em 1968, muitos países desenvolveram centros de notificação. Aos poucos, a ideia de que centros de farmacovigilância eram restritos aos países desenvolvidos foi substituída pela consciência de que um sistema de monitoramento de medicamentos é necessário à saúde pública e é uma forma custo-eficiente para promover o uso racional e seguro de medicamentos e minimizar danos e tragédias em potencial (MENDES et al., 2008). Atualmente, 127 países são membros do Programa da OMS para a Monitorização Internacional de Medicamentos e 29 países são associados, em estágio de preparo de seus sistemas de farmacovigilância para a adesão plena (UMC, 2017).

1.2.5.2 Vigilância de medicamentos no Brasil

A primeira legislação sanitária de medicamentos do Brasil foi a Lei Federal nº 6360, criada em 23 de setembro de 1976 que vigora até hoje. No seu Artigo 79, a Lei estabelece a transmissão de informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos à autoridade sanitária competente (BRASIL, 1976).

Em 1990, foi criada a Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobravime), incentivando estudos sobre a vigilância de medicamentos e insumos farmacêuticos (ANVISA, 2017b). Em abril de 1995, na Argentina, ocorreu a primeira reunião para a elaboração de estratégias de implementação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina, com o apoio da OMS e da Organização Panamericana de Saúde e presença de representantes de toda América Latina. Em decorrência dessa reunião, foi nomeada uma comissão de técnicos com a finalidade de propor um Sistema Nacional de Farmacovigilância, com um centro coordenador ligado a então Secretaria de Vigilância Sanitária, MS e centros regionais (ARRAIS, 1996).

Ainda em 1990, com a publicação da Lei nº 8080 de 19 de setembro de 1990, ficou estabelecido como campos de atuação do SUS a vigilância sanitária, a formulação da política de medicamentos, o controle e a fiscalização de serviços, produtos e substâncias de interesse para a saúde, além de outras ações (BRASIL, 1990).

Importantes referenciais para a farmacovigilância no Brasil que viabilizaram a implantação do programa no país foram a Portaria nº 3916 de 30 de outubro de 1998 e a Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999. A Portaria nº 3916/1998 aprovou a Política Nacional de Medicamentos (PNM), incluindo ações de farmacovigilância para assegurar a promoção do uso racional de medicamentos. A Lei nº 9782/1999 já citada nessa revisão, definiu o SNVS e a criação da Anvisa (BRASIL, 2009a).

A PNM tem como propósito garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Considerando o âmbito da qualidade dos medicamentos, a PNM instituiu o estímulo à produção de medicamentos e a sua regulamentação sanitária. A criação da Anvisa foi um marco do início das atividades da PNM. Quanto à regulamentação sanitária de medicamentos, a Portaria nº 3916/1998 definiu que questões relativas ao registro de medicamentos e à autorização para o funcionamento

de empresas e estabelecimentos, bem como as restrições e eliminações de produtos que venham a revelarem-se inadequados ao uso, na conformidade das informações decorrentes da farmacovigilância são papéis indelegáveis do gestor federal. Demais ações de vigilância sanitária devem ser descentralizadas com responsabilidade executiva direta de estados e municípios. Para o aprimoramento das ações de vigilância sanitária foi consolidado um sistema de informação, que entre outros dados, compreende as informações de vigilância de medicamentos (BRASIL, 1998a).

Ainda através da Portaria nº 802, de 8 de outubro de 1998 foi instituído o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos, abrangendo as etapas de produção, distribuição, transporte e dispensação. As empresas atuantes em cada uma destas etapas são solidariamente responsáveis pela qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos. Esse sistema é operacionalizado pelas Vigilâncias Sanitárias Federal, Estaduais e Municipais (BRASIL, 1998b).

Em 2001, o Brasil se tornou o 62º país-membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS (UMC, 2017). No mesmo ano, através da Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001, foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Anvisa. Hoje, o CNMM implementa e coordena as ações de farmacovigilância no Brasil (ANVISA, 2012; ANVISA 2017b).

Com relação à notificação de DQ, a RDC nº 186, de 27 de julho de 2004, determina que farmácias de manipulação, indústrias farmacêuticas, laboratórios farmacêuticos oficiais, empresas importadoras, distribuidoras e fracionadoras de drogas ou insumos farmacêuticos, devem notificar à Anvisa, drogas ou insumos farmacêuticos com DQ comprovado. O não cumprimento dessas medidas configura infração sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977 (BRASIL, 2004). A RDC n° 55 de 17 de maio de 2005, estabelece os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade de empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), comunicar às autoridades sanitárias e aos consumidores casos de DQ que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como implementar ações de recolhimento dos medicamentos. Assim como citado pela Portaria nº 802/1998, não somente as empresas titulares do registro dos medicamentos, mas também todos os envolvidos da produção até o consumo, são solidariamente responsáveis pela manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos

produtos até o consumidor final, a fim de evitar riscos e efeitos adversos à saúde (BRASIL, 2005).

Em 2009, foi publicado pela Anvisa a RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009, que estabelece que os detentores de registro de medicamentos devem desenvolver ações de farmacovigilância, incluindo detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros PRM. Entre os eventos adversos citados por esta RDC, incluem aqueles causados por DQ de medicamentos. As normas declaram que deve existir um responsável pela área, uma estrutura organizacional e procedimentos mínimos que contemplem todas as ações desenvolvidas pela farmacovigilância da empresa. As notificações devem ser encaminhadas para o sistema de informação eletrônico do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Os detentores de registro de medicamentos devem incluir todas as notificações recebidas no Relatório Periódico de Farmacovigilância, inclusive os eventos adversos não graves (BRASIL, 2009a).

Ainda em 2009, a Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009 instituiu o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (VIGIPOS), no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do SUS. O VIGIPOS serve para o monitoramento, análise e investigação dos eventos adversos e queixas técnicas relacionados aos serviços e produtos sob vigilância sanitária na fase de pós-comercialização/pós-uso. Esta criação foi baseada na necessidade de promover a identificação precoce de problemas relacionados com os serviços e produtos sob vigilância sanitária, comercializados ou não, a fim de eliminar ou minimizar os riscos decorrentes do uso destes, tendo em vista as disposições da Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 e a responsabilidade da União na gestão do SUS em proceder à investigação em situação de risco sanitário, nos termos da Portaria nº 399, de 22 de fevereiro de 2006 – Pacto pela Saúde (BRASIL, 2009b).

São considerados produtos e serviços sob vigilância sanitária os dispostos nos §§ 1º e 2º do art. 8º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. O inciso I refere-se ao objeto deste estudo: medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias (BRASIL, 1999). A gestão do VIGIPOS é compartilhada entre o MS, a Anvisa, as Secretarias Estaduais de Saúde e as Secretarias Municipais de Saúde (BRASIL, 2009b).

1.2.5.3 Sistema nacional de notificações para a vigilância sanitária

Nos sistemas de vigilância, o registro e coleta de informações é essencial para o acompanhamento de agravos ou de riscos à saúde. Como estratégias para consolidar as ações de farmacovigilância, a Anvisa reúne informações de vigilância sanitária através de uma base de dados denominada de Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa). O Notivisa está previsto pela Portaria n° 1.660, de 22 de Julho de 2009, Portaria n° 529, de 1 de Abril de 2013, do Ministério da Saúde e RDC n° 36, de 25 de Julho de 2013, da Anvisa (NOTIVISA, 2019a). Trata-se de um sistema informatizado nacional na plataforma *web*, que entrou em funcionamento em 2006, desenvolvido para receber as notificações de incidentes, eventos adversos e queixas técnicas (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária. O sistema tem o propósito de fortalecer a vigilância pós uso dos produtos sujeitos a vigilância sendo conhecido como VIGIPOS.

A Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013, que instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente, no inciso III do Art. 4º, define incidente como um evento ou circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário ao paciente. O inciso IV, do mesmo artigo, conceitua evento adverso como um incidente que resulta em dano ao paciente (BRASIL, 2013). Já a QT trata-se de um problema observado no produto que ainda não causou nenhum dano à saúde do paciente, podendo ser um afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro (NOTIVISA, 2019a).

Nas notificações de eventos adversos ao Notivisa, podem ser relatados RAM, inefetividade terapêutica de algum medicamento, erros de medicação que causaram ou não dano à saúde do paciente (por exemplo, troca de medicamentos no momento da administração), incidentes durante procedimento cirúrgico, queda do paciente, úlcera por pressão (feridas na pele provocadas pelo tempo prolongado sentado ou deitado), evento adverso decorrente do uso de artigo médico-hospitalar ou equipamento médico-hospitalar, reação transfusional, evento adverso decorrente do uso de um produto cosmético ou evento adverso decorrente do uso de um produto saneante.

Com relação às queixas técnicas, é possível notificar suspeitas de desvio de qualidade, produto sem registro, produto falsificado, empresa sem autorização de

funcionamento (AFE), relativo tanto medicamentos como cosméticos, saneantes, artigo ou equipamento médico-hospitalar (NOTIVISA, 2019a).

1.2.5.3.1 Notificantes

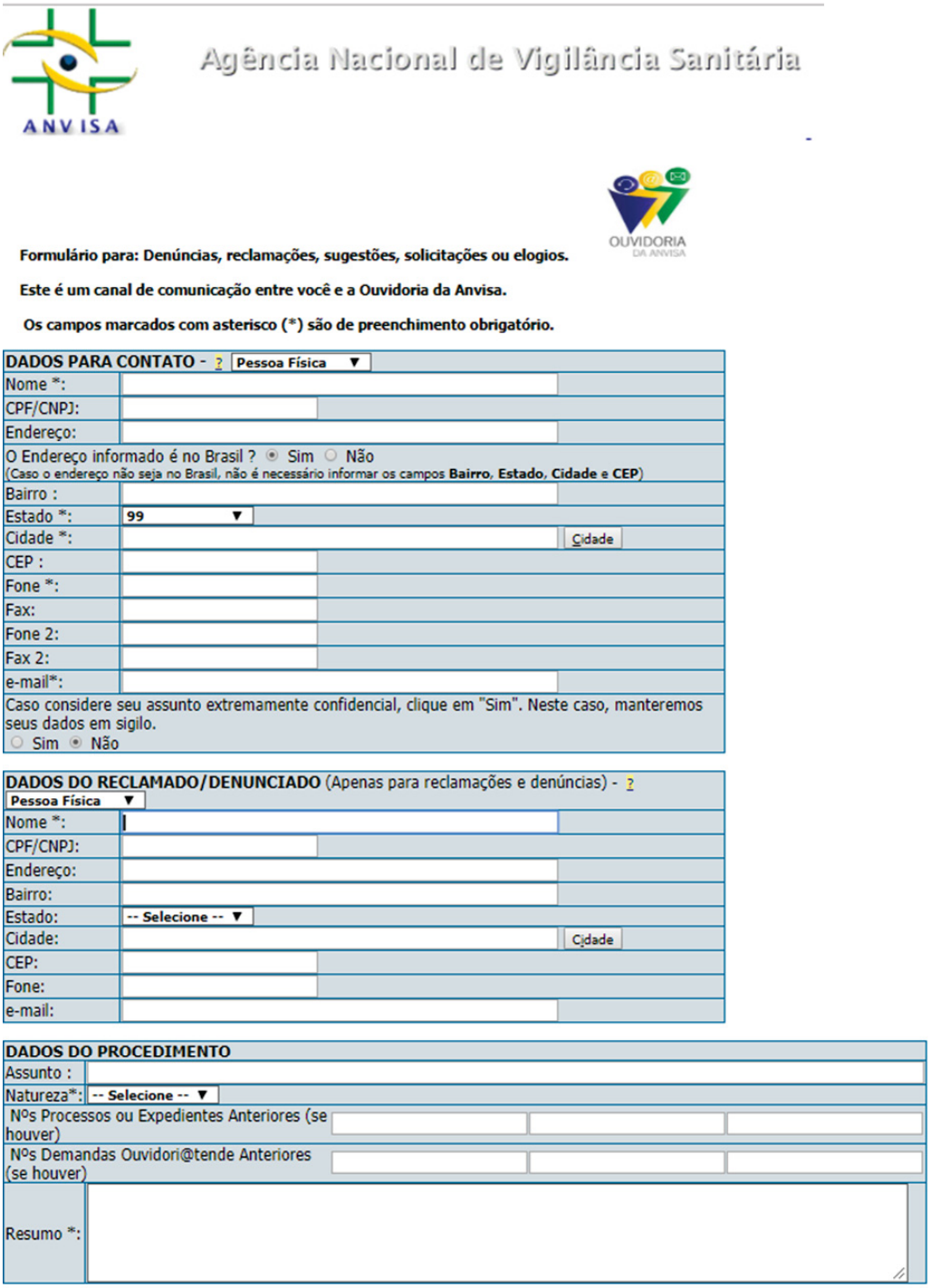
O Notivisa é acessado através do endereço eletrônico: https://portal.anvisa.gov.br/notivisa.

Qualquer tipo de notificação, seja de evento adverso ou queixa técnica, pode ser feita no sistema do Notivisa tanto por profissionais de serviços de saúde vinculados a alguma instituição ou empresa quanto por profissionais liberais (através do acesso ao ambiente de notificação “Profissionais de saúde, serviços e empresas”) ou ainda pela população em geral (através do acesso ao ambiente de notificação “Cidadão”). Para os profissionais de saúde e instituições é necessário a realização de um cadastro prévio. Para o cidadão, não é necessário realizar cadastro (NOTIVISA, 2019a).

1.2.5.3.2 Notificação de queixas técnicas pelo cidadão

O acesso pelo *link* "Cidadão", presente no endereço eletrônico do Notivisa, possibilita realizar a notificação de "Queixa técnica de medicamentos, cosméticos e saneantes”, cujo formulário está demonstrado na FIGURA 1.

FIGURA 1 – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE QUEIXA TÉCNICA AO NOTIVISA POR CIDADÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ANVISA

OUVIDORIA DA ANVISA

Formulário para: Denúncias, reclamações, sugestões, solicitações ou elogios.

Este é um canal de comunicação entre você e a Ouvidoria da Anvisa.

Os campos marcados com asterisco (*) são de preenchimento obrigatório.

DADOS PARA CONTATO - ? Pessoa Física	
Nome *:	
CPF/CNPJ:	
Endereço:	
O Endereço informado é no Brasil ? Sim Não (Caso o endereço não seja no Brasil, não é necessário informar os campos **Bairro, Estado, Cidade e CEP**)	
Bairro :	
Estado *:	99
Cidade *:	Cidade
CEP :	
Fone *:	
Fax:	
Fone 2:	
Fax 2:	
e-mail*:	
Caso considere seu assunto extremamente confidencial, clique em "Sim". Neste caso, manteremos seus dados em sigilo. Sim Não	

DADOS DO RECLAMADO/DENUNCIADO (Apenas para reclamações e denúncias) - ? Pessoa Física	
Nome *:	
CPF/CNPJ:	
Endereço:	
Bairro:	
Estado:	-- Selecione --
Cidade:	Cidade
CEP:	
Fone:	
e-mail:	

DADOS DO PROCEDIMENTO			
Assunto :			
Natureza*:	-- Selecione --		
Nºs Processos ou Expedientes Anteriores (se houver)			
Nºs Demandas Ouvidori@tende Anteriores (se houver)			
Resumo *:			

FONTE: NOTIVISA (2018a).

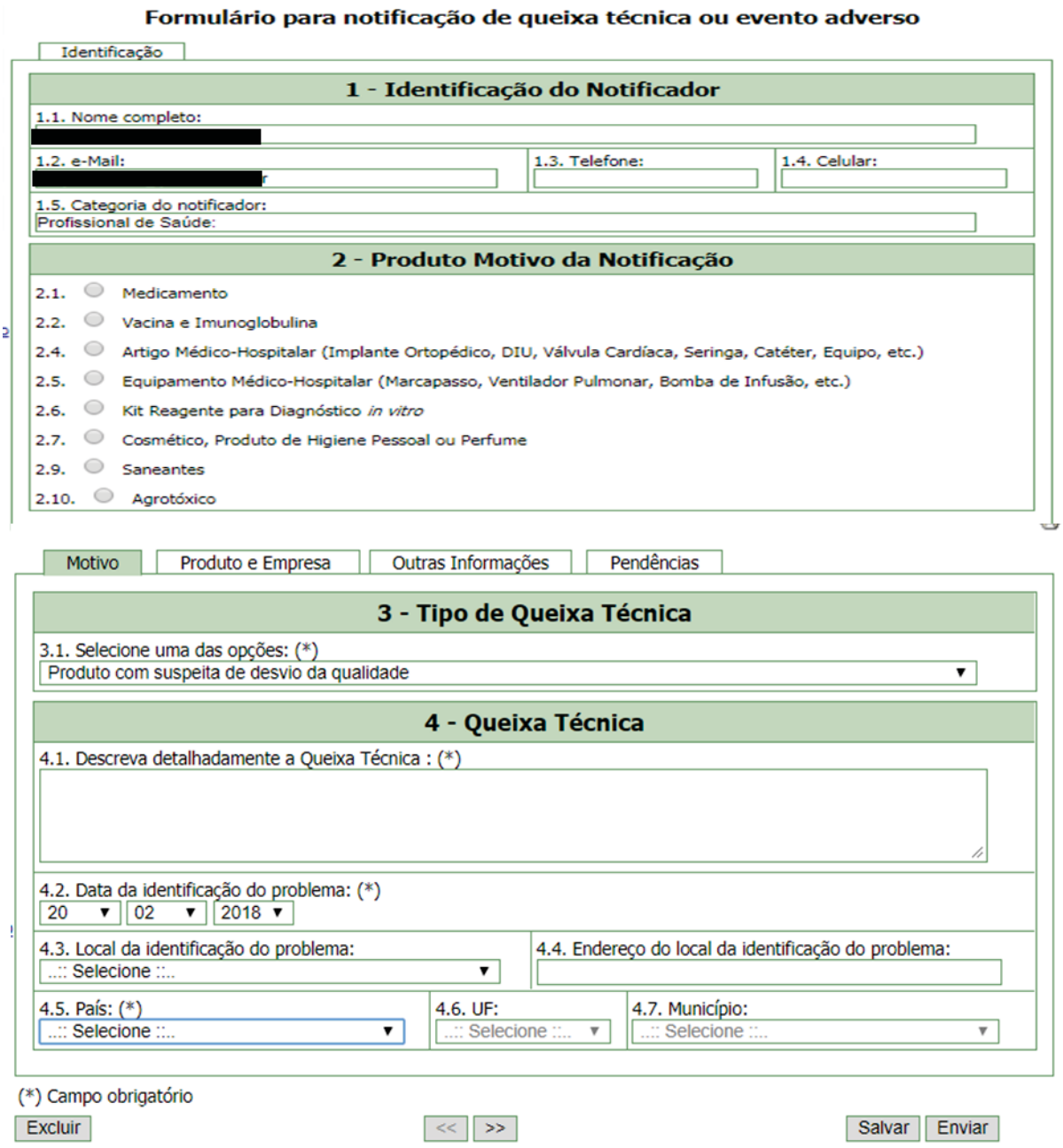
Nesse formulário, o cidadão precisa preencher dados de identificação (campos obrigatórios): nome, estado, cidade, telefone e e-mail. É possível considerar o assunto a ser notificado como extremamente confidencial, nesse caso, os dados do notificador são mantidos em sigilo. Em seguida, o cidadão deve incluir ao menos o

nome do reclamado e um resumo, em campo aberto, do problema que está sendo notificado.

1.2.5.3.3 Notificação de queixas técnicas por profissionais de saúde ou instituições

A partir do *login* no sistema do Notivisa e acessando o domínio “Notificar”, o notificante insere os seus dados em “1 - Identificação do Notificador”. No bloco 2, selecionando a opção “Medicamento”, o sistema questiona se houve ou não dano à saúde. Respondendo “Não”, a opção para notificação automaticamente selecionada é de “Queixa Técnica”. O Bloco 3 “Tipo de Queixa Técnica”, contém as opções para a caracterização da queixa técnica a ser notificada, sendo uma das opções “Produto com suspeita de Desvio de Qualidade”. O Bloco 4 “Queixa Técnica” contém os campos para preenchimento de dados de identificação e descrição da QT: (descrição, data de identificação do problema, país, estado e município) cujos campos são de preenchimento obrigatório, além do campo “local de identificação do problema” sendo possível escolher entre “Estabelecimento de saúde”, “Residência”, “Não informado” ou “Outro”, conforme FIGURA 2.

FIGURA 2 – PASSO A PASSO PARA NOTIFICAÇÃO DE DESVIO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTO POR PROFISSIONAL DE SAÚDE OU INSTITUIÇÃO

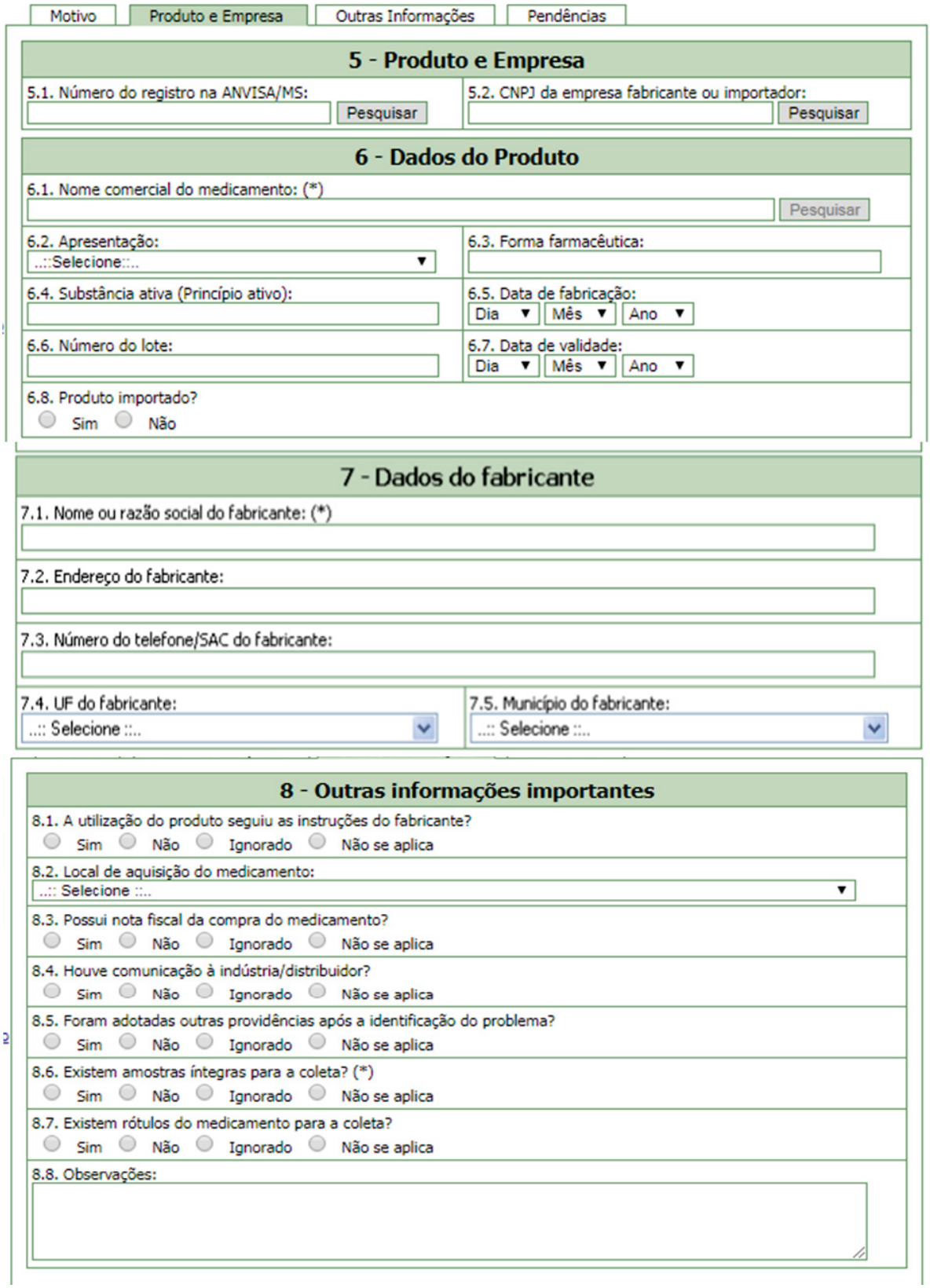


FONTE: NOTIVISA (2018b).

Os blocos seguintes (FIGURA 3) contém os campos para preenchimento do número do registro do produto na Anvisa/MS e do CNPJ da empresa fabricante ou importadora. Para facilitar o preenchimento de dados desta aba, opcionalmente, o notificador poderá realizar pesquisa no banco de dados da Anvisa. Dependendo da pesquisa realizada, os campos do Bloco 5 – Produto e Empresa, Bloco 6 - Dados do

produto e Bloco 7 – Dados do Fabricante ou Importador poderão ser preenchidos automaticamente. Também é possível pesquisar pelo nome comercial do medicamento no Bloco 6, permitindo o preenchimento automático do nome, apresentação, forma farmacêutico e substância ativa, ou de forma manual conforme o notificante prefira. Neste campo, somente “Nome comercial do medicamento” é de preenchimento obrigatório. No bloco 7 solicitam-se informações do fabricante, sendo obrigatório informar o nome ou razão do fabricante. O bloco 8 contempla informações adicionais. No campo “Local de aquisição do medicamento” são permitidas as respostas: Distribuidora/ Drogaria/ Farmácias/ Importadora/ Indústria/ Internet/ Mercado/ Representante/ Televenda/ Estabelecimento de saúde pública/ Estabelecimento de saúde privada/ Outro (NOTIVISA, 2019b).

FIGURA 3 – CONTINUAÇÃO DO PASSO A PASSO PARA NOTIFICAÇÃO DE DESVIO DE QUALIDADE DE MEDICAMENTO POR PROFISSIONAL DE SAÚDE OU INSTITUIÇÃO



FONTE: NOTIVISA (2018b).

1.2.6 Papel do farmacêutico nas atividades de farmacovigilância em farmácias e drogarias

1.2.6.1 Breve histórico da profissão farmacêutica

Até o século XIX, o farmacêutico, então chamado de boticário, era reconhecido pela sociedade como o profissional referência em relação ao medicamento, atuando no armazenamento, distribuição, dispensação e principalmente na manipulação de, praticamente, todo o arsenal de medicamentos disponíveis (GOUVEIA, 1999). Com o desenvolvimento e a mecanização da indústria farmacêutica, a padronização de formulações para a produção de medicamentos em grande escala e a descoberta de novos fármacos de alta eficácia, o farmacêutico passou a perder espaço na pesquisa e manipulação de medicamentos, até então sua principal atividade (FREITAS et al., 2002).

A Lei nº 5.991 que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos e correlatos publicada em 1973 e ainda em vigor, com caráter mercantilista, contribuiu para descaracterizar o farmacêutico de seu papel assistencial (BRASIL, 1973). Na formação acadêmica no Brasil, optou-se pelas habilitações farmacêuticas com uma formação essencialmente tecnicista na área de medicamentos, análises clínicas ou alimentos. Tal formação, apesar de ampliar o âmbito de atividades profissionais do farmacêutico, o fez perder seu eixo de atuação: as questões relacionadas ao uso dos medicamentos. Em paralelo, diante dessa mudança tecnológica, o farmacêutico na farmácia passou a ser visto como "dispensável", uma vez que o medicamento vinha pronto da indústria e bastava entregá-lo ao usuário mediante receita dos prescritores. Tal situação fez a farmácia se afastar de um estabelecimento de atendimento primário à saúde e se aproximar de um estabelecimento comercial (FREITAS et al., 2002). O farmacêutico em um local voltado ao lucro, se viu sem autonomia para o desempenho de suas atividades, assim fugindo para atividades afins e se distanciando do seu papel de agente de saúde (VIEIRA, 2007).

Em 1998, um grupo de farmacêuticos realizou o Primeiro Consenso de Granada, na Espanha, com a finalidade de estabelecer critérios de interpretação dos PRM. No Segundo Consenso, em 2002, os PRM foram definidos, como "falhas da farmacoterapia, que prejudicam o alcance dos objetivos terapêuticos ou que causem

efeitos indesejados" (SANTOS et al., 2004). A fim de reduzir a ocorrência dos PRM, um novo perfil do farmacêutico como profissional de saúde foi exigido, fazendo expandir suas atividades clínicas. Assim, o farmacêutico contemporâneo deve atuar no cuidado direto ao paciente, promovendo o uso racional de medicamentos e de outras tecnologias em saúde, conforme as necessidades da população. Essa é a filosofia da atenção farmacêutica que se expande a todos os níveis de atenção à saúde, seja em hospitais, ambulatórios, unidades de atenção primária à saúde, farmácias e domicílios de pacientes (CFF, 2013).

Assim, nos últimos anos, a profissão farmacêutica enfrenta mudanças no sentido de desempenhar um papel maior na promoção da saúde e na prevenção de doenças. As tarefas tradicionais de dispensação de medicamentos e fornecimento de educação básica por farmacêuticos evoluíram para o envolvimento ativo em atendimento direto ao paciente e cuidados colaborativos de equipes de saúde interprofissionais (LEE et al., 2015; DALTON; BYRNE, 2017).

1.2.6.2 Farmácias e drogarias como estabelecimentos de saúde

Segundo o artigo 3º da Lei nº 13.021 de 8 de agosto de 2014, que dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas, o local no qual se realiza a dispensação de medicamentos industrializados, além da prestação de assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sanitária individual e coletiva, é denominado de Farmácia (BRASIL, 2014). A resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 357/2001 inclui o termo "Drogaria" para o estabelecimento de dispensação e comércio de medicamentos em suas embalagens originais (CFF, 2001).

A diferença entre os dois estabelecimentos, é que na Farmácia é possível também manipular e dispensar medicamentos magistrais e farmacopeicos, enquanto na Drogaria apenas faz-se a dispensação de medicamentos industrializados (BRASIL, 2014; CFF, 2001).

1.2.6.3 Atividades do farmacêutico em farmácias e drogarias

As atribuições do farmacêutico em farmácias e drogarias (também chamados de farmacêuticos comunitários) são estabelecidas pelo Conselho Federal de Farmácia

e pelos Conselhos Regionais. A Resolução nº 357/2001 do CFF dispõe que o farmacêutico, quando no exercício em drogarias, deve promover ações de informação e educação sanitária (CFF, 2001).

As resoluções CFF nº 499/2008 e CFF nº 505/2009 estabelecem os serviços farmacêuticos que podem ser prestados. Dentre esses serviços, citam-se a elaboração do perfil farmacoterapêutico (registro cronológico das informações relacionadas à utilização de medicamentos), avaliação e acompanhamento dos usuários de medicamento de modo a garantir o uso racional dos medicamentos (CFF, 2008; CFF, 2009). O perfil farmacoterapêutico elaborado pelo farmacêutico permite identificar, prevenir e solucionar problemas relacionados com a terapêutica farmacológica – também chamado de PRM. Tais problemas podem incluir a ausência de resposta terapêutica, presença de reação adversa a medicamento e não adesão ao tratamento (CFF, 2008).

A RDC da Anvisa nº 44/2009 que dispõe sobre as Boas Práticas Farmacêuticas em farmácias e drogarias, prevê o dever do farmacêutico na contribuição para a farmacovigilância, notificando a ocorrência ou suspeita de evento adverso ou queixa técnica de medicamentos e demais produtos comercializados nas farmácias às autoridades sanitárias. O farmacêutico deve ainda, ao receber os medicamentos na farmácia e antes de entregá-los aos pacientes, inspecionar a qualidade, estado de conservação, prazo de validade, autenticidade e origem do produto, a fim de evitar a exposição dos usuários a produtos falsificados, corrompidos, adulterados, alterados ou impróprios para o uso. Havendo qualquer suspeita de irregularidade ou alterações no medicamento, o farmacêutico deve notificar à autoridade sanitária competente, informando os dados de identificação do produto, de forma a permitir as ações sanitárias pertinentes (BRASIL, 2009c).

Além de informar aos órgãos de vigilância sanitária, a resolução do CFF nº 357/2001 orienta o profissional a informar a ocorrência de reações adversas, interações medicamentosas e quaisquer desvios de qualidade de medicamentos e produtos dispensados no estabelecimento também ao Conselho Regional de Farmácia (CFF, 2001).

Relacionada à farmacovigilância, a Lei nº 13.021 de 2014 também dispõe das necessidades do farmacêutico notificar os profissionais de saúde, órgãos sanitários competentes, laboratório industrial, a respeito de todos os efeitos colaterais, reações adversas, intoxicações por medicamentos e farmacodependência observados e

registrados na prática profissional. O farmacêutico deve ainda estabelecer protocolos de vigilância farmacológica de produtos, visando a assegurar o seu uso racionalizado, a sua segurança e a sua eficácia terapêutica (BRASIL, 2014).

O uso de medicamentos exige cuidados e cautela. Os farmacêuticos estão em uma posição única e crítica na gestão do consumo de medicamentos (LEE et al., 2015). Estudo demonstra que os pacientes possuem a prática de relatar RAM aos farmacêuticos em farmácias e drogarias. Segundo questionários aplicados por Said e Hussain (2017) os farmacêuticos comunitários disseram receber uma alta frequência semanal de relatos de RAM (SAID; HUSSAIN, 2017). Para as tomadas de ação adequadas diante dos relatos recebidos, os farmacêuticos comunitários precisam estar instruídos e aptos a exercer atividades de farmacovigilância.

REFERÊNCIAS

ABDULRAZZAQ, H.A. et al. Adverse drug reactions of statin based on patients' self reports. **J Pharm Res.**, v. 5, n. 2, p. 864–868, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Cartilha: "O que devemos saber sobre medicamentos". Brasília, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Boletim de Farmacovigilância**. Ano I, n. 1, jul./set. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Contextualizando sobre medicamentos**. Disponível em: <https://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-01/medicamentos.pdf>. Acesso em: 17/07/2017a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **O que é farmacovigilância?.** Disponível em:<https://portal.anvisa.gov.br/o-que-e-farmacovigilancia->. Acesso em: 21/06/2017b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Anuário estatístico do mercado farmacêutico.** Brasília, 2017c.

AIZENSTEIN, M. L. **Fundamentos para o uso racional de medicamentos.** São Paulo: Artes Médicas; 2010.

AIZENSTEIN, M. L.; TOMASSI, M. H. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 32, n. 2, p. 169-173, 2011.

ALLEN JÚNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ALMUZAINI, T.; CHOONARA, I.; SAMMONS, H. Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. **BMJ Open**, v. 3, n. 8, p. e002923, 2013a.

ALMUZAINI, T.; SAMMONS, H.; CHOONARA, I. Substandard and falsified medicines in the UK: a retrospective review of drug alerts (2001–2011). **BMJ Open**, v. 3, p. e002924, 2013b.

ALMUZAINI, T.; SAMMONS, H.; CHOONARA, I.Quality of medicines in Canada: a retrospective review of risk communication documents (2005–2013). **BMJ Open**. v. 4, p. e006088, 2014.

ARIE, S. Contaminated drugs are held responsible for 120 deaths in Pakistan. **BMJ** , v. 344, p. e951, 2012.

ARRAIS, P.S.D. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil! Saúde em Debate. Londrina, no. 49/50, p. 80-82, 1996.

ATTARAN, A. et al. How to achieve international action on falsified and substandard medicines. **BMJ**, n. 345, p. 7381. 2012.

BATE, R. Phake: The Deadly World of Falsified and Substandard Medicines. Washington, DC: AEI Press; 2012.

BATE, R. et al. Poor quality drugs and global trade: a pilot study. **American Journal of Health Economics**, v. 2, n. 3, p. 373-398, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei n. 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 dez. 1973.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei n. 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 23 set. 1976.

BRASIL. Constituição (1988). Constituição: República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei n. 8080, 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. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 set. 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF. 30 out. 1998a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 802, de 08 de outubro de 1998. Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF. 08 out. 1998b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF. 26 jan.1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 186, de 27 de julho de 2004. Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 27 jul. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 55, de 17 de março de 2005. Regulamento técnico, comunicação em saúde, empresas de medicamentos, titular de registro, recolhimento de medicamentos, cancelamento de registro. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 mar. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 4 fev. de 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. **Ministério da Saúde**, Brasília, DF. 24 jul. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 44, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do

funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 ago. de 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 abril de 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Ministério da Saúde**, Brasília, DF. 01 abr. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei n. 13.021, de 08 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF. 08 ago.2014.

BONAL, J. Los limites del rol del farmacéutico: hasta dónde debemos ir? **Pharm. Care Esp.**, v.2, p. 230-232, 2001.

CAON, S.; FEIDEN, I. R.; SANTOS, M. A. D. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v. 3, n. 1, p. 23-26, 2012.

CAPUCHO, H.C.; CARVALHO, F.D.; CASSIANI, S.H.B. Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. São Paulo: Yendis, 2011.

CARDOSO, M. A.; AMORIM, M. A. L. A farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 4, n. 2, 2013.

CAUDRON, J. M. et al. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. **Tropical Medicine and International Health,** v. 13, n. 8 p. 1062–1072, 2008.

CHOUDARY A. Police body recommends action against 17 people. Dawn (Pakistan). 2012. Disponível em: <https://www.dawn.com/news/695377/police-body-recommends-action-against-17-people>. Acesso em: 20/12/2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução n. 357, de 20 de BRIL de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. 2001.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução n. 499, de 17 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a prestação de serviços farmacêuticos, em farmácias e drogarias, e dá outras providências. 2008.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução n. 505, de 23 de junho de 2009. Revoga os artigos 2º e 34 e dá nova redação aos artigos 1º, 10, 11, parágrafo único, bem como ao Capítulo III e aos Anexos I e II da Resolução nº 499/08 do Conselho Federal de Farmácia. 2009.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. 2013.

COUTO, M. V. L. do et al. A pré-qualificação de medicamentos: análise comparativa entre OMS e Anvisa. **Vigil. sanit. debate**, v. 5, n. 2, p. 24-33, 2017.

DALTON, K.; BYRNE, S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. Integrated Pharmacy Research and Practice, v. 6, p. 37-46, 2017.

DAVIES, E. More US citizens die from meningitis as scope of inquiry widens. **BMJ**, v. 345, p. 7095. 2012.

DUARTE, M. L; BATISTA, L. M; ALBUQUERQUE, P. M. S. Notificações de farmacovigilância em um hospital oncológico sentinela da Paraíba. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo,** v.5 n.1, 2014.

ESCOLA NACIONAL DE ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA (ENAP). **Risco sanitário, controle e monitoramento em vigilância sanitária.** 2017.

FERNANDEZ, F. M. et al. Poor quality drugs: grand challenges in high throughput detection, countrywide sampling, and forensics in developing countries. **Analyst,** v. 136, n. 15, p. 3073–3082, 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **January 31, 2018: New England Compounding Center Pharmacist Sentenced for Role in Nationwide Fungal Meningitis Outbreak.** Disponível em:

<https://www.fda.gov/ICECI/CriminalInvestigations/ucm594800.htm >. Acesso em: 19/12/2018.

FREITAS, O. et al. O farmacêutico e a farmácia: Uma análise retrospectiva e prospectiva. **Infarma**, v.14, n. 1/2, 2002.

FURNHAM, A.; VALGEIRSSON, H. The effect of life values and materialism on buying counterfeit products. **J Socio Econ**, v. 36, p. 677-85, 2007.

GIRALT, A. N. et al. Quality assurance of medicines supplied to low-income and middle-income countries: poor products in shiny boxes? **BMJ Global Health,** v. 2, e000172, 2017.

GODMAN, B. et al. Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? **Expert Rev Clin Pharmacol**, v. 8, n. 1, p.77-94, 2015.

GOUVEIA, W. A. Harvey, A. K. Whitney Lecture. At center stage: pharmacy in the next century. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 56, p. 1613-1618, 1999.

HOEN, E. F. et al., A quiet revolution in global public health: The World Health Organization's Prequalification of Medicines Programme. **Jornal Public Health Policy**, v. 35, n. 2, p. 137-6, 2014.

JOHNSTON, A; HOLT, D. W. Substandard drugs: a potential crisis for public health. **Br J Clin Pharmacol**, v.78, n. 2, p. 218–243, 2014.

JUNIOR, D.M.P. et al. A definição de medicamentos prioritários para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos. Caderno Saúde Pública, v. 24, n. 9, p. 2081-2090, 2008.

KHAN, A. N.; KHAR, R. K. Current scenario of spurious and substandard medicines in india: A systematic review. **Indian J Pharm Sci**, v. 77, n. 1, p. 2-7, 2015.

LEE, J. K. et al. Optimizing pharmacotherapy in elderly patients: the role of pharmacists. **Integr Pharm Res Pract.**, v.4, p. 101–111, 2015.

LI, R. et al. Community pharmacists' knowledge and perspectives of reporting adverse drug reactions in Australia: a cross-sectional survey. **Int J Clin Pharm.**, v. 40, n. 4, p. 878-889, 2018.

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

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY (MHRA). A guide to defective medicinal products. Disponível em:<https://www.gov.uk/government/publications/a-guide-to-defective-medicinal-products>. Acesso em: 02/01/2019.

MENDES, M. C. P. et al. A história da farmacovigilância no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 03, p. 246-251, 2008.

MODESTO, et al. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 40, n. 3, p. 401-410; 2016.

NAHATA, M.C. Safety of ‘’inert’’ additives or excipients in pediatric medicines. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, 2009, v. 94, n.6, p. 392-393, 2009.

NEWTON, P. N. et al. Counterfeit anti-infective drugs. **Lancet Infect Dis**, v. 6, n. 9, p. 602-13, 2006.

NEWTON, P. N. et al. Guidelines for Field Surveys of the Quality of Medicines:A Proposal. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 3, 2009.

NEWTON, P. N.; GREEN, M. D.; FERNANDEZ, F. M. Impact of poor-quality medicines in the 'developing' world. **Trends Pharmacol Sci**, v. 31, n. 3, p. 99-101, 2010.

NEWTON, P. N. et al. Poor quality vital antimalarials in Africa – an urgent neglected public health priority. **Malar J.**, v. 10, p. 352-10, 2011.

NORDT, S.P. et al. Retrospective review of digoxin exposures to a poison control system following recall of Digitek® tablets. **Am J Cardiovasc Drugs**, v. 10, p. 261-3, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos.** Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Segurança dos medicamentos.** Um guia para detectar e notificações de reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS, 2004b. Disponível em: https://www.sbrafh.org.br/site/index/library/ id/55. Acesso em: 20/12/2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **A importância da Farmacovigilância. Monitorização da segurança dos medicamentos.** Brasília: OPAS, 2005.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPAS). **Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas.** Washington, 2010. Disponível em: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Technical-Doc-5-web.pdf>. Acesso em: 20/10/2017.

PAN, H. et al. Pharmacopoeial quality of antimicrobial drugs in southern China. **Lancet GH**., v 4, p. 300–1, 2016.

PATEL, P.; ZED, P. J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? **Pharmacotherapy**, v. 22, n. 7, p.915-923. 2002.

PRISTA, L. N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica.** 7 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia.** 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RAVINETTO, R. et al. Fighting poor-quality medicines in low- and middle-income countries: the importance of advocacy and pedagogy. **J Pharm Policy Pract.**, v. 9, n. 36, 2016.

REIS, A.; BERARDO, B.; LOUREIRO, R. Quality of medicines in Portugal: a retrospective review of medicine recalls (2005-2015). **PDA J Pharm Sci Technol**, v. 72, n. 1, p. 44-49, 2018.

RENSCHLER, J.P. Estimated under-five deaths associated with poor-quality antimalarials in sub-Saharan Africa. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 92, n. 6, p. 119-126, 2015.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; QUINN, M.E. **Handbook of pharmaceutical excipients.** 6. ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2009.

SAID, A. S. A.; HUSSAIN, N. Adverse Drug Reaction Reporting Practices Among United Arab Emirates. **Hosp Pharm.**, v. 52, n. 5, p. 361–366, 2017.

SANTOS, H., et al. Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. **Acta Médica Portuguesa**, v.17, n.1, p. 59-66, 2004.

SENIOR, K. Global health-care implications of substandard medicines. Lancet Infectious Diseases v. 8, n. 11, p. 666, 2008.

SILVA, P. Natureza da Farmacologia. In: SILVA, P. **Farmacologia.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006a. p. 3-10. 2006a.

SILVA, P. Vias e Sistemas de Administração das Drogas. In: SILVA, P. **Farmacologia.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006b. p. 27-38. 2006b.

SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA (NOTIVISA). 2018. Formulários para notificação do cidadão. Disponível em: < https://www10.anvisa.gov.br/ouvidoria/CadastroProcedimentoInternetACT.do?metodo=inicia >. Acesso em: 18/12/2018a.

SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA (NOTIVISA). 2018. Disponível em: <https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmLogin.asp>. Acesso em: 18/12/2018b.

SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA (NOTIVISA). 2019. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>. Acesso em 26/01/2019a.

SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA (NOTIVISA). **Manual do usuário**. Anexo 1 - Formulário para Notificação de Queixa Técnica de Medicamento2019. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/379890/qt_medicamento.pdf/db4e121f-256e-482a-8c40-51d189d24614>. Acesso em 20/01/2019b.

TABERNETO, P. et al. Mind the gaps - the epidemiology of poor-quality anti-malarials in the malarious world - analysis of the WorldWide Antimalarial Resistance Network database. **Malaria Journal**, v. **13**, n. 139, 2014.
TAYLOR, R. B. et al. Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. **Lancet**, v. 357, n. 9272, p.1933-6, 2001.

UPPSALA MONITORING CENTRE (UMC). Disponível em:< https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/>. Acesso em: 20/06/2017.

VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde**. Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 1, p. 213–220, 2007.

VISACRI, M. B. et al. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. **Saudi Pharm J**, v. 23, n. 2, p. 130-7, 2015.

VOGLER, M. et al. As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes. **Vigil. sanit. Debate**, v. 5, n. 2, p. 34-4, 2017.

WAFULA, F. et al. Examining the Quality of Medicines at Kenyan Healthcare Facilities: A Validation of an Alternative Post-Market Surveillance Model That Uses Standardized Patients. **Drugs - Real World Outcomes**, v. 4, n. 1, p. 53–63, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International Drug Monitoring: The Role of National Centres**, 1972.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Importance of Pharmacovigilance – Safety Monitoring of Medicinal Products***.* Centro Colaborador da OMS para o Monitoramento Internacional de Drogas, Genebra, Suíça. 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Disponível em:<http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_23-en.pdf>. Acesso em: 10/01/2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) **Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles**, annex 2, v. 986, 2014. Disponível em:< https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21467en/s21467en.pdf>. Acesso em: 02/01/2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/>. Acesso em 20/06/2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Substandard and falsified medical products**. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> . Acesso em: 18/12/2018.

CAPÍTULO 02: DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

Uma análise com base nas notificações do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa)

2.1 INTRODUÇÃO

Desvio de qualidade é o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto (BRASIL, 2010). Um medicamento com DQ, cujo problema não tenha sido detectado antes da administração ao paciente, pode ser a causa de falha terapêutica ou de reações adversas, podendo causar inclusive mortes. Medicamentos com problemas como rachaduras, rompimentos e vazamentos expõem profissionais e pacientes a riscos biológicos. Os DQ em medicamentos que são essenciais para um procedimento ou terapia podem prejudicar a sobrevivência do paciente, promover a perda de confiança no tratamento além de aumentar os custos da assistência à saúde (CAON; FEIDEN; dos SANTOS, 2012; HOEN et al., 2014; TABERNETO et al., 2014; VISACRI et al., 2015; RAVINETTO, 2016).

Estudos prévios têm demonstrado o papel da farmacovigilância com ênfase na descrição de efeitos adversos relacionados a medicamentos, porém pouco se sabe sobre a qualidade dos produtos comercializados (CAON; FEIDEN; dos SANTOS, 2012), o que impede estimar com precisão a extensão do problema e o impacto na saúde pública dos medicamentos com DQ. Isso se deve, em parte, porque a maioria dos estudos conduzidos nessa área apresenta métodos inadequados ou mal descritos, e os resultados nem sempre são reportados de maneira padronizada, o que inviabiliza generalizações sobre a epidemiologia de medicamentos de baixa qualidade (NEWTON; GREEN; FERNÁNDEZ, 2010).

Diante do risco que a utilização de medicamentos com problemas de qualidade apresenta para a saúde da população e, levando em consideração que a precariedade de informações sobre o assunto e a dificuldade de acesso aos dados pode potencializar esses problemas, o presente estudo propõe demonstrar o cenário dos desvios de qualidade de medicamentos no Brasil, entre os anos de 2007 a 2017, utilizando os dados do Sistema Nacional de Notificações para Vigilância Sanitária - Notivisa. A avaliação e estudo dessas informações objetiva incentivar a prática de notificações ao órgão gerenciador de riscos, servir de tomada de decisão de ações preventivas e corretivas para o problema exposto, podendo promover melhorias na segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, com consequente melhoria dos cuidados em saúde.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo geral

Avaliar, a partir das notificações do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), as queixas técnicas de desvios de qualidade de medicamentos no Brasil, entre os anos de 2007 a 2017.

2.2.2 Objetivos específicos

- Comparar o número de notificações totais de medicamentos com o número de queixas técnicas de desvios de qualidade de medicamentos (QTDQM), notificados ao Notivisa, entre os anos de 2007 a 2017;
- Analisar as notificações de queixas técnicas de desvios de qualidade de medicamentos notificados ao Notivisa, entre os anos de 2007 a 2017, em todo o território brasileiro, por ano, estado, tipo de desvio de qualidade, categoria e profissional notificador, forma farmacêutica, substância ativa, local de aquisição e origem do medicamento;
- Propor uma classificação de desvios de qualidade de medicamentos a partir dos motivos relatados nas notificações;
- Verificar o funcionamento do Notivisa para a recepção e análise dos desvios de qualidade de medicamentos.

2.3 MÉTODOS

2.3.1 Tipo de estudo

Estudo observacional, retrospectivo e longitudinal das notificações de desvios de qualidade de medicamentos realizadas ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Notivisa, por instituições e profissionais de saúde, nos anos de 2007 a 2017.

2.3.2 Acesso aos dados

A extração dos dados do Notivisa foi realizada pelo Centro de Vigilância Sanitária (CEVS) da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA-PR), utilizando *login* e senha pré-cadastrados no sistema de usuário da SESA-PR. As notificações foram coletadas do Notivisa, disponibilizados eletronicamente pela Anvisa.

2.3.3 Critérios de busca e coleta dos dados

2.3.3.1 Número de notificações de medicamentos

Para a obtenção do número total de notificações relativas a medicamentos que constam no Notivisa, como critérios de busca no sistema, foram selecionados os seguintes campos:

- Produto Motivo da Notificação: *Medicamento*
- Tipo: *Queixa Técnica e Evento adverso*
- Situação: *todos os campos*
- Data inicial: *01.01.2007*
- Data final: *31.12.2017*

Data de realização da busca: 02/04/2018

Foi coletado o número total de notificações de medicamentos que constam no Notivisa no período de 2007 a 2017.

2.3.3.2 Notificações de desvios de qualidade de medicamentos

Para a obtenção das notificações de queixas técnicas de desvios de qualidade de medicamentos que constam no Notivisa, como critérios de busca no sistema, foram selecionados os seguintes campos:

- Produto Motivo da Notificação: *Medicamento*
- Tipo: *Queixa técnica*
- Situação: *todos os campos*
- Data inicial: *01.01.2007*
- Data final: *31.12.2017*

Data de realização da busca: 02/04/2018

Através desse critério foram obtidas todas as notificações relativas a queixas técnicas de medicamentos, contendo os desvios de qualidade de interesse para este estudo.

As notificações resultantes da busca foram exportadas para o *software* Microsoft® Office Excel. As colunas de informações que não eram de interesse para esse trabalho foram excluídas dando origem ao banco de dados primário (BDP) composto pelas informações apresentadas na coluna “Dados” do QUADRO 1. As demais colunas desse quadro trazem explicações do conteúdo e formato das informações do BDP.

QUADRO 1 – INFORMAÇÕES DO BANCO DE DADOS PRIMÁRIO DE NOTIFICAÇÕES DO NOTIVISA

DADOS	**DESCRIÇÃO DO CONTEÚDO**	**FORMATO DO CONTEÚDO**
Ano	Ano da pesquisa	2007 a 2017
Número da notificação	Codificação gerada pelo Notivisa	ANOXXXXXXXX
Data da notificação	Data de criação da notificação	DD/MM/AAAA
Motivo da notificação	Descrição dos desvios de qualidade identificados	Campo aberto
Local de identificação	Local de identificação da queixa técnica	Estabelecimento de saúde/ Residência/ Não Informado/ Outro
Estado notificador	Sigla da UF da cidade onde foi identificada a queixa técnica	27 estados
Profissional	Profissional que realizou a notificação	Diferentes especialidade
Instituição	Instituição que realizou a notificação	Campo aberto - nome da Instituição
Forma física	Descrição da forma física do produto	Campo Aberto
Substância ativa	Descrição da substância ativa do produto	Campo Aberto
Origem	Origem do produto notificado	Importado/ Nacional
País	País da empresa fabricante	Campo Aberto - Nome do país
Local de Aquisição	Local onde os medicamentos foram adquiridos	Distribuidora, importadora/ Farmácia e drogaria/ Estabelecimento de saúde privada/ Estabelecimento de saúde pública/ Fabricante/ Representante/ Televenda/ Internet/ Mercado

FONTE: O autor (2019).

2.3.4 Critérios de exclusão

Dentro das queixas técnicas de medicamentos são notificados, além dos desvios de qualidade, outros tipos de problemas que não são objeto de estudo desse trabalho. Os critérios de exclusão do estudo foram:

- Produto com suspeita de estar sem registro;
- Suspeita de empresa sem autorização de funcionamento;
- Suspeita de produto falsificado;
- Suspeita de outras práticas irregulares.

Também notificações de eventos adversos de medicamentos notificados erroneamente no campo de QT do Notivisa, sendo elas:

- Reação adversa;
- Inefetividade terapêutica;
- Erros de prescrição, troca da medicação (NOTIVISA, 2019a).

O método utilizado para a identificação das notificações pertencentes aos critérios de exclusão citados é apresentado no item “Análises dos motivos das notificações”.

2.3.5 Categorização e padronização dos dados

As informações do BDP, foram desmembradas em novas colunas e padronizadas a fim de possibilitar uma melhor organização e análise dos dados, gerando um banco de dados secundário (BDS), composto pelas colunas de dados apresentadas no QUADRO 2.

QUADRO 2 – COLUNAS DO DADO DO BANCO DE DADOS SECUNDÁRIO DE NOTIFICAÇÕES DO NOTIVISA

DADOS
Ano
Número da notificação
Data da notificação
Motivo da notificação
Classes de desvio de qualidade
Local de identificação
Estado notificador
Região do Brasil
Profissional
Instituição
Grupo do notificador
Forma física
Forma farmacêutica
Via de administração
Substância ativa
Classe da substância ativa
Código ATC
Ativos controlados pela RDC nº 265/2019 – Atualizações da Portaria nº344/1998
Origem
País
Local de Aquisição

FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Em negrito estão descritas as colunas de informações adicionadas ao banco de dados original. Os dados apresentados em itálico tiveram seus dados organizados em categorias.

Os dados apresentados em negrito no QUADRO 2 - classes de desvio de qualidade, região do Brasil, grupo do notificador, forma farmacêutica, via de administração, classe da substância ativa, código ATC *(Anatomical Therapeutic Chemical)* e ativos controlados pela RDC nº 265/2019 (atualizações da Portaria nº 344/1998) foram as colunas de informações adicionadas ao banco de dados primário. Os dados apresentados em itálico – profissional, instituição e forma física – tiveram seus dados organizados em categorias.

As formas farmacêuticas e vias de administração não preenchidas nos dados das notificações, foram extraídas das listas de medicamentos referência, genéricos e

similares registrados na Anvisa, disponíveis em: https://portal.anvisa.gov.br/registros-e autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista.

Os nomes das substâncias ativas foram padronizados conforme apresentados no Index ATC disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Os ativos com frequência de até 10 notificações foram classificados conforme código ATC nos seus respectivos grupos anatômicos e terapêuticos e também foram identificados os ativos controlados pertencentes à RDC n° 296/2019 (atualizações da Portaria nº 344/1998) (BRASIL, 1998a; BRASIL, 2019).

As informações contidas nas colunas criadas e categorizadas, são demonstradas no QUADRO 3. A forma de categorização da coluna “Classe de desvio de qualidade” é apresentada no item seguinte “Análises dos motivos das notificações”

QUADRO 3 – COLUNAS CRIADAS E PADRONIZADAS NO BANCO DE DADOS SECUNDÁRIO DE NOTIFICAÇÕES DO NOTIVISA

Região	Profissional notificador	Instituição	Grupo do Notificador	Forma Física	Forma Farmacêutica	Via de Administração	Classe da Substância Ativa
Norte Nordeste Centro-oeste Sudeste Sul	Farmacêutico Médico Enfermeiro Fisioterapeuta Nutricionista Biólogo Técnico de enfermagem Técnico em farmácia Técnico em radiologia Agente de saúde Balconista Gerente de Rede Gerente de Riscos Gerente logístico Auxiliar de produção Engenheiro Administrador Pesquisador Professor	Serviços de saúde Ensino e Pesquisa Assistência à saúde e social Vigilância e secretaria municipal Vigilância e secretaria estadual Anvisa e Ministério da Saúde Farmácia ou Drogaria Prefeituras Indústria Distribuidora Outros	Profissional de saúde Outro Profissional Instituição	Sólido Líquido Semissólido Gasoso	Comprimido/ drágea Cápsula/pastilha Pós para reconstituição Supositório/ Óvulo/ Comp Vaginal DIU/SIU/ Anel Adesivo Solução Suspensão Emulsão, Óleo, Creme, Loção, Gel, Pomada Depot Aerossol	Oral Retal Tópica Inalatória Oftálmica Intranasal Parenteral Intravaginal Intrauterina Otológica Transdérmica	Substância química sintética Substância biológica Substância fitoterápica Fluidoterapia Sem uso terapêutico

FONTE: O autor (2019).

2.3.6 Análises dos motivos das notificações

A coluna do BDP “Motivo das notificações”, contendo a descrição, elaborada pelo notificador, dos problemas identificados nos medicamentos, foi utilizada para classificar os tipos de desvios de qualidade notificados e identificar as notificações que cumpriam os critérios de exclusão e portanto, não se tratavam de desvios de qualidade. Para tanto, com o conteúdo da coluna na totalidade de linhas de notificações recebidas, foi gerado um arquivo de texto único, aqui denominado de corpus de textos (CT). Tal CT, composto por palavras ativas (aquelas com significado individual como substantivos, verbos, adjetivos e advérbios) e suplementares (aquelas usadas para auxiliar na construção do texto, por exemplo: preposições, pronomes, artigos e numerais) foi analisado através do *software* IRAMuTeQ 0.7 alpha 2 (Interface R para Análises de Textos Multidimensionais e Questionários).

Baseado no método de Reinert (REINERT, 1983; REINERT, 1987; REINERT, 1990) este *software* usa algoritmos que reorganizam o corpus de texto original com base na repetição e sequência de palavras. Antes da análise propriamente dita, ele realiza uma preparação do texto, conforme os processos:

(i) Lematização do corpus de texto: é um processo linguístico no qual cada palavra é substituída por sua forma canônica ou sua palavra raiz (por exemplo, farmácia e farmácias são substituídas por farmácia). Esse processo remove a finalização flexional da palavra para normalizar o texto e diminui sua complexidade sem comprometer sua precisão (LEBART, 2000; ALBA, 2004; LEMAIRE, 2008);

(ii) Redução do corpus de texto em segmentos de texto, que representam subconjuntos de notificações – por parágrafo;

Com esses dados, são construídas duas tabelas de contingência de frequências de palavras lematizadas: uma para as palavras ativas e outra para as palavras suplementares (REINERT, 1987).

Depois, são realizadas as seguintes análises:

(i) Análise lexicográfica: para determinar o número, frequência e distribuição de palavras ativas e suplementares no corpus de texto;

(ii) Classificação hierárquica descendente (CHD): é um tipo de análise de cluster de segmentos de texto que apresentam um vocabulário semelhante. Consiste em calcular a frequência que uma palavra ativa

ocorre no texto, ligando o número de ocorrências de cada palavra e suas posições no texto utilizando os dados das tabelas de contingência de frequências, categorizando assim, as palavras ativas em grupos ou classes lexicais semelhantes. Com isso o *software* fornece resultados que permitem uma descrição de cada um dos clusters em termos de seu vocabulário característico (léxico) (DIJK, 2009). O algoritmo começa supondo que todas as palavras ativas pertencem inicialmente à mesma classe (cluster único) e o divide sequencialmente, derivando as duas classes de palavras mais distintas do texto. Ou seja, uma partição de palavras ativas do corpus de texto é criada maximizando a inércia interclasse e minimizando a inércia intraclasse. A inércia é definida como uma medida de variação entre os perfis individuais em torno do perfil médio. Assim, quanto maiores as diferenças entre as palavras, maior será a inércia entre elas. Esse processo interativo é interrompido quando a inércia interclasses não é aprimorada por uma nova partição de dados (SOURIAL et al., 2010). Para ilustrar as relações entre as classes, são formados dendogramas. Para avaliar a extensão de conexão entre cada palavra ativa e cada classe, é utilizado a estatística de qui-quadrado ($\chi 2$). Esta análise mostra a distância entre as palavras nas tabelas de contingência de frequências, quanto maior o qui-quadrado, mais provável é a hipótese de dependência entre a palavra ativa e a classe. Para demonstrar como essas duas variáveis estão relacionadas, é necessário também uma análise de correspondência (BARONI; EVERT, 2008).

(iii) Análise de correspondência: utilizada para criar gráficos, elaborados a partir de uma análise fatorial, que permitem a visualização das classes e a proximidade entre os termos semelhantes baseados nas palavras e frequência. As categorias com distribuição similar são representadas como pontos próximos no espaço e as categorias que têm distribuições muito diferentes são posicionadas distantes.

A robustez das análises do IRAMuTeQ foi avaliada considerando:

(i) Retenção mínima de 70% dos segmentos de texto na análise lexicográfica (CLAUSEN, 1998);

2.3.6.1 Avaliação do conteúdo do corpus de texto original, correções e padronizações de palavras.

Inicialmente, foi realizada uma avaliação do CT através da análise lexicográfica realizada pelo *software* IRAMuTeQ, para identificar possíveis erros de palavras que pudessem comprometer a análise de classificação dos DQ, por exemplo: retirada de alguns caracteres que possam mudar palavras - SOLUÇÃO -> SOLUO (Ç Ã) e lematização de palavras que possam comprometer o conteúdo do CT - Equipo (Material Médico Hospitalar) -> Equipar (verbo).

A análise lexicográfica consiste na identificação e distribuição do número e frequência de palavras e formas, classificando-as como ativas e suplementares e identificação de suas respectivas classes gramaticais. São identificadas também, palavras não reconhecidas (NR) pelo dicionário acoplado ao IRAMuTeQ, devido a erros de digitação, erros ortográficos ou mesmo por não existirem no dicionário.

Para realizar a correção e padronização de maneira sistemática e automática das palavras foi utilizado o *software* OpenRefine (https://openrefine.org/). A partir do arquivo gerado pela análise lexicográfica, foi gerado outro arquivo que consiste na mesma tabela, mas com duplicação da coluna das palavras para identificação da palavra em sua grafia original e após a correção, portanto com as colunas “Formas Originais” e “Formas Corrigidas”. Este novo arquivo foi importado no OpenRefine. Na coluna "Formas Corrigidas" foram aplicadas as ferramentas de *Text Facet*, que comparam todo o conteúdo de palavras escolhidas de diferentes formas e apresentam agrupamentos de palavras semelhantes, possibilitando uma correção sistematizada. Foram utilizados os métodos *Key Collision* (A1 - *fingerprint;* A2 - *Ngram-fingerprint;* A3 - *Metaphone3;* A4 - *Cologne-phonetic*) e *Nearest Neighbor* (B1 - *Distance function* – *Levenshtein;* B2 - *Distance function* – PPM).

2.3.6.2 Alterações para o corpus de texto corrigido

Para realizar as substituições das palavras corrigidas no corpus de texto dos motivos das notificações, gerando um corpus de texto corrigido, foi utilizado a opção Localizar – Substituir do Microsoft Excel.

2.3.6.3 Classificação dos desvios de qualidade

O corpus de texto corrigido contendo a descrição do motivo das notificações foi analisado novamente através do *software* IRAMuTeQ que através da análise denominada de classificação hierárquica descendente (CHD) gerou classes lexicais, ou seja, gerou uma classificação primária dos motivos das notificações, aqui denominada de “classes”. Para facilitar a interpretação dos resultados obtidos, as classes lexicais foram nomeadas conforme as características dos desvios de qualidade de cada classe.

A partir das 25 palavras com maior qui-quadrado de cada classe formada por essa CHD primária, no Microsoft Excel foi feita uma busca para contagem das palavras e posterior identificação de cada linha de notificação no banco de dados secundário em sua respectiva classe gerada pelo IRAMuTeQ. Com isso as classes puderam ser filtradas, gerando novos corpus de texto, um para cada classe, cada um com suas respectivas notificações. Estes foram analisados no IRAMuTeQ separadamente, gerando uma classificação secundária dos motivados das notificações, aqui denominada de “subclasses”.

Da mesma forma realizada com a classificação primária, a partir das 25 palavras com maior qui-quadrado de cada subclasse formada, foi realizada busca para contagem das palavras e posterior identificação de cada linha de notificação no banco de dados secundário, em sua respectiva subclasse gerada pelo IRAMuTeQ.

Com as palavras ativas separadas em cada classe e subclasse, bem como com a leitura de parte das notificações de cada grupo, foi possível descrever os diferentes tipos de desvios de qualidade notificados.

2.3.7 Análises estatísticas

Para demonstrar a porcentagem que as notificações de desvios de qualidade representam perante todas as notificações existentes de medicamentos, a quantidade total de notificações desses produtos, de 2007 a 2017, foi comparada com as frequências de notificações de DQ estudadas nesse trabalho.

O número e perfil das notificações de desvios de qualidade de medicamentos são apresentados em frequências relativas e absolutas, divididos conforme as

categorias de interesse. As análises foram realizadas no *software* SPSS® for Windows versão 24 (SPSS Inc., Chicago, IL).

2.3.8 Aspectos éticos

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital do Trabalhador/SES/PR mediante CAAE 81873417.3.0000.5225 e parecer número 2.506.594, de 22 de fevereiro de 2018.

2.4 RESULTADOS

Extraiu-se do Notivisa, referente ao período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017, 66439 notificações de queixas técnicas de medicamentos, abrangendo notificações de suspeitas de desvios de qualidade, produtos sem registro, empresas sem AFE e demais irregularidades de todo o território brasileiro. Foram identificadas como desvios de qualidade um total de 61775 notificações, correspondendo a 93,0% das notificações analisadas.

Para que os dados das notificações pudessem ser analisados, foram necessárias etapas prévias de padronizações e correções. As colunas “Forma física do produto” e “Substância ativa” foram os campos com maior necessidade de padronização dos dados. No banco de notificações original recebido da SESA-PR, dentre as 61775 notificações de DQ, na coluna “forma física” havia 1789 formas diferentes de escrita, sendo padronizadas em 15 formas farmacêuticas, uma redução de 99,2% de dados variados. Na coluna “substância ativa” havia 5135 ativos escritos de formas diferentes. Após padronização conforme o Index ATC, houve uma redução de 76,6%, totalizando 1202 substâncias ativas diferentes. A FIGURA 4 demonstra um esquema desses dois campos de informações, antes e após a padronização.

FIGURA 4 – ESQUEMA DOS CAMPOS “FORMA FÍSICA DO PRODUTO” E “SUBSTÂNCIA ATIVA ANTES E APÓS PADRONIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES

FORMA FÍSICA DO PRODUTO	SUBSTÂNCIA ATIVA DO PRODUTO
seringas	Enoxaparina
GELEIA TOPICA	CLORIDRATO DE LIDOCAINA

FORMA FÍSICA	FORMA FARMACÊUTICA	VIA ADM	SUBSTÂNCIA ATIVA	CLASS ATC
Líquido	Solução	Parenteral	Enoxaparina	B01
Semissólido	Gel	Tópica	Lidocaína	D04

FONTE: O autor (2019).

Além da falta de padronização, algumas colunas de informações foram recebidas sem preenchimento. A TABELA 1 apresenta o número de campos em branco dos dados recebidos, por coluna de informação

TABELA 1 – NÚMERO DE CAMPOS EM BRANCO DOS DADOS DO NOTIVISA

Dados	Local de Identificação	UF	Forma Física	Substância Ativa	Origem	Local de Aquisição
Nº de Campos em Branco (%)	5643 (9,1%)	849 (1,4%)	8084 (13,1%)	8157 (13,2%)	13076 (21,2%)	14312 (23,2%)

FONTE: O autor (2019)

Utilizando as informações descritas na coluna “Motivo da notificação” e consulta nas listas de medicamentos registrados na Anvisa, foi possível preencher 60,2% dos campos em branco da forma física (depois desmembrada em forma farmacêutica) e 11,1% das substâncias ativas.

2.4.1 Análises dos motivos das notificações

A análise lexicográfica inicial do corpus de texto constituído pelas descrições dos motivos das 66439 notificações extraídas do Notivisa, revelou um total de 29510 palavras diferentes, sendo 24205 palavras ativas (82,0%) e 5305 palavras suplementares (18,0%). O desempenho desta análise lexicográfica foi considerado satisfatório (85,8% de retenção dos segmentos de texto). Entre as palavras ativas, 17064 (70,5%) foram identificadas como formas não reconhecidas por estarem escritas com erros ortográficos, erros de digitação ou por não existirem no dicionário do IRAMuTeQ.

Através do *software* OpenRefine, foram corrigidas e padronizadas 5271 palavras, 21,8% das 24205 palavras ativas do corpus de texto original. Foram alteradas primordialmente palavras com grafia errada (acentos e escrita padrão), falta de espaços (ex: doismedicamentos -> dois medicamentos) e realizada a padronização de palavras não disponíveis no dicionário padrão (ex: "blíster" <- blister, blisteres, blisters, etc.). As mudanças manuais resultaram em mais 2934 correções de palavras, totalizando 8205 palavras corrigidas, dessas 7844 palavras diferentes classificadas

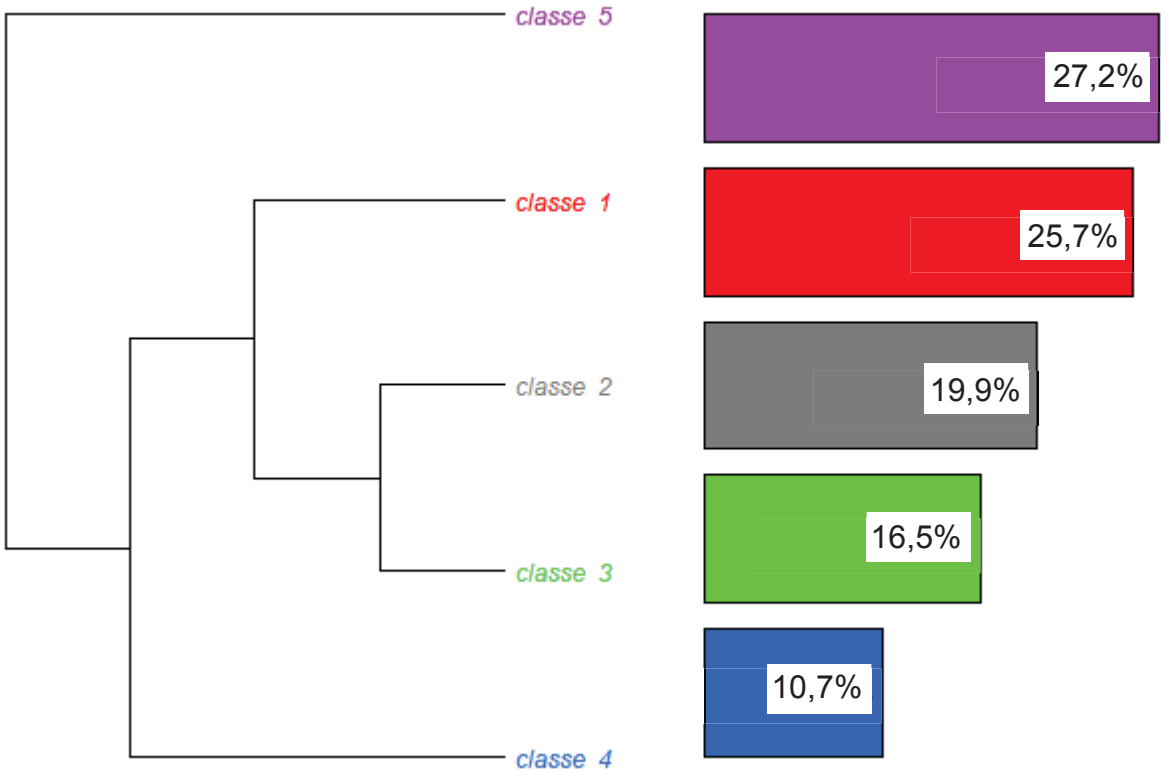
como formas não reconhecidas. O número de palavras diferentes do CT passou para 16844, uma redução de 30,4% das palavras ativas.

As 7844 formas não reconhecidas corrigidas somam um total de 40027 palavras. Destas, 74,4% (n=29777) foram substituídas na coluna “Motivo da notificação” no BDS de notificações. A lista de palavras originais e corrigidas substituídas é apresentada no APÊNDICE I. Devido a acordos de confidencialidade, na coluna “palavras originais” os nomes comerciais de medicamentos foram substituídos por “X”.

A análise lexicográfica do CT corrigido apresentou 22553 palavras ativas (81,0%) e 5305 palavras suplementares (19,0%). O desempenho da análise foi considerado satisfatório (95,8% de retenção dos segmentos de texto).

As análises de classificação hierárquica descendente das palavras ativas corrigidas geraram 5 classes lexicais bem como ilustra as relações e porcentagens dos segmentos de texto apresentadas no dendograma da FIGURA 5.

FIGURA 5 – DENDOGRAMA DAS 5 CLASSES LEXICAIS OBTIDAS A PARTIR DA CHD DAS PALAVRAS ATIVAS DOS MOTIVOS DAS NOTIFICAÇÕES

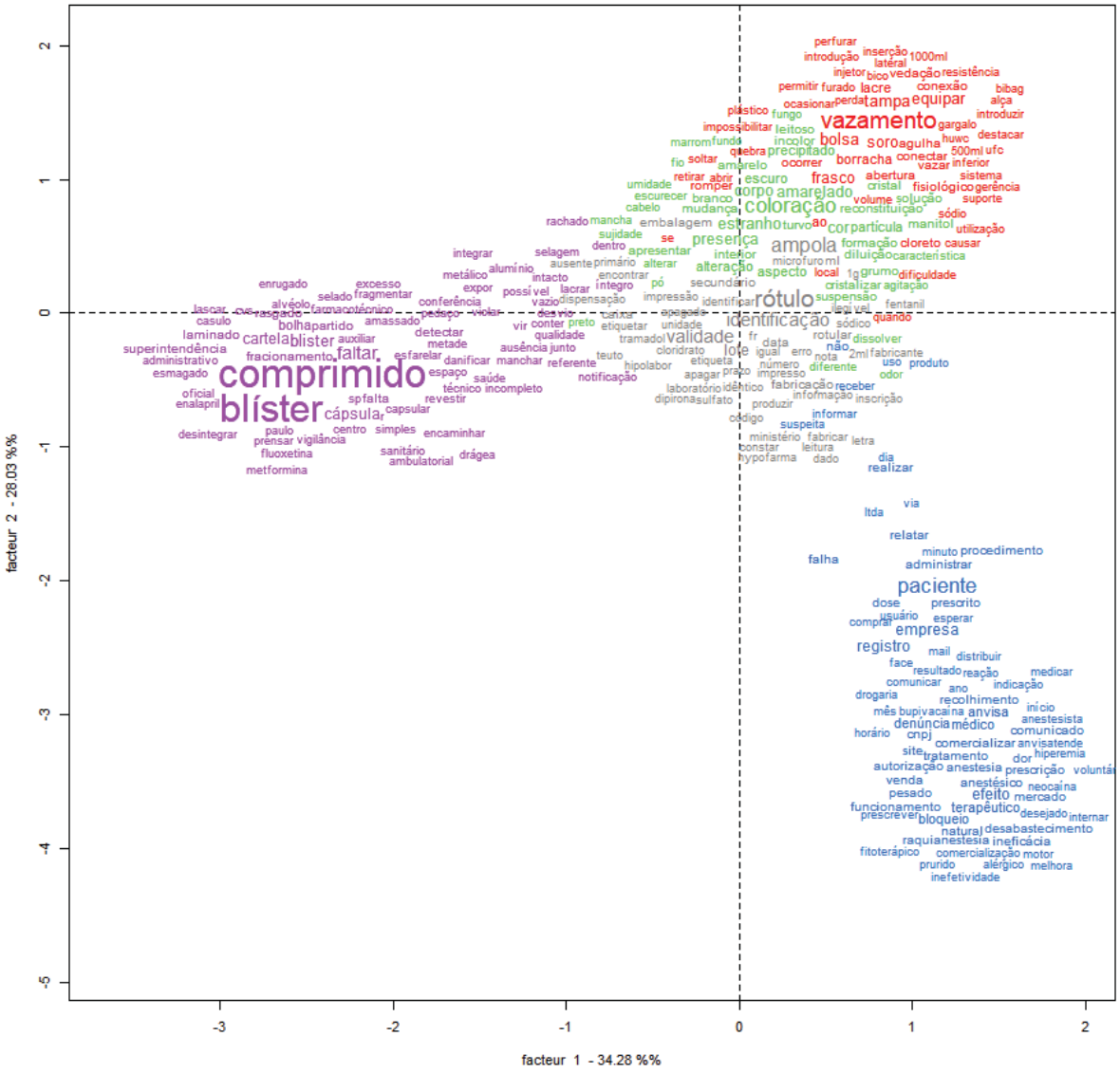


FONTE: O autor (2019).

O dendograma dividiu os dados em cinco classes, cada uma representando respectivamente, 25,7%, 19,9%, 16,5%, 10,7% e 27,2% de segmentos de texto do total analisado. Em um primeiro momento, o corpus de texto contendo os motivos dos desvios de qualidade, foi dividido (1ª partição) em dois subcorpus, separando a classe 5 do restante. Em um segundo momento o subcorpus maior foi dividido, originando a classe 4 (2ª partição). Num terceiro momento houve uma partição originando a classe 1. A última (4ª partição) deu origem às classes 2 e 3. Outras classes não foram formadas, pois as 5 classes mostraram-se estáveis, ou seja, compostas de unidades de segmentos de texto com vocabulário semelhante.

A FIGURA 6 apresenta os resultados da análise de correspondência com a categorização das palavras ativas mais frequentes em cada uma das classes lexicais formadas pela CHD das descrições dos motivos das notificações.

FIGURA 6 – PLOTAGEM DA ANÁLISE DE CORRESPONDÊNCIA DAS PALAVRAS ATIVAS MAIS FREQUENTES EM CADA UMA DAS CLASSES LEXICAIS OBTIDAS NA CHD DOS MOTIVOS DAS NOTIFICAÇÕES



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Os tamanhos das palavras ativas são proporcionais à sua frequência no texto. As cores correspondem às classes lexicais, sendo: classe 5: roxo; Classe 2: cinza; Classe 3: verde; Classe 1: vermelho; Classe 4: azul).

Através da análise de correspondência apresentado na FIGURA 6, é possível verificar quatro grupos próximos entre si e outro grupo, em azul, mais distante, menos relacionado aos demais grupos.

As 25 palavras ativas com maior qui-quadrado de cada classe utilizadas na contagem de palavras para a classificação do banco de dados das notificações são apresentadas no QUADRO 4.

QUADRO 4 – TOP 25 DE PALAVRAS DA CLASSIFICAÇÃO PRIMÁRIA DOS MOTIVOS DAS NOTIFICAÇÕES

CLASSE 1	CLASSE 2	CLASSE 3	CLASSE 4	CLASSE 5
vazamento	rótulo	coloração	paciente	comprimido
bolsa	ampola	estranho	empresa	blíster
equipar	identificação	presença	efeito	faltar
tampa	validade	amarelado	registro	cápsula
soro	lote	cor	terapêutico	cartela
frasco	data	corpo	bloqueio	bolha
borracha	embalagem	partícula	médico	fracionamento
lacre	rotular	precipitado	anvisa	falta
conexão	caixa	alteração	denúncia	laminado
fisiológico	secundário	aspecto	anestésico	detectar
conectar	fabricação	escuro	prescrição	rasgado
abertura	número	reconstituição	relatar	partido
ocorrer	identificar	solução	administrar	cvs
vedação	microfuro	cristal	dose	superintendência
romper	informação	interior	prescrito	vigilância
agulha	impresso	branco	falha	saúde
vazar	erro	apresentar	comercializar	desintegrar
dificuldade	etiqueta	amarelo	procedimento	amassado
risco	ilegível	cristalizar	cnpj	farmacotécnico
bico	frasco	formação	anestesia	capsular
quebra	injetável	leitoso	dor	pedaço
perda	impressão	suspensão	natural	lacrar
ocasionar	apagado	diluição	tratamento	auxiliar
volume	etiquetar	grumo	autorização	selado
solução	quantidade	turvo	recolhimento	esfarelar

FONTE: O autor (2019)

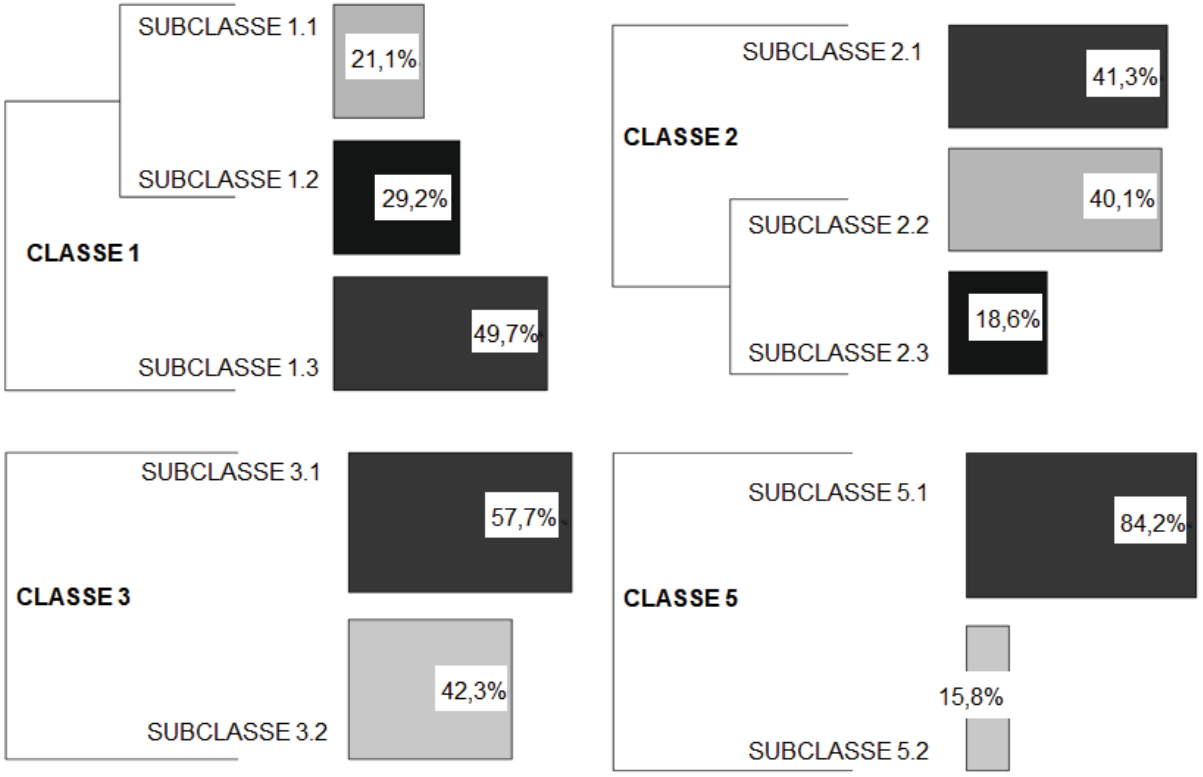
Através da análise das principais palavras ativas de cada classe foi possível identificar que as classes 1, 2, 3 e 5 dizem respeito a relatos de desvios de qualidade. A classe 4 corresponde às notificações que não cumprem os critérios de elegibilidade e sim os critérios de exclusão por não se tratarem de desvios de qualidade, portanto foram excluídas das análises seguintes.

Através da contagem e busca das principais palavras ativas no banco de notificações foi possível identificar 78,4% (n=52108) dos relatos na sua respectiva classe. As 14331 notificações restantes (21,6%) tiveram contagem de palavras igual

para duas ou mais classes lexicais, não sendo possível classificar essas notificações através do método proposto.

Analisando separadamente no IRAMuTeQ os corpus de texto da classe 1, classe 2, classe 3 e classe 5, foram obtidas 10 subclasses, conforme os dendogramas esquemáticos da FIGURA 7, juntamente com as porcentagens dos segmentos de texto. Todas as análises lexicográficas apresentaram desempenho satisfatório, com porcentagens de retenção dos segmentos de texto de respectivamente, 93,9%, 95,7%, 87,2% e 86,9% para as classes 1,2, 3 e 5.

FIGURA 7 – DENDOGRAMAS DAS SUBCLASSES LEXICAIS OBTIDAS A PARTIR DA CHD DAS PALAVRAS ATIVAS DAS CLASSES 1, 2, 3 E 5



FONTE: O autor (2019)

No QUADRO 5 são apresentadas as 25 palavras com maior qui-quadrado de cada subclasse formada na classificação secundária dos motivos das notificações que foram utilizadas para a busca e contagem das palavras no banco de notificações, possibilitando a identificação das subclasses no banco de dados.

QUADRO 5 - TOP 25 DE PALAVRAS DA CLASSIFICAÇÃO SECUNDÁRIA DOS MOTIVOS DAS NOTIFICAÇÕES

CLASSE 1			CLASSE 2			CLASSE 3		CLASSE 5	
1.1	**1.2**	**1.3**	**2.1**	**2.2**	**2.3**	**3.1**	**3.2**	**5.1**	**5.2**
borracha	Volume	vazamento	Lote	embalagem	rótulo	Coloração	estranho	comprimido	superintendência
agulha	Fisiológico	apresentar	Validade	lacrar	identificação	Apresentar	corpo	blíster	cvs
equipo	Inferior	Lacrar	fabricação	caixa	rotular	Alteração	presença	medicamento	sanitário
ampola	Bolsa	Tampa	Data	vazio	ausência	Medicamento	partícula	bolha	encaminhar
dificuldade	Menor	Íntegro	laboratório	dentro	etiqueta	Amarelado	ampola	partido	vigilância
soltar	Solução	Rachado	Número	abrir	frasco	Reconstituição	frasco	cartela	notificação
conectar	Embalagem	Produto	informação	quantidade	noradrenalina	Amarelo	embalagem	desintegrar	queixa
medicação	Vazio	secundário	Fabricar	conteúdo	impossibilitar	Cor	detectar	pedaço	ampola
medicamento	Soro	Corpo	Erro	secundário	descolar	Diluição	blíster	lacrar	técnica
retirar	Especificado	Indício	Produzir	detectar	ampola	Aspecto	fungo	esfarelar	caixa
abertura	Caixa	Região	cloridrato	menor	nenhum	Diferente	lacrar	dentro	excesso
quebra	Furado	Conteúdo	Registro	inferior	cetoprofeno	Leitoso	ringer	laboratório	suspeita
seringa	Parenteral	Dieta	impresso	etiquetar	espontaneamente	Ficar	material	preto	rótulo
romper	Nutrição	Junção	injetável	encontrar	rotulação	Mudança	lactato	parte	frasco
risco	Descrever	Através	administração	verificar	destilado	Bula	preto	junto	descrição
cair	Fechado	Gargalo	Nome	romper	primacor	Incolor	fechado	amassado	bolsa
quando	Glicosado	Próximo	Sódico	aberto	embalagem	Água	plástico	apresentar	agulha
introduzir	Externo	Mal	empresa	central	colar	Reconstituir	possível	metálico	identificação
necessário	Rótulo	Selagem	Cor	supracitado	cortisonal	Formação	sujidade	rachado	distinto
quebrar	Conter	semissólido	Solução	furado	norepinefrina	Pó	primário	manchar	dever
uso	Abaixo	visualização	impressão	íntegro	etiquetação	Destilado	particulado	enalapril	hospitalar
desprender	Rotular	rachadura	Marca	ampola	afixar	Diluído	saúde	retirar	dificuldade
utilizar	Sujidade	Solda	farmacêutico	farmácia	cristacilina	Turvo	fracionamento	incompleto	diluição
fragmento	Esperar	produção	Diferente	interior	vazio	Claro	pedaço	orifício	solução
abrir	Glicose	lateral	elegível	destacar	desgaste	Normal	semelhante	selagem	seringa

FONTE: O autor (2019).

A identificação das classes no banco de notificações, permitiu verificar a frequência de notificação de cada tipo de problema de qualidade bem como as características dos medicamentos envolvidos. As frequências e características principais de cada classe são apresentadas na TABELA 2.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DAS NOTIFICAÇÕES POR CLASSE DE DESVIO DE QUALIDADE

Classe Nome da Classe	% (n)	Forma Farmacêutica	Ativo	Via de Administração	Substância Ativa	Classe ATC Anatômico
CLASSE 1 Problemas de embalagem	16,0% (n=10608)	80,0% (n=8488) Solução	49,5% (n=5253) Fluidoterapia	80,3% (n=8520) Parenteral	32,7% (n=3472) Cloreto de sódio	52,8% (n=5601) Sangue e órgãos formadores de sangue (B)
CLASSE 2 Identificação e conteúdo	21,7% (n=14399)	64,4% (n=9275) Solução	67,8% (n=9767) Sintético	74,2% (n=10690) Parenteral	6,3% (n=912) Cloreto de sódio	16,2% (n=2331) Anti-infecciosos em geral (J)
CLASSE 3 Contaminação e estabilidade	10,9% (n=7218)	55,9% (n=4036) Solução	63,3% (n=4570) Sintético	72,4% (n=5226) Parenteral	5,5% (n=395) Manitol	23,9% (n=1729) Sangue e órgãos formadores de sangue (B)
CLASSE 5 Defeitos em Comprimidos e blísteres	22,9% (n=15219)	80,1% (n=12186) Comprimido	89,1% (n=13559) Sintético	95,6% (n=14553) Oral	5,0% (n=755) Fluoxetina	33,9% (n=5164) Sistema nervoso Central (N)
CLASSE 4 Excluídos	7,0% (n=4664)	-	-	-	-	-
Motivos Indeterminados	21,6% (n=14331)	-	-	-	-	-

FONTE: O autor (2019).

A Classe 1, nomeada como “Problemas de embalagem”, abrange 16,0% (n=10608) das notificações estudadas. É caracterizada por problemas em embalagem como dificuldade de abertura, risco ocupacional ao abrir o medicamento, desintegração da vedação, vedação inadequada, embalagem com furos, volume inferior ao declarado e problemas de vazamento. Ela é composta primordialmente por soluções constituindo 80,0% (n=8488) das formas farmacêuticas, utilizadas principalmente por via parenteral representadas por 80,3% (n=8520) das vias de administração dessa classe. A principal substância ativa é o cloreto de sódio; 60,1% (n=3472) das notificações relativas a esse ativo foram classificadas na Classe 1. O grupo ATC anatômico principal dessa classe é o: Sangue e órgãos formadores de sangue (B), responsável por 52,8% (n=5601) das notificações. Através das principais palavras ativas das subclasses e leitura parcial das notificações, foi possível descrever os problemas de qualidade de cada subclasse e nomear cada grupo conforme a característica dos problemas. O QUADRO 6 descreve os tipos de DQ das subclasses de embalagem, frequência de notificações e as palavras ativas principais de cada grupo de desvio de qualidade.

QUADRO 6 - DESCRIÇÃO DOS DESVIOS DE QUALIDADE DAS SUBLCLASSES DE PROBLEMAS DE EMBALAGEM

SUBCLASSE	n (%) notificações	TIPOS DE DESVIOS DE QUALIDADE	PALAVRAS ATIVAS
1.1 Abertura	3110 (4,7%)	Dificuldade de abertura ou quebra da ampola, sem marca para quebra	Ampola/ Dificuldade/abertura/ quebra/ risco/ quebrar/ abrir
		Ampola quebra ao ser aberta / Risco ocupacional no momento do uso	Ampola/abertura/ quebra/ risco/ uso
		Ao introduzir a agulha no frasco ampola a borracha de vedação se fragmenta caindo no medicamento/ borracha que veda o frasco cai na solução/ ao aspirar o medicamento pedaços da borracha de vedação são aspirados na seringa	Borracha/ agulha/ equipo/ soltar/seringa/ cair/ introduzir/ desprender/ fragmento
		Ao retirar o lacre de vedação da tampa de alumínio ela se solta impossibilitando o uso da medicação	Retirar/ soltar/ medicação
		Dificuldade de conexão com o equipo	Equipo/ Dificuldade/ conectar
1.2 Volume	2536 (3,8%)	Volume inferior de solução/ Volume abaixo do especificado/	Volume/ inferior/ menor/ solução/ especificado/ abaixo
		Presença de furo na bolsa de solução	Bolsa/ solução/ furado
		Embalagem ou bolsa vazia	Bolsa/ embalagem/ vazio
1.3 Vazamento	2352 (3,5%)	Produto com vazamento/ vazamento na região do lacre/ vazamento na selagem/ lacre mal encaixado	Vazamento/ lacrar/produto/ região/ mal/ selagem
		Vazamento na região da tampa/ Vazamento no gargalo do frasco/ tampa mal encaixada	Vazamento /tampa/ gargalo/ mal
		Frasco com o lacre íntegro apresentando indícios de vazamento	Vazamento / lacrar/ íntegro/ indício
		Frasco apresentando vazamento pela junção do corpo com a tampa	Vazamento/ apresentar/ tampa/ corpo/ junção
		Vazamento na solda lateral	Vazamento/ solda/ lateral
		Vazamento para o interior do invólucro secundário	Vazamento/ secundário
		Vazamento do conteúdo prejudica a visualização do rótulo	Vazamento/ conteúdo/ visualização
		Frasco com rachadura	Rachado/ Rachadura/

FONTE: O autor (2019).

A Classe 2, nomeada como “Identificação e conteúdo”, é representada por 21,7% (n=14399) das notificações, sendo na sua maioria soluções injetáveis - 64,4% das formas farmacêuticas são soluções e 74,2% (n=5256) das vias de administração são parenterais. O cloreto de sódio foi o ativo mais notificado nessa classe; 16,0% (n=912) das notificações relativas a ele foram classificadas neste grupo. O grupo ATC

anatômico principal dessa classe é o dos anti-infecciosos em geral (J), responsável por 16,2% (n=2331) das notificações. É caracterizada por problemas de identificação no rótulo ou frasco do medicamento com ausência, informações que se apagam ou ilegíveis de lote, data de fabricação, data de validade, dosagem, nome do ativo, entre outros, erros de impressão, embalagem de medicamento vazia, quantidade de frascos errada, além de medicamento sem rótulo ou com o mesmo descolando. As descrições dos DQ por subclasse, frequência de notificações e suas respectivas principais palavras ativas estão demonstradas no QUADRO 7.

QUADRO 7 - DESCRIÇÃO DOS DESVIOS DE QUALIDADE DAS SUBLCLASSES DE PROBLEMAS DE IDENTIFICAÇÃO E CONTEÚDO

SUB CLASSE	n (%) de notificações	TIPOS DE DESVIOS DE QUALIDADE	PALAVRAS ATIVAS
2.1 Identificação	3590 (5,4%)	Sem informações de número de lote, data de validade, data de fabricação, nome do medicamento, empresa ou com informações ilegíveis	Lote/ validade/ fabricação/ data/ número/informação/empresa/ elegível
		Erro de impressão nos rótulos	Erro/ impresso/ impressão/
		Informações das ampolas apagam com o manuseio gerando desconforto na administração de um medicamento que não se sabe ao certo seus dados de produção	Informação/ Administração
2.2 Conteúdo	4040 (6,1%)	Embalagem, caixa, ampola lacrada porém vazia sem o conteúdo.	Embalagem / lacrar/ caixa/ vazio/ dentro/ conteúdo
		Caixa, embalagem com quantidade menor, inferior de medicamento. Ao abrir a embalagem secundária foi detectado quantidade menor de ampolas	Caixa/ quantidade/ secundário/ detectar/ menor/ inferior/ abri/ ampola
2.3 Rótulo	3503 (5,3%)	Rótulo, etiqueta descolado	Rótulo/ etiqueta/ descolar
		Ausência de rótulo de identificação	Rótulo/ identificação/ ausência
		Ampola sem nenhuma identificação	Identificação/ ampola/ nenhum

FONTE: O autor (2019).

A Classe 3, nomeada de “Estabilidade e contaminação” é representada por 10,9% (n=7218) das notificações e caracterizada por alteração de cor, alteração de aspecto, presença de partículas ou corpos estranhos no medicamento. Os DQ dessa classe acometeram principalmente soluções (55,9%, n=4036) de uso parenteral (72,4%, n= 5226), sendo o manitol o principal ativo presente nas notificações. De

todas as notificações relativas ao manitol, 50,1% (n=395) foram classificadas na classe 3. O grupo ATC anatômico principal dessa classe é a correspondente ao sangue e órgãos formadores de sangue (B), responsável por 23,9% (n=1729) das notificações. O QUADRO 8 apresenta os tipos de desvios de qualidade das subclasses de estabilidade e contaminação, com as respectivas frequências de notificação de cada grupo e principais palavras ativas.

QUADRO 8 - DESCRIÇÃO DOS DESVIOS DE QUALIDADE DAS SUBLCLASSES DE ESTABILIDADE E CONTAMINAÇÃO

SUBCLASSE	n (%) de notificações	TIPOS DE DESVIOS DE QUALIDADE	PALAVRAS ATIVAS
3.1 Contaminação	2418 (3,6%)	Presença de corpo estranho na solução. Presença de pontos preto em solução, na ampola fechada, lacrada.	Estranho/ corpo/ presença/ ampola/ lacrar/ preto
		Presença de pedaço de (vidro, plástico)	Presença/ plástico/ pedaço
		Presença de partículas em suspensão nas ampolas	Presença/ partícula/ ampola/ particulado
		Presença de fungo (possível) em solução	Presença/ fungo/ possível
3.2 Estabilidade	4013 (6,0%)	Alteração de cor, coloração. Mudança de cor de incolor, claro para amarelo. Solução apresenta coloração amarelada	Coloração/ apresentar/ alteração/ amarelado/ amarelo/ cor/ mudança/ incolor/ claro
		Alteração de cor após diluição ou reconstituição	Alteração/ cor/ diluição / reconstituir/ diluído
		Aspecto diferente, aspecto amarelado, turvo, leitoso	Aspecto/ diferente/ leitoso/ turvo

FONTE: O autor (2019).

A classe 5, nomeada de “Defeitos em comprimidos e blísteres” foi o grupo composto pelo maior número de notificações, 22,9% (n=15219). É caracterizada por problemas na integridade e quantidade de comprimidos e blísteres, como comprimidos lascados ou partidos, blíster sem ou faltando comprimidos ou cápsulas, blíster com laminado rasgado, blíster amassado. Comprimidos e cápsulas de fluoxetina foram os medicamentos notificados com maior recorrência nessa classe. Das notificações relativas à fluoxetina, 86,4% (n=755) foram classificados nessa classe de desvio de qualidade. O grupo ATC anatômico principal dessa classe é do sistema nervoso Central (N), responsável por 33,9% (n=5164) das notificações. Os desvios de qualidade divididos na subclasse de defeitos em comprimidos e blísteres, são apresentados no QUADRO 9.

QUADRO 9 - DESCRIÇÃO DOS DESVIOS DE QUALIDADE DAS SUBLCLASSES DE DEFEITOS EM COMPRIMIDOS E BLÍSTERES

SUBCLASSE	n (%) de notificações	TIPOS DE DESVIOS DE QUALIDADE	PALAVRAS ATIVAS
5.1 Quantidade e integridade	12537 (18,9%)	Blíster íntegro com comprimido faltando. Blíster lacrado sem comprimido na cartela	Comprimido/ blíster/ cartela/ lacrar/
		Dois comprimidos dentro da mesma bolha	Comprimido/ bolha/ dentro
		Comprimido partido, esfarelado, faltando pedaço, amassado, rachado no blíster íntegro	Comprimido/ blíster/ partido/ pedaço/ esfarelar/ amassado/ rachado
		Blíster amassado. Cartela com parte metálica rompida	Blíster/ amassado/ cartela/ metálico
5.2 Quantidade de blísteres	2169 (3,3%)	Excesso de blísteres na caixa	Caixa/ excesso

FONTE: O autor (2019).

A definição dos tipos de desvios de qualidade da subclasse 5.2 através das principais palavras ativas foi prejudicada por frases sem relação direta com o problema de qualidade notificado, como exemplo “notificação de suspeita de queixa técnica encaminhada a esta superintendência pelo cvs”, “produto enviado pela vigilância”.

2.4.2 Perfil das notificações de desvios de qualidade

Através da identificação das notificações não relacionadas a desvios de qualidade, foi possível filtrar apenas os dados de interesse para esse estudo. Das 66439 notificações de queixas técnicas de medicamentos recebidas, foram excluídas 4664 notificações, totalizando 61775 notificações de DQ de medicamentos.

Nesta classe de notificações excluídas estão compreendidas as queixas técnicas, eventos adversos e outros motivos citados no item “2.3.4 Critérios de Exclusão” deste trabalho.

No período de 2007 a 2017, o Notivisa recebeu um total de 138544 notificações relativas a medicamentos, incluindo queixas técnicas e eventos adversos. Nesse universo, no mesmo período, os desvios de qualidade representaram 44,6% (n=61775) de todos os problemas relacionados a medicamentos.

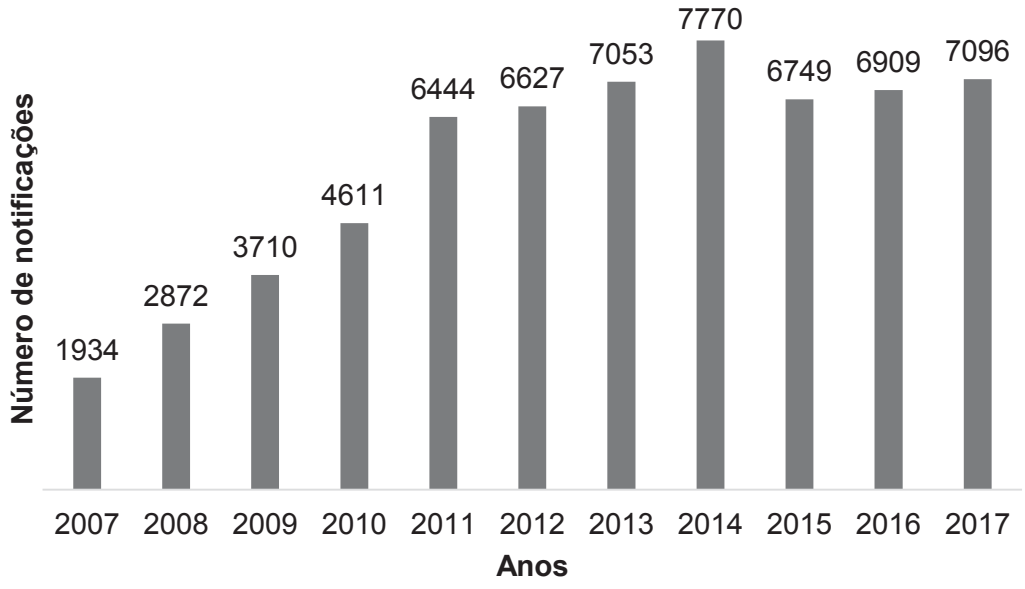
O número de notificações de desvios de qualidade de medicamentos, por ano entre 2007 a 2017, é apresentado na TABELA 3 e de forma ilustrada em Gráfico na FIGURA 8.

TABELA 3 - FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR ANO, ENTRE 2007 A 2017

Ano	Frequência	%
2007	1934	3,1
2008	2872	4,6
2009	3710	6,0
2010	4611	7,5
2011	6444	10,4
2012	6627	10,7
2013	7053	11,4
2014	7770	12,6
2015	6749	10,9
2016	6909	11,2
2017	7096	11,5
Total	61775	100,0

FONTE: O autor (2019).

FIGURA 8 – FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR ANO, ENTRE 2007 A 2017



FONTE: O autor (2019).

O número de notificações de desvios de qualidade de medicamentos aumentou progressivamente de 2007 até 2014, com uma redução de 1,7% em 2015. O primeiro período estudado, 2007, foi o ano com menos notificações, correspondendo a 3,1% do total. Os anos de 2011 a 2017, apresentaram frequências de notificações estáveis, variando de 10,4 a 12,6% das notificações em cada ano. O ano de 2014 foi o mais expressivo, apresentando 12,6% do total de notificações estudadas.

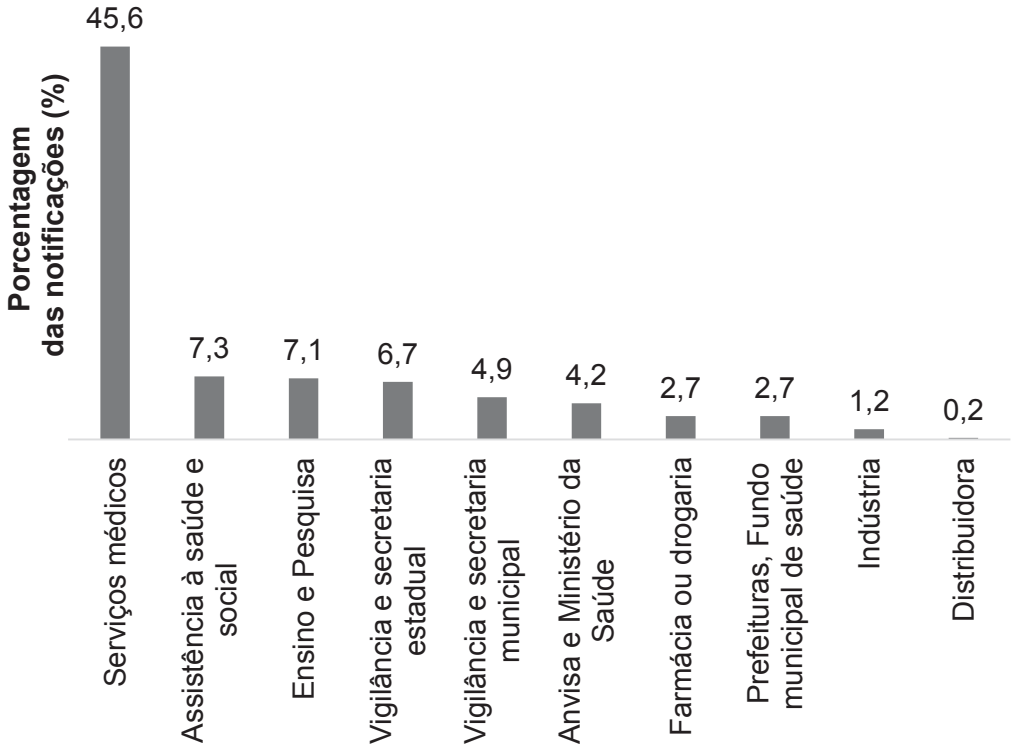
Os problemas de qualidade relatados nas notificações estudadas foram identificados, em sua maioria 89,6% (n=55354) em estabelecimentos de saúde. Os problemas identificados em residências somaram apenas 2,7% (n=778).

2.4.3 Notificadores dos desvios de qualidade

Os principais notificadores dos desvios de qualidade de medicamentos estudados cadastraram-se no Notivisa como instituições, sendo estes responsáveis pela realização de 82,6% (n=51047) das notificações estudadas. Os profissionais de saúde foram responsáveis por 11,6% (n=7162) das notificações e 0,3% (n=162) identificaram-se como outros profissionais liberais.

A FIGURA 9 demonstra a frequência de notificação pelas categorias de instituições notificadoras dos problemas de qualidade estudados.

FIGURA 9 - FREQUÊNCIA DAS NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR INSTITUIÇÃO



FONTE: O autor (2019).

Os serviços médicos, aqui compreendido por hospitais, clínicas, unidades de saúde, pronto atendimento, maternidades, santa casa, entre outros, foram as instituições que mais realizaram notificações no período estudado, sendo responsáveis pela realização de 45,6% (n=28160) do total de reportes de desvios de qualidade. Mais da metade das notificações - 62,9% (n=17727), foram realizadas a partir do ano de 2013. A classe 2 de desvio de qualidade foi o principal problema notificado pelos serviços de saúde - 27,0% (n=7610) - seguida da classe 1 com 22,4% (n=6310) dos relatos. As soluções representaram 57,5% (n=16184) das formas farmacêuticas dos relatos desse grupo e maioria dos medicamentos - 65,6% (n=18484) – de uso parenteral.

A segunda categoria que mais realizou notificações foram as instituições de assistência social. Estas, realizaram 7,3% (n=4503) das notificações. As universidades, faculdades e demais instituições de ensino foram responsáveis por 7,1% (n=4372) das notificações.

As farmácias e drogarias foram responsáveis por apenas 2,7% (n=1642) das notificações, sendo 92,3% (n=1516) delas realizadas entre os anos de 2012 a 2017.

A maior parte das notificações, 56,0% (n=920) foram relativas a problemas classificados na classe 5, ou seja, problemas observados em comprimidos ou blísteres. As formas farmacêuticas comprimido e cápsula representaram 80,6% (n=1323) dos relatos. O estado do Rio Grande do Sul realizou 45,3% (n=744) do total de notificações realizadas por drogarias e farmácias.

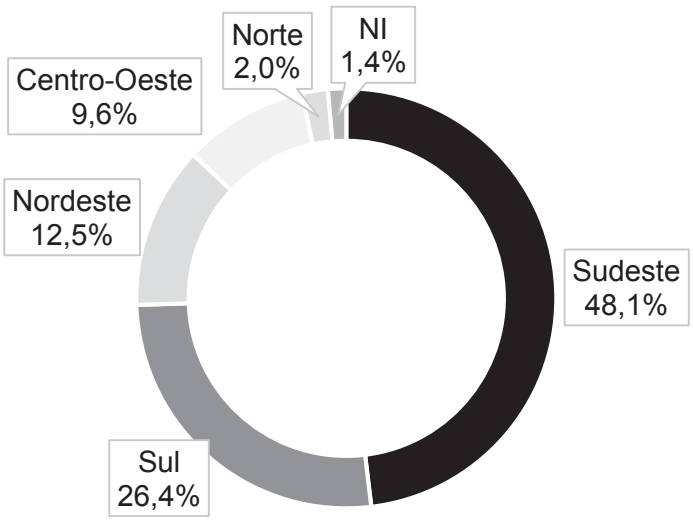
Os farmacêuticos foram os principais profissionais notificantes, contribuindo com 11,4% (n=7029) das notificações de desvios de qualidade.

Os problemas de qualidade notificados pelos farmacêuticos com maior frequência foram os classificados na classe de defeitos em comprimidos e blísteres, representados por 41,9% (n=2947) das notificações desse grupo seguido pela classe 2 representada por 22,3% (n=1565) dos relatos. A maioria das notificações - 58,5% (n=4115) - foram realizadas entre os anos de 2009 a 2012. Os estado do Ceará, São Paulo e Minas Gerais foram os principais notificadores, sendo responsáveis por respectivamente 24,1% (n=1694), 20,8% (n=1463) e 18,1% (n=1275) das notificações realizadas por farmacêuticos.

2.4.3.1 Estados notificadores

A distribuição das frequências das notificações por regiões do Brasil, é demonstrada na FIGURA 10.

FIGURA 10 - FREQUÊNCIA DAS NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR REGIÃO DO BRASIL



FONTE: O autor (2019).

Os estados da região sudeste e sul são os principais notificadores, sendo responsáveis por respectivamente 48,1% e 26,4% das notificações. A frequência e porcentagem dos reportes por estado é apresentado na TABELA 4.

TABELA 4 - FREQUÊNCIA DAS NOTIFICAÇÕES DE DESVIOS DE QUALIDADE POR ESTADO

Estado	Frequência	%
SP	18139	29,4
SC	6013	9,7
RJ	5837	9,4
MG	5728	9,3
PR	5341	8,6
RS	4398	7,1
CE	3147	5,1
DF	2844	4,6
GO	2673	4,3
BA	2131	3,4
PA	690	1,1
AL	525	0,8
PB	491	0,8
RN	411	0,7
MA	373	0,6
ES	371	0,6
PE	359	0,6
MS	336	0,5
PI	318	0,5
TO	259	0,4
AM	148	0,2
MT	153	0,2
RO	91	0,1
SE	86	0,1
AC	39	0,1
RR	17	0
AP	8	0
Não Informado	849	1,4
Total	61775	100

FONTE: O autor (2019).

O estado de São Paulo foi responsável por 29,4% (n=18139) de todas as notificações realizadas, seguido por Santa Catarina e Rio de Janeiro, com respectivamente 9,7% (n=6013) e 9,4% (n=5837) das notificações no período de 2007 a 2017. A TABELA 5 relaciona o número de notificações por estado pelo número de habitantes.

TABELA 5 - NÚMERO DE NOTIFICAÇÕES DE DESVIO DE QUALIDADE POR HABITANTE NOS ESTADO DO BRASIL

Estado	Notificações/ habitante[a]
DF	95,5
SC	84,8
PR	47,0
SP	39,8
RS	38,8
GO	38,5
CE	34,6
RJ	34,0
MG	27,2
TO	16,6
AL	15,8
BA	14,4
PB	12,3
MS	12,2
RN	11,8
PI	9,7
ES	9,3
PA	8,1
MA	5,3
RO	5,2
AC	4,5
MT	4,4
PE	3,8
SE	3,8
AM	3,6
RR	2,9
AP	1,0

FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: [a] (Número de notificações/ população segundo o IBGE em 08/2018) x 100.000

Considerando o número de habitantes de cada estado, Distrito Federal e Santa Catarina passam a ser os estados com maior número de notificações por habitante.

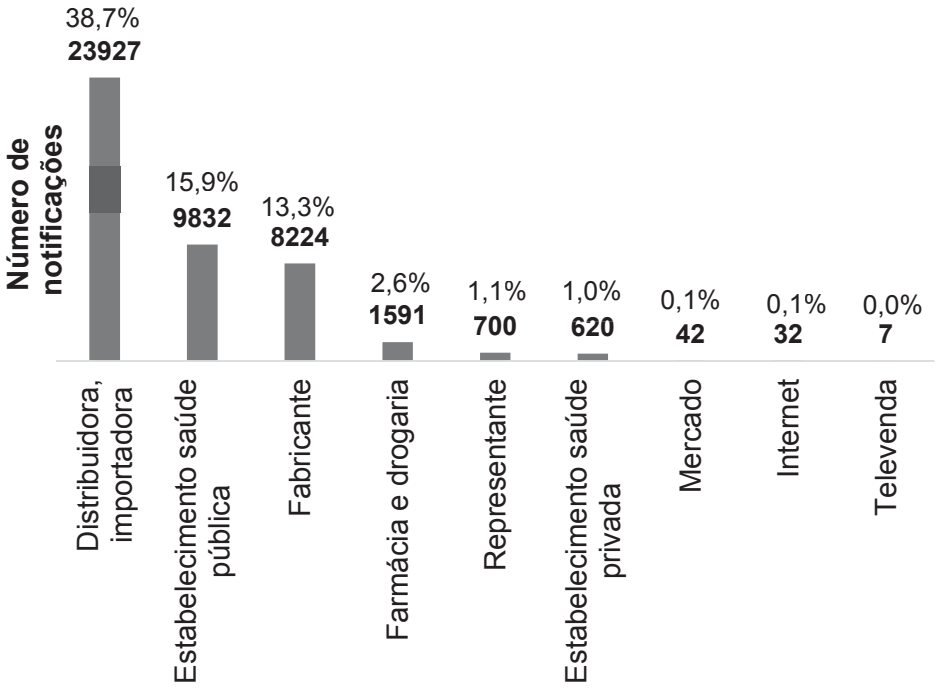
2.4.4 Perfil dos medicamentos notificados por desvios de qualidade

A maior parte dos medicamentos notificados com problemas de qualidade analisados por este estudo foram identificados como sendo nacionais - 76,1% (n=46994), contra 2,8% (n=1705) notificações identificadas como sendo de medicamentos importados. 21,2% (n=13076) da origem dos medicamentos não foi informada.

Entre os países de origem desses medicamentos importados, a Índia teve destaque sendo a fabricante de 14,7% (n=250) dos importados, seguida da Alemanha com 7,1% (n=121) das notificações desse grupo.

Os principais fornecedores/dispensadores dos medicamentos notificados com desvios de qualidade deste estudo, foram as distribuidoras/importadoras, estabelecimentos de saúde pública e fabricantes, representando respectivamente 38,7%, 15,9% e 13,3% das notificações. O número de notificações conforme o local de aquisição é apresentado de forma completa na FIGURA 11.

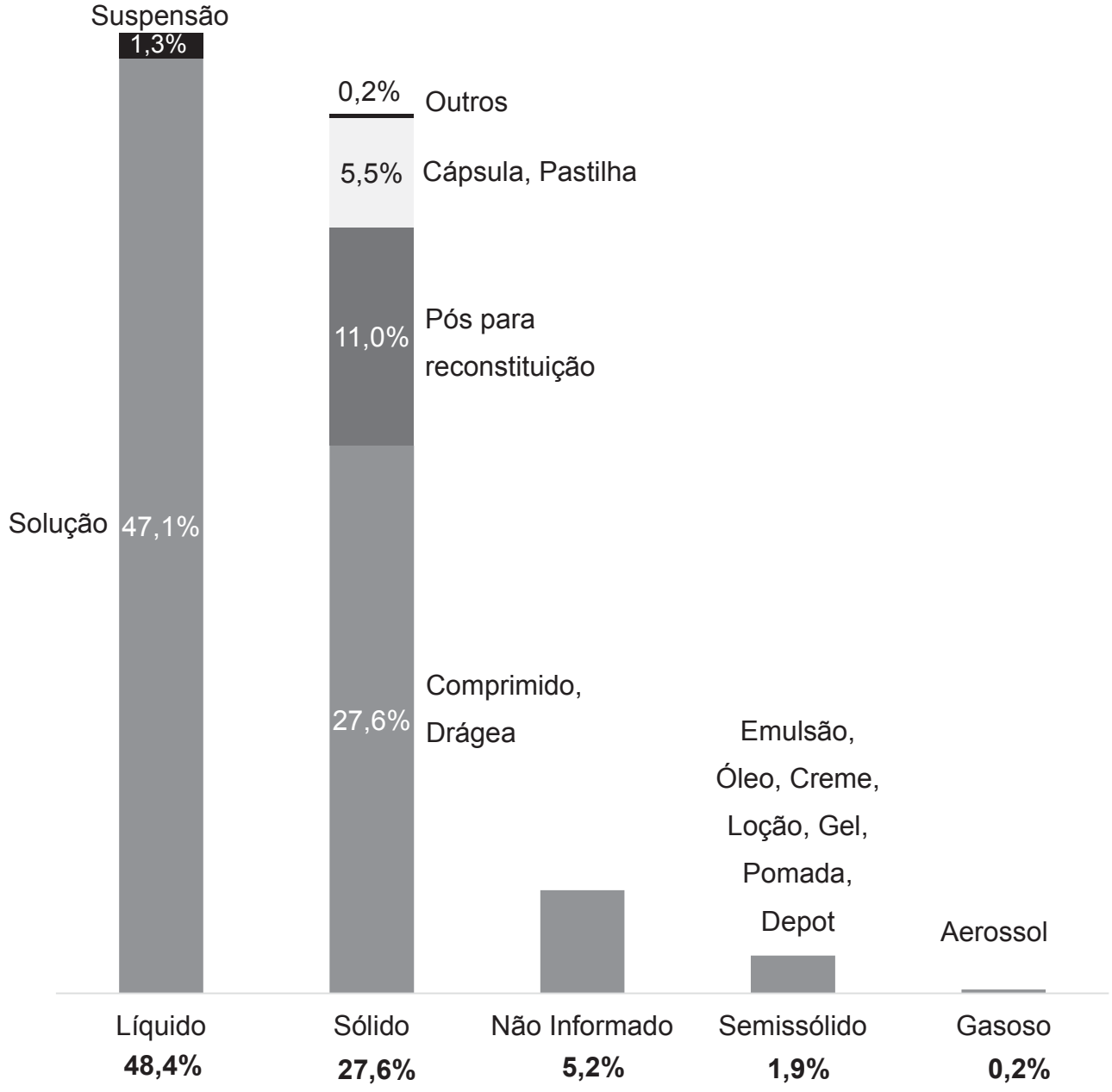
FIGURA 11 - FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE DESVIO DE QUALIDADE POR LOCAL DE AQUISIÇÃO



FONTE: O autor (2019).

A maior parte das notificações estudadas são relacionadas a medicamentos na forma líquida correspondendo a 48,4% (n=29888) dos relatos. A forma sólida representa 44,4% (n=27401). A FIGURA 12 demonstra a distribuição da frequência de notificações conforme a forma física dos medicamentos e as formas farmacêuticas de cada grupo.

FIGURA 12 - FREQUÊNCIA DAS FORMAS FÍSICAS E FORMAS FARMACÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS NOTIFICADOS POR DESVIO DE QUALIDADE ENTRE 2007 A 2017



FONTE: O autor (2019).

Entre a forma líquida, há o predomínio da forma farmacêutica solução, ocupando 47,1% (n=29074) desse grupo. Nos sólidos, os comprimidos e drágeas são maioria representando 27,6% (n=17032). Classificado como “Outros” há notificações referentes às formas farmacêuticas supositório, óvulo, comprimido vaginal, DIU, SIU, anel vaginal e adesivo transdérmico.

Quanto às vias de administração para uso desses medicamentos notificados com problemas de qualidade, mais da metade 52,0% (n=32143) são de uso parenteral, 37,0% (n=22883) de uso oral e 1,7% (n=1081) de uso tópico. As demais vias de administração foram notificadas com menor frequência no período estudado.

As 61775 notificações de desvios de qualidade de medicamentos, contemplam 1202 ativos medicamentosos diferentes, sendo princípios ativos isolados e em associações. As 20 substâncias ativas notificadas com maior frequência são apresentadas na TABELA 6.

TABELA 6 - SUBSTÂNCIAS ATIVAS NOTIFICADAS POR DESVIO DE QUALIDADE COM MAIOR FREQUÊNCIA NO PERÍODO DE 2007 A 2017.

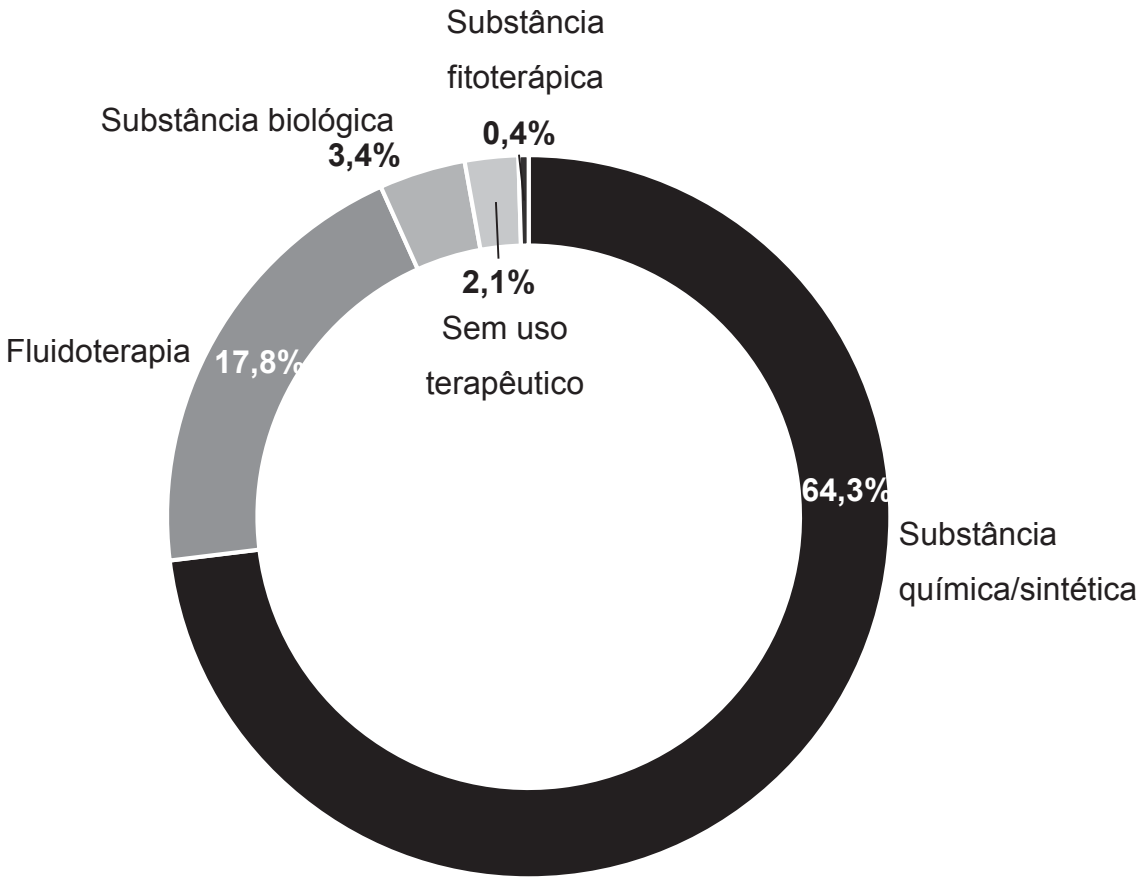
Substância Ativa	Frequência	%
Cloreto de sódio	5773	9,3
Glicose	2003	3,2
Dipirona	1192	1,9
Água para injeção	981	1,6
Omeprazol	961	1,6
Ranitidina	903	1,5
Enalapril	900	1,5
Fluoxetina	873	1,4
Ciprofloxacino	841	1,4
Manitol	789	1,3
Metformina	717	1,2
Vitaminas	690	1,1
Enoxaparina	667	1,1
Carbamazepina	651	1,1
Tramadol	608	1,0
Metronidazol	563	0,9
Cloreto de Potássio	530	0,9
Meropenem	523	0,8
Captopril	522	0,8
Nutrição	514	0,8

FONTE: O autor (2019).

O cloreto de sódio foi a principal substância ativa notificada com desvio de qualidade, seguido de glicose e dipirona.

Os 1202 ativos do banco de dados foram classificados de forma geral, conforme apresentado na FIGURA 13.

FIGURA 13 – CLASSES DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS DOS MEDICAMENTOS



FONTE: O autor (2019).

A maior parte dos ativos pertencentes a 64,3% (n=39721) das notificações, são obtidos através de reações químicas, ou seja, são ativos sintéticos. Nesse grupo os ativos dipirona, omeprazol, ranitidina, enalapril e fluoxetina foram os mais frequentes.

A segunda classe mais numerosa dentro das notificações foram os ativos classificados como “Fluidoterapia”, representados por 17,8% (n=10970) das notificações. Nessa classe foram incluídos os suprimentos nutritivos e líquidos

introduzidos por via parenteral destinados à reposição de líquidos e substâncias deficientes no organismo, como cloreto de sódio, glicose, cloreto de potássio, gliconato de cálcio, bicarbonato de sódio, formulações para nutrição parenteral, entre outros. O cloreto de sódio é o ativo notificado com maior frequência nessa classe, representando 52,0% (n=5735) dos ativos.

A classe “Substância terapêutica biológica” são os medicamentos produzidos a partir de células vivas, através do emprego industrial de micro-organismos ou células modificadas geneticamente. Foram notificados 66 ativos ou combinações de ativos diferentes, sendo a mais recorrente a enoxaparina que representou 31,3% (n=667) dos ativos dessa classe, seguido pela penicilina com 11,1% (n=327) e benzilpenicilina com 9,4% (n=200).

Na classe “Sem uso terapêutico” consta água para injeção e álcool etílico com registro de medicamento.

Por fim, as substâncias terapêuticas fitoterápicas, aquelas constituídas de matérias-primas ativas vegetais, representaram 0,4% (n=226) das notificações. O ativo *Cassia angustifolia* e *Valeriana officinalis* foram os mais frequentes.

Na classificação pelo ATC anatômico os notificados com maior frequência foram os grupos: Sangue e órgãos formadores de sangue (B) responsável por 20,6% (n=12744) das notificações e o grupo do Sistema Nervoso Central (N) com 16,4% (n=10113).

Foram identificados 52 ativos e associações de controlados pela RDC nº 265/2019 (atualizações da Portaria nº 344/1998). A fluoxetina foi a substância notificada com maior frequência nesse grupo. Os ativos controlados e suas respectivas frequências de notificação são apresentados na TABELA 7.

TABELA 7 - NOTIFICAÇÃO DOS ATIVOS CONTROLADOS PELA RDC nº 265/2019 (ATUALIZAÇÕES DA PORTARIA Nº 344/1998)

Ativo	Frequência
Fluoxetina	873
Carbamazepina	651
Tramadol	608
Amitriptilina	502
Midazolam	389
Fenitoína	369
Fentanila	277
Clonazepam	261
Valproato	203
Bromazepam	196
Gabapentina	183
Diazepam	161
Codeína	158
Morfina	151
Fenobarbital	150
Haloperidol	150
Atropina	149
Sibutramina	120
Sertralina	116
Propofol	104
Loperamida	100
Biperideno	80
Nortriptilina	80
Topiramato	51
Clorpromazina	50
Zolpidem	49
Misoprostol	41
Quetiapina	36
Lorazepam	35
Alprazolam	29
Levomepromazina	28
Lamotrigina	27
Risperidona	27
Clomipramina	26
Oxcarbazepina	26
Tiopental	24
Imipramina	23
Citalopram	22
Sevoflurano	20
Isoflurano	18
Flumazenil	17
Somatropina	15
Venlafaxina	15
Sufentanila	14
Bupropiona	13
Permanganato de Potássio	13
Etomidato	12
Metadona	12
Celecoxibe	11
Metilfenidato	11
Droperidol	10
Hidrato de Cloral	10

FONTE: O autor (2019).

2.5 DISCUSSÃO

Os desvios de qualidade foram os principais problemas relativos a medicamentos notificados ao Notivisa no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017, totalizando 61775 relatos. O presente estudo evidenciou que, apesar de um aumento progressivo no número de notificações de DQ entre os anos analisados, ainda há problemas, como campos sem preenchimento e falta de padronização do relato dessas notificações, o que prejudica a qualidade e autenticidade das informações e dificulta a realização de análises das causas dos problemas notificados.

Apesar da possibilidade de preenchimento automático dos campos forma farmacêutica e substância ativa, através de pesquisa no banco de dados da Anvisa, a maior parte dos notificadores não utiliza essa ferramenta, preenchendo os campos com suas próprias palavras e expressões. Como consequência, várias formas de escrita de um mesmo ativo ou forma farmacêutica aparecem nos relatos. Isso torna impossível uma compilação de dados adequada e automatizada em *software* para análise das notificações sem aplicação de algum tratamento prévio ou filtragem dos dados. Uma vez que a descrição do motivo da notificação é realizada em campo aberto e sem limites de caracteres ou barreiras que impeçam ou minimizem erros, uma parte das informações enviadas não estão diretamente relacionados aos DQ, mas sim à informações introdutórias ou complementares do produto, como por exemplo: "*Fabricante XXX forneceu ao Hospital XXX 360 frascos do medimento XXX 250 mg/5 ml. Lote 07114267, Validade 11/2008, dos quais 242 frascos apresentam...*", "*Depois de homogeinizada corretamente pela farmácia, a bolsa de NPT 2000ml foi dispensada à equipe de enfermagem. O Enfermeiro supervisor devolveu a bolsa à farmácia mostrando que, o injetor (entrada) de tampa branca para o equipo soltou*". Tais exemplos de relatos pouco objetivos, aliados aos erros ortográficos ou de digitação – como demonstrado nas palavras corrigidas em APÊNDICE I – tornam clara as dificuldades associadas à análise e classificação dos tipos de DQ a partir das notificações disponíveis no Notivisa. Tais dificuldades corroboram o relatório divulgado pós auditoria realizada por solicitação do Congresso Nacional, consubstanciada na Proposta de Fiscalização e Controle 170/2014, o qual detectou inúmeras falhas no Notivisa, prejudicando o processo de notificação, análise, divulgação dos resultados e a visão nacional pela Anvisa e entes da Vigilância Sanitária acerca das notificações de queixas técnicas e eventos adversos inseridas

no sistema. Segundo a auditoria, o Notivisa, da forma que é exibido, não apresenta ferramentas essenciais para execução da vigilância pós-comercialização (TCU, 2016).

Usando o método de análise lexicográfica realizada pelo *software* IRAMuTeQ, com prévias etapas de correções e padronizações dos dados, foi possível separar a maior parte dos motivos das notificações em classes de desvios de qualidade. As análises foram consideradas robustas, cumprindo os pré-requisitos metodológicos. Os motivos das notificações foram classificados em quatro grupos principais de desvios de qualidade, que englobam problemas de embalagem, problemas de identificação, contaminação e estabilidade e defeitos em comprimidos e blísteres. Estas quatros classes foram subdivididas em 10 subclasses de DQ, com identificação dos problemas característicos de cada grupo.

O crescente número de notificações publicadas durante o período em estudo, com exceção do espaço entre 2014-2015, pode ser devido a um aumento na produção de medicamentos, maior conhecimento e utilização do sistema Notivisa ou ainda aumento real de problemas de qualidade. Um estudo prévio que avaliou notificações de DQ de medicamentos no Canadá, também reportou um aumento de casos de 42 medicamentos defeituosos em 2005 para 143 em 2013. Porém, não foi possível definir se a ascensão de incidentes de medicamentos abaixo do padrão estava relacionada a uma melhor detecção pela agência reguladora do país estudado ou devido a um aumento da produção de medicamentos abaixo do padrão (ALMUZAINI; SAMMONS; CHOONARA, 2014).

As 61775 notificações de DQ realizadas ao Notivisa são suspeitas de problemas, ou seja, casos ainda não comprovados. Porém, comparando o volume de informações com estudos de outros países, o Brasil se sobressai. Segundo uma análise dos recolhimentos de medicamentos e comunicações de risco relatados pela *Health Canada*, agência reguladora do Canadá, foram encontrados 649 medicamentos abaixo do padrão no período de nove anos (análise de 2005 a 2013) (ALMUZAINI; SAMMONS; CHOONARA, 2014), enquanto que no Reino Unido, em um estudo de 11 anos, foram encontrados 280 medicamentos defeituosos (ALMUZAINI; CHOONARA; SAMMONS, 2013). Números bem menores ao volume de notificações realizados ao Notivisa demonstrados pelo presente trabalho.

Quase a metade das notificações estudadas no presente trabalho foram realizadas por hospitais, clínicas e demais estabelecimentos de atendimentos médicos. Esse predomínio dos serviços médicos como instituições notificadoras pode

ser explicado pela existência da Rede Sentinela nos hospitais, que realiza ações de forma articulada com os entes do SNVS, na vigilância de eventos adversos e queixas técnicas relativas aos produtos sujeitos à vigilância sanitária (BRASIL, 2014a). Segundo relatório de auditoria divulgado pelo Tribunal de Contas da União que examinou os procedimentos adotados pela Anvisa em relação ao controle posterior ao registro dos medicamentos, a Rede Sentinela é responsável por 40% das notificações de queixas técnicas ao Notivisa, enquanto as empresas e os profissionais de saúde respondem por 15% de queixas técnicas. Esses números refletem a importância da Rede Sentinela que, na ocasião da divulgação do relatório, em 2016, contemplava apenas 3% dos hospitais e das instituições de saúde do país e não possuía representação nos estados do Piauí, Roraima e Amapá (TCU, 2016). Diante disso, é possível que os casos de problemas de qualidade de medicamentos estejam subestimados. As ações de vigilância da Rede Sentinela são regulamentadas pela Portaria nº 529/2013 que instituiu ações para a segurança do paciente em serviços de saúde, pela RDC n° 51/2014 e pela Instrução Normativa da Anvisa n° 8/2014 que dispõem sobre a rede sentinela (BRASIL, 2013; BRASIL, 2014a; BRASIL, 2014b). A existência dessas resoluções e a estruturação dos hospitais sentinela podem justificar o maior número de notificações pelos serviços de saúde a partir de 2013. Adicionalmente, o predomínio de relatos por estabelecimentos de saúde é justificado, em parte, em função dos problemas serem normalmente identificados nesses locais, e nos quais a presença de profissionais de saúde pode guiar os passos seguintes e incitar a notificação.

Os serviços médicos notificaram principalmente problemas de qualidade em soluções de uso parenteral, relacionados às classes de problemas de embalagem e identificação. Esse perfil de casos notificados pode estar relacionado com o escopo das atividades desenvolvidas em hospitais e clínicas, as quais predomina o uso de medicamentos injetáveis na rotina de atendimento ambulatorial.

Houve uma menor contribuição das notificações por parte das farmácias, drogarias, indústrias e distribuidoras, inferior inclusive à contribuição de instituições não envolvidas diretamente na cadeia farmacêutica, como entidades de assistência social e universidades. Como já mencionado no capítulo 1, há várias regulamentações que falam sobre a responsabilidade compartilhada pela qualidade e segurança dos medicamentos por todas as empresas envolvidas nas etapas de produção, distribuição, transporte e dispensação de medicamentos. Entre essas empresas são

incluídas drogarias, farmácias de manipulação, indústrias farmacêuticas, laboratórios farmacêuticos oficiais, empresas importadoras, distribuidoras e fracionadoras de drogas, portanto todos os envolvidos da produção até o consumo (BRASIL, 1998b; BRASIL, 2004; BRASIL, 2005; BRASIL, 2009; BRASIL, 2014c). Segundo um relatório divulgado pelo Anvisa referente às notificações dos anos de 2006 a 2014 do Notivisa, 56% dos registros foram realizados pela Rede Sentinela, sendo o principal notificador, e somente 8% por empresas (NOTIVISA, 2017). Comparativamente, em outros países, a indústria aparece como principal notificador de medicamentos com problemas. Em um estudo que analisou as notificações realizadas ao sistema nacional de farmacovigilância de Portugal, entre os anos de 2000 a 2016, a indústria farmacêutica foi a principal responsável pelos relatos (FARIA, 2017). No Canadá, de maneira semelhante, no período de 2005 a 2013, problemas de estabilidade de medicamentos foram identificados principalmente pelos fabricantes durante os testes de acompanhamento do produto (ALMUZAINI; SAMMONS; CHOONARA, 2014).

A contribuição dos profissionais farmacêuticos nas notificações foi pouco maior de 10%. Tal participação, corroborou o dado encontrado na análise das notificações do sistema de farmacovigilância de Portugal, entre os anos de 2000 e 2016, no qual a participação dos farmacêuticos representou apenas 13,5% das notificações (FARIA, 2017). Segundo o autor, é necessário educar e incentivar os farmacêuticos para notificarem aos sistemas de farmacovigilância. Isso é ainda mais essencial, considerando que o envolvimento dos profissionais de saúde com os princípios da farmacovigilância tem grande impacto na qualidade da assistência (OMS, 2002).

Tanto os farmacêuticos quanto as farmácias e drogarias realizaram mais notificações referente a defeitos em comprimidos e blísteres. Similar ao que ocorreu com as notificações relatadas por hospitais, a predominância aqui desse tipo de problema está relacionada, provavelmente, ao escopo e ambiente de trabalho, havendo maior contato por parte dos profissionais com produtos sólidos (comprimidos e cápsulas), comparativamente aqueles disponíveis e mais dispensados em outras instituições.

A maior parte dos medicamentos notificados com DQ foram fabricados no Brasil. Entre os medicamentos importados, a Índia foi o principal país fabricante. Evidências demonstram que em torno de 12-25% dos medicamentos fornecidos globalmente pela Índia estão contaminados, abaixo do padrão ou são falsificados

(PSM, 2013). Outro estudo demonstrou que fabricantes de medicamentos indianos exportam medicamentos de menor qualidade para países de baixa renda, em comparação aos mesmos produtos exportados para países de renda superior ou mesmo comprados na própria Índia. O provável motivo para isso ocorrer é devido ao controle regulatório mais fraco nos países de menor renda em comparação àqueles mais desenvolvidos (BATE et al., 2014). Outros autores também reportaram que as queixas sobre a qualidade dos medicamentos é maior nos países com menor rigor regulamentar (WAFULA et al., 2017; WHO, 2010). Já em 2008, Caudron e colaboradores chamaram a atenção ao fato de que os fabricantes podem executar processos de produção paralelos à linha principal, ajustando seu padrão de acordo com o país receptor. Isso desperta preocupação e demonstra a importância do controle regulatório para a garantia da qualidade dos produtos. As distribuidoras foram os principais locais de aquisição dos medicamentos notificados por DQ. Esse dado pode estar relacionado com a maior venda de medicamentos para esse ramo empresarial. Segundo dados do Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos/Anvisa, em 2017, as distribuidoras responderam por 70,9% da quantidade de apresentações vendidas no país (ANVISA, 2018).

Mais da metade da frequência de notificações foram relativas a medicamentos controlados pela RDC nº 265/2019 (atualizações da Portaria nº 344/1998). Segundo o Boletim de Farmacoepidemiologia do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados de 2011, o mais atual divulgado pela Anvisa, o Clonazepam foi o ativo controlado mais consumido no Brasil, nos anos de 2007 a 2010. Entre os ativos presentes no banco de dados de DQ do Notivisa, a Fluoxetina foi o ativo da portaria nº 344/1998 e atualizações com maior número de notificações. Assim, pode-se descartar a justificativa da existência de elevado número de notificações com a fluoxetina devido ao seu maior uso, podendo-se inferir, na realidade, que há mais problemas de qualidade ou maior vigilância sob esse ativo (SNGPC, 2011).

Ativos ou classes de substâncias com maior frequência de notificação no Notivisa, também estão entre os mais vendidos no país. O cloreto de sódio foi o ativo notificado com maior frequência. Segundo dados da Anvisa ele também foi o princípio ativo mais vendido em 2017, podendo justificar a recorrência de notificações (ANVISA, 2018). Dentre os medicamentos sintéticos, a Dipirona foi o princípio ativo com maior frequência de notificações. Segundo dados da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – Interfarma, em 2016, medicamentos contendo esse ativo estiveram no

topo do *ranking* dos mais vendidos no Brasil (INTERFARMA, 2017). Também entre os mais notificados ao Notivisa, o grupo ATC anatômico representado pelo Sistema Nervoso Central (N), em 2017, esteve em segundo lugar no *ranking* de vendas (ANVISA, 2018).

A principal classe de DQ identificado no banco de dados analisado foi referente a defeitos em comprimidos e blísteres – Classe 5 deste trabalho. Apesar de os comprimidos exigirem menos precauções em termos de qualidade microbiológica comparado com as formulações parenterais, as consequências de problemas de qualidade nos medicamentos apresentados nessa forma não podem ser ignorados. Há registros de mortes no Paquistão devido a comprimidos contaminados de medicamentos antimalárico (ARIE, 2012), advertido também no trabalho de Almuzaini, Sammons e Choonara (2014).

Outros problemas de qualidade de ativos relatados nas notificações estudadas do Notivisa também foram previamente mencionados por Almuzaini, Sammons e Choonara (2014) no Canadá, sendo esses problemas de vedação em soluções injetáveis de cloreto de sódio, contaminações em soluções injetáveis de anfotericina B e heparina. Outros problemas que foram sujeitos a recolhimentos urgentes de medicamentos no Canadá também estiveram presentes nas notificações brasileiras, como a presença de partículas visíveis em soluções injetáveis de aciclovir, sulfato de magnésio, dexametasona e carboplatina e, ainda, em emulsões injetáveis de propofol. Foi relatado também contaminação microbiana em soluções injetáveis de ciprofloxacina e solução tópica de cloreto de belzalcônio. Ainda, troca de embalagem e erros de rotulagem em comprimidos de anlodipina, soluções injetáveis de morfina e octreotida. Erros de rotulagem relacionados à dosagem e data de validade incorretos em soluções injetáveis de tobramicina, falhas na desintegração de cápsulas de ácido valpróico, resultado de teor fora de especificação em suspensão de amoxicilina, rachaduras ou vazamentos nas seringas ou frascos de solução injetável de vancomicina e caspofungina (ALMUZAINI; SAMMONS; CHOONARA, 2014).

Na maioria dos países, os problemas de qualidade em medicamentos injetáveis são submetidos a recolhimento do mercado. Entre os recolhimentos de medicamentos realizados no período de janeiro de 2014 a outubro de 2016 nos Estados Unidos, Japão, Reino Unidos e China, 44,7% (n=192) estiveram relacionados a medicamentos injetáveis com problemas de esterilidade, precipitação, cristalização e presença de partículas em solução. No período de 2007 a 2017, no Brasil, foram

encontrados 15 comunicados da Anvisa referentes a recolhimento de medicamentos injetáveis devido a contaminações ou problemas de estabilidade (ANVISA, 2019). Os medicamentos injetáveis são aqueles com os mais altos requisitos de qualidade (incluindo a esterilidade da solução), pois eles atravessam as barreiras naturais do corpo e podem afetar gravemente a saúde do paciente em caso de contaminações. Mesmo com a maior rigidez regulatória e de qualidade para esses produtos, ainda são encontrados relatos de DQ nos medicamentos disponíveis no mercado (BRUECKNER et al., 2017). No banco de notificações avaliado no presente trabalho, as soluções de uso parenteral representaram a maior parte das formas farmacêuticas e vias de administração notificados, constituindo importantes alertas de riscos à saúde e necessidade de investigação dos relatos para tomada de ações de minimização dos riscos.

As informações fornecidas pelo Notivisa são importantes para evitar a recorrência da disponibilização no mercado de medicamentos com problemas de qualidade. Porém, melhorias ainda são necessárias para padronizar o reporte dos casos e facilitar análises posteriores e rápida resolução do problema com implantação de medidas corretivas. A fim de minimizar erros e diminuir a variação de informações no preenchimento dos campos “forma farmacêutica” e “substância ativa”, somente em casos de ausência ou rasura do número de registro do medicamento, o notificante poderia ter a opção de escrever com suas próprias palavras, sendo obrigatório nos demais casos, o preenchimento automático dos campos através da pesquisa no banco de dados da Anvisa, já que todos os medicamentos são registrados na agência e possuem número de registro. Para a descrição do motivo da notificação poderia ser apresentado ao notificador opções com os quatro principais de problemas de qualidade, como descrito neste trabalho: problemas de embalagem, problemas de identificação, contaminação e estabilidade e defeitos em comprimidos e blísteres. Escolhendo o problema principal que o notificador quer relatar, pode-se apresentar a ele uma lista de palavras que devem conter na descrição de cada tipo de problema, como as palavras ativas apresentadas nos QUADROS 6, 7, 8 e 9, com a possibilidade de um campo aberto somente se o notificador julgar que o problema relatado não se encaixa nas classes principais de problemas e nas palavras sugeridas. É importante alertar o notificador para que ele seja o mais objetivo possível no relato do problema, que ele não repita informações já disponibilizadas em outros campos como local de aquisição do produto, local de identificação do problema, forma farmacêutica,

substância ativa, entre outras e que palavras adicionais podem atrapalhar na análise e entendimento do desvio de qualidade notificado.

2.6 CONCLUSÃO

O Notivisa apresenta fragilidades na recepção e análise dos dados das notificações de desvios de qualidade de medicamentos, uma vez que permite o envio de informações incompletas, com erros e sem padronização dos dados. O uso de uma análise lexicográfica para avaliação das notificações de DQ no período estudado se mostrou uma ferramenta robusta, permitindo a classificação dos motivos de notificação em classes e subclasses de DQ. Essa classificação é uma primeira sugestão para aperfeiçoamento do sistema de notificações brasileiro, podendo ser incorporada de maneira mais objetiva e direta com a utilização de campos de múltipla escolha contendo os principais tipos de desvios de qualidade identificados e as sugestões de palavras que devem conter nos relatos de problemas. Também aumentando o uso dos campos com preenchimento automático. Outros estudos devem ser conduzidos para aperfeiçoar as classificações dos DQ. Sugere-se utilizar mais palavras ativas (50 ou 100 palavras com maior qui-quadrado de cada classe formada na análise lexicográfica inicial) a fim de diminuir as notificações não classificadas pelo método proposto e obter uma melhor classificação dos desvios de qualidade. As instituições e profissionais de saúde devem ser constantemente treinados e instigados ao uso do sistema de notificações, somado à conscientização da importância do fornecimento das informações de forma mais clara e completa possível. Os principais DQ foram relacionados a problemas de embalagem como dificuldade de abertura e vazamento, ausência, erros ou informações ilegíveis em rótulos, problemas de estabilidade, contaminação de formulações e comprimidos e blísteres danificados, alertando para maior uma maior vigilância/regulamentações nesse âmbito.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO MERCADO FARMACÊUTICO. Brasília, 2018. Disponível em:< http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>. Acesso em: 30/09/2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Produtos irregulares.** 2019. Disponível em: <https://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares/-/produtos/#/. Acesso em: 07/02/2019.

ALBA de, M. ALCESTE method and its application to the study of social representations of the urban space: the case of Mexico city. **Pap. Soc. Representations.**, v.13, p. 1–20, 2004.

ALMUZAINI, T.; SAMMONS, H.; CHOONARA, I. Substandard and falsified medicines in the UK: a retrospective review of drug alerts (2001–2011). **BMJ Open**, v. 3, p. e002924, 2013.

ALMUZAINI, T.; SAMMONS, H.; CHOONARA, I.Quality of medicines in Canada: a retrospective review of risk communication documents (2005–2013). **BMJ Open**. v. 4, p. e006088, 2014.

ARIE, S. Contaminated drugs are held responsible for 120 deaths in Pakistan. **BMJ** , v. 344, p. e951, 2012.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (INTERFARMA). 2017. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2017/dados-do-setor>. Acesso em: 20/12/2018.

BARONI, M.; EVERT, S. Statistical methods for corpus exploitation. In: ANKE LÜDELING, A.; KYTÖ, M. **Corpus Linguistics**. v. 1. Berlim: Walter de Gruyter GmbH, 2008. p. 777-802.

BATE, R. et al. Poor quality drugs and global trade: a pilot study. **National Bureau of Economic Research**, n. 20469, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle

especial. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF. 12 maio. 1998a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 802, de 08 de outubro de 1998. Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF. 08 out. 1998b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 186, de 27 de julho de 2004. Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 27 jul. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 55, de 17 de março de 2005. Regulamento técnico, comunicação em saúde, empresas de medicamentos, titular de registro, recolhimento de medicamentos, cancelamento de registro. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 mar. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 4 fev. de 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 abril de 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n**.** 529, de 1º de abril de 2013. Instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Ministério da Saúde**, Brasília, DF. 01 abr. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei n. 13.021, de 08 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF. 08 ago. 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instrução Normativa IN n. 8, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre os critérios para adesão, participação e permanência dos serviços de saúde na Rede Sentinela. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF. 29 set. 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 29 set. de 2014c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 265, de 08 de fevereiro de 2019. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 08 fev. de 2019.

BRUECKNER, D. et al. An alternative sterility assessment for parenteral drug products using isothermal microcalorimetry. Journal of Applied Microbiology I, v. 123, p. 773-779, 2017.

CAON, S.; FEIDEN, I. R.; SANTOS, M. A. D. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v. 3, n. 1, p. 23-26, 2012.

CAUDRON, J.M. et al. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. **Trop Med Int Health**. v.13, p.1062–1072, 2008.

CLAUSEN, S. E. **Applied Correspondence Analysis:** An Introduction 1. ed. SAGE Publications: 1998.

DIJK, T. A. van. **Society and Discourse: How Social Contexts Influence Text and Talk**. Cambridge University Press, 2009.

FARIA, J. M. G. **Evolução da notificação espontânea pelos farmacêuticos ao Sistema Nacional de Farmacovigilância.** 2017. 49 f. Tese (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.

HOEN, E. F. et al., A quiet revolution in global public health: The World Health Organization's Prequalification of Medicines Programme. **Jornal Public Health Policy**, v. 35, n. 2, p. 137-6, 2014.

LEBART, L.; SALEM, A.; BÉCUE, M. **Statistical analysis Of Texts**. Lleida: Milenio; 2000.

LEMAIRE, B. Limites de la lemmatisation pour l'extraction de significations. **Actes des 9e Journées internationales d'Analyse Statistique des Données Textuelles**, p. 725-732. 2008.

NEWTON, P. N.; GREEN, M. D.; FERNANDEZ, F. M. Impact of poor-quality medicines in the 'developing' world. **Trends Pharmacol Sci**, v. 31, n. 3, p. 99-101, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). The Uppsala Monitoring Centre.**The Importance of Pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products.** Geneva: OMS; 2002.

PARTNERSHIP FOR SAFE MEDICINES (PSM) Counterfeit Drug Incident Encyclopedia. Partnership for Safe Medicines. 2013. Disponível em: <https://www.safemedicines.org/resources-for-healthcare-professionals/counterfeit-drug-incident-encyclopedia>. Acesso em: 31/12/2018.

REINERT, A. Une méthode de classification descendante hiérarchique : application à l'analyse lexicale par contexte. **Les Cahiers de l'Analyse des Données**, v.8, p.187–198, 1983.

REINERT, M. Classification descendante hierarchique et analyse lexicale par contexte application au corpus des poesies d' A. Rimbaud. **Bull Méthodol Sociol.**, v. 13, p. 53–90, 1987.

RAVINETTO, R. et al. Fighting poor-quality medicines in low- and middle-income countries: the importance of advocacy and pedagogy. **J Pharm Policy Pract.**, v. 9, n. 36, 2016.

REINERT, M. Alceste une methodologie d'analyse des donnees textuelles et une application: aurelia De Gerard De Nerval. **Bull Méthodol Sociol.**, v. 26, p. 24–54, 1990.

SISTEMA NACIONAL DE GERENCIAMENTO DE PRODUTOS CONTROLADOS (SNGPC). 2011. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletim.htm>Acesso em: 22/09/2018.

SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA (NOTIVISA). 2017. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>. Acesso em 29/06/2017.

SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA (NOTIVISA). 2019. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>. Acesso em 26/01/2019.

SOURIAL, N. et al. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. **J Clin Epidemiol.**, v. 63, p. 638–646, 2010.

TABERNETO, P. et al. Mind the gaps - the epidemiology of poor-quality anti-malarials in the malarious world - analysis of the WorldWide Antimalarial Resistance Network database. **Malaria Journal**, v. **13**, n. 139, 2014.

TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO (TCU). **Auditoria operacional no controle pós-registro de medicamentos**. 2016. Disponível em:https://portal.tcu.gov.br/biblioteca-digital/auditoria-operacional-no-controle-pos-registro-de-medicamentos.htm. Acesso em: 20/10/2018.

VISACRI, M. B. et al. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. **Saudi Pharm J**, v. 23, n. 2, p. 130-7, 2015.

WAFULA, F. et al. Examining the Quality of Medicines at Kenyan Healthcare Facilities: A Validation of an Alternative Post-Market Surveillance Model That Uses Standardized Patients. **Drugs - Real World Outcomes,** v. 4, n.1, p. 53-63, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Survey of the Quality of Antimalarials in Sub-Saharan Africa** (QAMSA), 2010.

CAPÍTULO 03: FARMACOVIGILÂNCIA: UMA AVALIAÇÃO SOBRE A PRÁTICA DOS FARMACÊUTICOS ATUANTES EM FARMÁCIAS E DROGARIAS

INTRODUÇÃO

O farmacêutico atuante em farmácias e drogarias, é um dos prestadores de cuidados de saúde mais acessíveis à população e o último profissional a intervir antes que o paciente tome o seu medicamento. Isso o coloca em uma posição de autoridade, que deve ser aproveitada em benefício da saúde, oferecendo um serviço de atenção primária focado no paciente, em extensão às orientações médicas (BONAL, 2001; DALTON; BYRNE, 2017; ASCOM 2017). Além disso, o farmacêutico é o profissional da saúde com maior conhecimento sobre medicamentos e suas interações (CICCIA; PERETTA, 2000), o que possibilita o fornecimento de cuidados de saúde de alta qualidade (CHISHOLM-BURNS et al., 2010). Eles têm uma importante responsabilidade no monitoramento da segurança contínua dos medicamentos e, dado o contato contínuo com medicamentos e população, são amplamente acessíveis para realizar tais atividades (OREAGBA; OGUNLEYE; OLAYEMI, 2011).

Como bem elucidado por *William Deming, estatístico norte-americano,* "*Não se gerencia o que não se mede, não se mede o que não se define, não se define o que não se entende, não há sucesso no que não se gerencia*". Quanto mais se conhecerem os profissionais farmacêuticos e os serviços por eles prestados, menos distante e mais duradouro será o caminho para que as farmácias passem efetivamente a serem caracterizadas como estabelecimentos de saúde, nos quais o farmacêutico seja o principal agente na garantia do uso seguro e eficaz de medicamentos pela população (CRF-SP, 2016).

Perante a proximidade da população, responsabilidades com os cuidados em saúde e conhecimentos sobre medicamentos que os farmacêuticos atuantes em drogarias e farmácias possuem, aliados aos prejuízos para a saúde causados pelo uso desassistido de medicamentos ou pela circulação no mercado de problemas de qualidade nesses produtos, o presente trabalho pretende conhecer a prática desses profissionais em relação às atividades de farmacovigilância, identificar dificuldades e possíveis estímulos para o aperfeiçoamento das atividades de vigilância em farmácias e drogarias.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo geral

Investigar a prática, possíveis barreiras e fatores encorajadores à realização de farmacovigilância por farmacêuticos atuantes em farmácias e drogarias.

3.2.2 Objetivos específicos

- Analisar o perfil, a formação acadêmica e o perfil profissional dos farmacêuticos atuantes em drogarias e farmácias de diferentes estados brasileiros;
- Analisar o perfil das drogarias e farmácias de diferentes estados brasileiros;
- Analisar os desvios de qualidade de medicamentos identificados pelos farmacêuticos em drogarias e farmácias e o direcionamento dos problemas;
- Avaliar as possíveis barreiras e fatores encorajadores para notificação de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos pelos farmacêuticos.

3.3 MÉTODOS

Estudo transversal e descritivo, cuja coleta de dados ocorreu por meio de um instrumento (questionário) *online*, anônimo e autoadministrado, via plataforma Survey Monkey®. O instrumento foi enviado para o endereço eletrônico de farmacêuticos cadastrados na rede profissional "Farmacêutico Clínico" e no *website* https://assistenciafarmaceutica.far.br, abrangendo profissionais de todo o Brasil.

Os endereços eletrônicos dos dois bancos de cadastros foram importados para a ferramenta Survey Monkey®, a qual realizou a busca dos possíveis endereços duplicados. Sem duplicatas, a ferramenta fez o envio de um e-mail convite (APÊNDICE II) aos farmacêuticos, contendo uma breve explicação dos objetivos da pesquisa, *link* para acesso ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), apresentando no APÊNDICE III, de leitura obrigatória antes do início do questionário e *link* para início da pesquisa.

Subsequentemente, o candidato a participante manifestou o seu aceite ou recusa ao TCLE (APÊNDICE IV). O respondente que não concordou com o termo seguiu para a opção encerrar/ sair. Havendo o aceite do TCLE, o participante seguiu para a avaliação no critério de inclusão do estudo – farmacêuticos atuantes em drogarias ou farmácias (APÊNDICE V). Em caso positivo, o participante foi conduzido à sequência eletrônica de perguntas do questionário (APÊNDICE VI), podendo, a qualquer momento, desistir de participar do estudo sem ônus ou prejuízo, sendo seus dados excluídos dos resultados.

Os questionários retornaram ao pesquisador contendo as questões respondidas, de modo a construir uma base de dados que posteriormente foi analisada por meio de testes estatísticos.

3.3.1 Instrumento de coleta dos dados

O questionário usado para a coleta dos dados, foi elaborado conforme as perguntas de interesse. Primeiramente foi realizado um piloto com farmacêuticos atuantes em drogarias e farmácias. Segundo Boynton (2004), o teste piloto deve ser realizado com um grupo de pessoas que representam a amostra definitiva. Os mesmos responderam ao questionário, avaliaram o instrumento e apontaram sugestões para torná-lo mais adequado aos objetivos propostos, além de eliminar

possíveis variáveis de confundimento. A percepção relatada pelos farmacêuticos com relação às perguntas e o tempo necessário para o seu preenchimento foram considerados, motivando ajustes na disposição e *layout* das questões. As recomendações sugeridas foram discutidas considerando a clareza das perguntas e a variável explorada em cada questão até que houvesse consenso entre os pesquisadores, sendo o questionário reformulado. Os farmacêuticos que participaram do estudo piloto foram excluídos da análise final dos resultados.

O questionário abordou questões relativas a serviços farmacêuticos e farmacovigilância. O primeiro tema não será abordado nesse trabalho.

O questionário em sua versão final foi composto por questões alternadas em abertas e fechadas, distribuídas nas seguintes seções: perfil pessoal, perfil profissional, formação acadêmica, perfil das drogarias/ farmácias, desvios de qualidade de medicamentos e notificação de eventos adversos e queixas técnicas.

As seções “perfil pessoal”, “perfil profissional” e “formação acadêmica” incluíram questões relativas aos farmacêuticos participantes do estudo. Em “perfil pessoal” o farmacêutico foi questionado sobre sexo, idade, estado onde trabalha e tempo de experiência em drogaria/farmácia. Em “perfil profissional” o farmacêutico foi questionado sobre o tempo em que trabalha na drogaria/ farmácia atual, sobre ser proprietário ou não e ocupar cargo de gerência ou não. A seção “formação acadêmica” incluiu as questões tempo de formado, perfil da formação (universidade pública/privada, currículo generalista/não generalista) e grau acadêmico atual (ensino superior/ mestrado/ doutorado/ pós-doutorado, além de especialização/ residência profissional).

A seção “perfil das drogarias/ farmácias” incluiu uma questão relativa ao tipo da farmácia/drogaria (rede/ independente).

A seção “desvios de qualidades de medicamentos” trouxe perguntas relativas à identificação pelo paciente ou relatos de pacientes sobre problemas de qualidade de medicamentos, bem como sobre o que o farmacêutico fez com esse relato de problema.

A última seção do estudo “notificação de eventos adversos e queixas técnicas”, que incluiu perguntas relacionadas ao conhecimento e uso do Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) pelo farmacêutico em sua rotina de trabalho. Para encerrar, o participante teve acesso a uma breve explicação sobre o Notivisa e então respondeu perguntas de um instrumento adaptado de Al-

Worafi e colaboradores (2017), seguindo uma escala Likert de 5 pontos, com apenas uma resposta possível entre as seguintes opções: discordo fortemente, discordo, não concordo nem discordo, concordo e concordo fortemente. Tal instrumento teve como objetivo avaliar opiniões sobre farmacovigilância, sobre o Notivisa, possíveis barreiras e fatores encorajadores para a realização de notificações de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos pelos farmacêuticos.

O questionário completo está disponível no APÊNDICE V.

3.3.2 Análises dos dados

As respostas dos questionários foram inseridas e analisadas estatisticamente no *software* SPSS® for Windows versão 24 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis contínuas de interesse foram previamente testadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Quanto às análises descritivas, frequências absolutas e relativas foram utilizadas para as variáveis categóricas, enquanto mediana e mínimo e máximo foram calculados para as variáveis contínuas. Em relação às análises comparativas, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U para as variáveis contínuas com distribuição não normal. As variáveis categóricas, por sua vez, foram comparadas por meio do teste qui-quadrado de Pearson. Valores de p <0,05 foram considerados com significância estatística.

3.3.3 Aspectos éticos

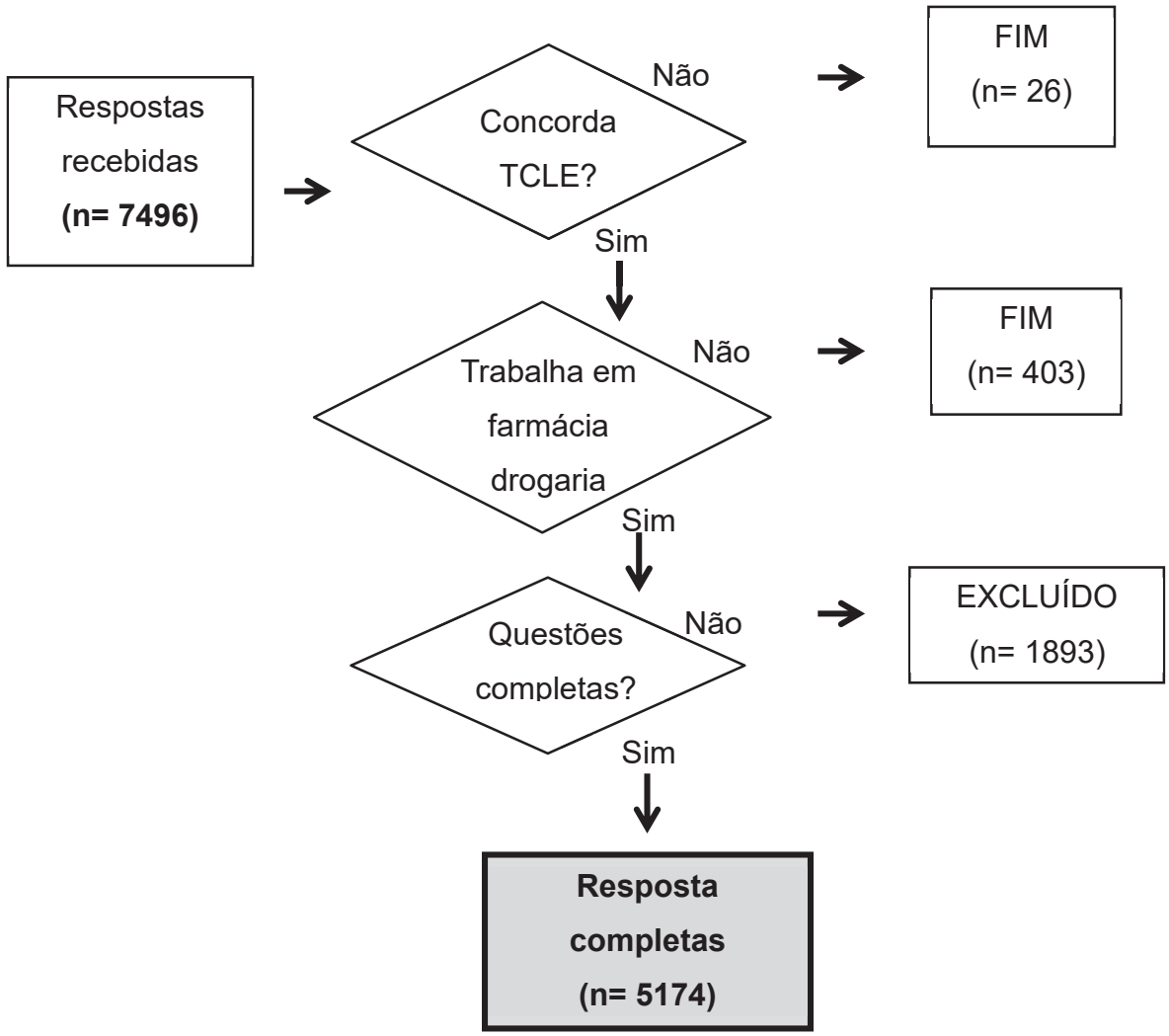
Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná mediante CAAE 82909318.4.0000.0102 e parecer número 2.569.648, de 28 de março de 2018.

3.4 RESULTADOS

3.4.1 Respostas recebidas

Foram recebidas respostas de 7496 farmacêuticos. Destes, 26 não concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido, 403 não trabalhavam atualmente em farmácia ou drogaria e 1893 não chegaram até o final do questionário, totalizando 5174 respostas completas (FIGURA 14).

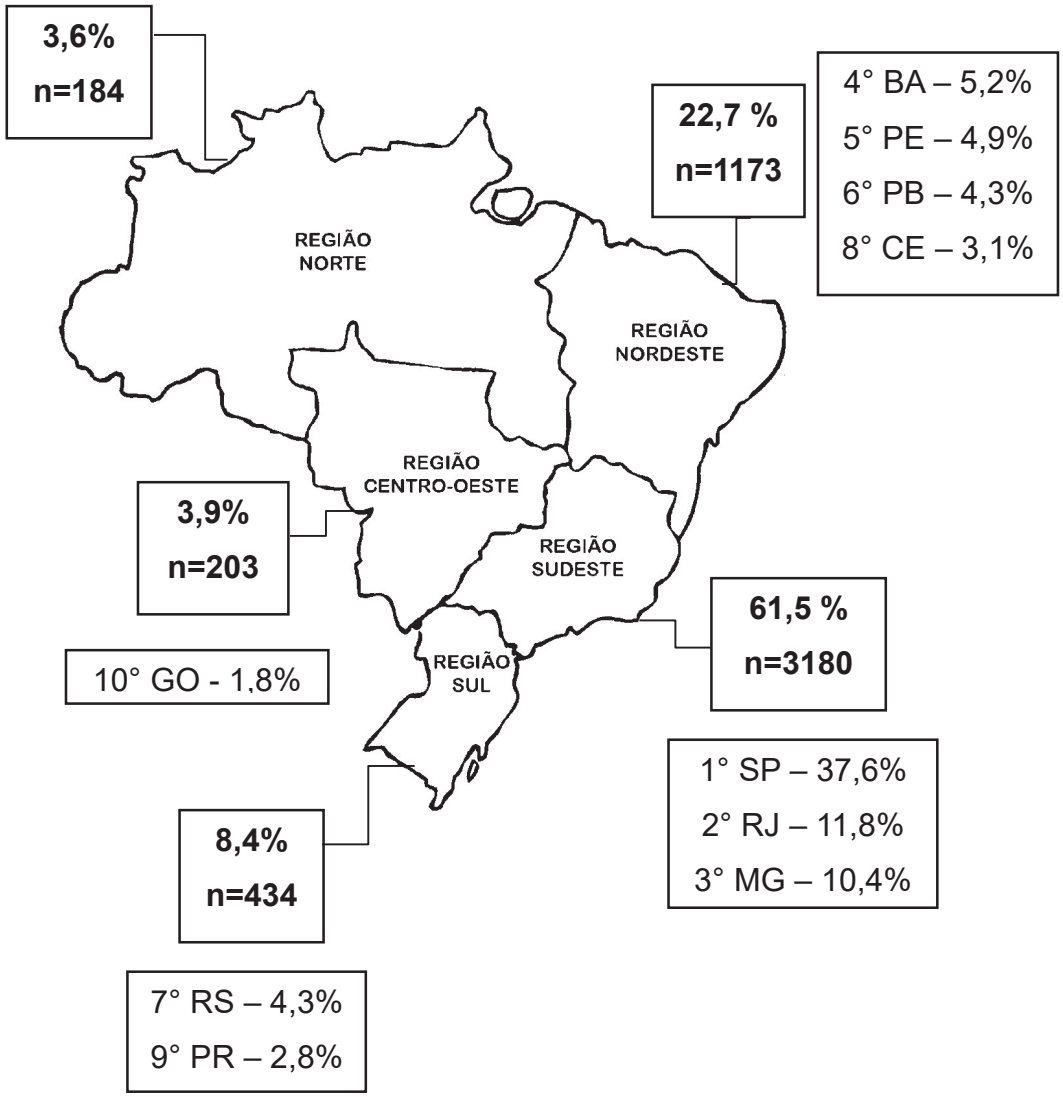
FIGURA 14 – FLUXOGRAMA DAS RESPOSTAS RECEBIDAS



FONTE: O autor (2019)

Foram recebidas respostas dos 27 estados brasileiros, com maior prevalência da região Sudeste responsável por 61,5% (n= 3180) das respostas, seguida da região Nordeste que representou 22,7% (n=1173) dos retornos. O estado de São Paulo foi o principal respondente totalizando 37,6% (n=1945) das respostas. Os dados de frequência por região do Brasil e dos 10 principais estados respondentes são apresentados na FIGURA 15.

FIGURA 15 – DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS RECEBIDAS POR REGIÃO DO PAÍS E PRINCIPAIS ESTADOS



FONTE: O autor (2019).

3.4.2 Perfil pessoal e profissional dos farmacêuticos

Dos 5174 farmacêuticos que responderam ao questionário de forma completa, 73,7% (n=3815) eram do sexo feminino. A mediana de idade foi de 32 anos, variando entre 19 a 70 anos. Os dados relativos ao perfil dos farmacêuticos são apresentados na TABELA 8.

TABELA 8 - DADOS DO PERFIL DOS FARMACÊUTICOS RESPONDENTES (n=5174)

Dados	Total	Feminino	Masculino	p*
Idade (anos) [a,b]	32 (19-70)	32 (21-70)	32 (19-64)	-
Tempo de formado (Anos) [b]	5 (0-45)	5 (0-45)	6 (0-43)	<0,001
Tempo no varejo farmacêutico (Anos) [b]	5 (0-45)	5 (0-45)	7 (0-43)	<0,001
Tempo de trabalho na farmácia/drogaria atual (Anos) [b]	3 (0-35)	3 (0-30)	3 (0-35)	-

FONTE: O Autor (2019).

LEGENDA: [a] n=5173 Foi excluído um *outlier* preenchido como 2 anos de idade, considerado como erro. [b] Os dados são reportados em valores de mediana e mínimo e máximo. Os farmacêuticos que reportaram menos de 1 ano de formado, experiência e/ou no trabalho atual, preencheram o campo como 0 (zero). * Foram reportados somente os valor de p significativos.

Os farmacêuticos respondentes apresentaram medianas de 5 anos de formado e de trabalho no varejo farmacêutico. Houve diferença significativa entre os sexos com relação ao tempo de formado, tendo os homens mediana de 6 anos e as mulheres 5 anos (p<0,001). Os homens também apresentaram mais tempo no varejo farmacêutico em relação às mulheres (p<0,001), com mediana de 7 anos, dois anos a mais que a mediana geral. A maioria dos farmacêuticos, 52,3% (n=2706) e 51,0% (n= 2640), encontram-se na faixa de até 5 anos de formado e de trabalho no varejo farmacêutico, respectivamente.

Em média os farmacêuticos estavam há 3 anos trabalhando na farmácia atual, sem diferenças significativas entre os sexos.

Do total de farmacêuticos do estudo, 2,6% (n=134) disseram ser proprietários das farmácias/drogarias em que trabalham e 27,9% (n=1444) ocupam algum cargo de gerência nesses estabelecimentos. Houve associação significativa entre os sexos para a variável “ter cargo de gerência”. Mais mulheres responderam não ocupar cargo de gerência em relação aos homens - 75,4% de mulheres contra 24,6% de homens nesse grupo (p<0,001).

3.4.3 Formação acadêmica

Quanto à formação acadêmica dos farmacêuticos participantes do estudo, 81,0% (n=4189) formaram-se através de universidades privadas e 19,0% (n=985) em universidades públicas.

A maioria dos profissionais seguiu o currículo generalista - 79,5% (n=4113). Esse tipo de currículo predominou entre os formados em universidades privadas, 86,2% (n=3546) contra 13,8% (n=567) de formados por universidades públicas, com associação significativa (p<0,001).

Quanto ao nível de formação, 96,2% (n=4979) possuíam somente ensino superior completo, seguido de 3,0% (n=155) com mestrado. A TABELA 9 apresenta os dados completos referentes ao nível de formação dos farmacêuticos de maneira geral e estratificado por sexo.

TABELA 9 - NÍVEL DE FORMAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS (n=5174)

Nível de formação	Feminino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)
Superior completo	3693 (96,8%)	1286 (94,6%)	4979 (96,2%)
Superior completo com mestrado	99 (2,6%)	56 (4,1%)	155 (3,0%)
Superior completo com doutorado	11 (0,3%)	11 (0,8%)	22 (0,4%)
Superior completo com pós-doutorado	12 (0,3%)	6 (0,4%)	18 (0,3%)
Total	3815 (100,0%)	1359 (100,0%)	5174 (100,0%)

FONTE: O Autor (2019).

Conforme exposto na TABELA 9, a análise estatística entre os gêneros demonstrou que os homens apresentaram maior nível de formação comparado às mulheres, com associação estatística (p=0,002).

Complementarmente, 37,4% (n=1934) dos participantes possuem especialização (pós-graduação *Lato Sensu*) e 1,0% (n=54) possuem residência profissional, sem associação estatística entre os sexos.

3.4.4 Perfil das farmácias/ drogarias

A maior parte das farmácias/drogarias de atuação dos farmacêuticos que responderam ao estudo pertenciam a redes de farmácia, representadas por 94,5% (n=4888) das respostas contra 5,5% (n=286) de estabelecimentos independentes.

3.4.5 Desvios de qualidade de medicamentos

A maior parte dos farmacêuticos do estudo - 81,1% (n=4195), relataram já ter identificado na rotina de trabalho nas farmácias e drogarias, medicamentos com desvios de qualidade. As frequências e os respectivos problemas de qualidade identificados são apresentadas na TABELA 10.

TABELA 10 - DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS PELOS FARMACÊUTICOS RESPONDENTES (n=4195)

Desvios de qualidade de medicamentos	n (%)
Comprimidos/cápsulas a mais ou a menos na embalagem, conteúdo abaixo do especificado, ausência de medicamento na embalagem	3267 (77,9%)
Problemas no material de acondicionamento (danificada, com vazamento, rachaduras, embalagem aberta, embalagem difícil de abrir)	2734 (65,2%)
Mudança de coloração, odor, sabor, turbidez, aspecto alterado	2301 (54,9%)
Quebras e divisões na forma farmacêutica, comprimidos quebrados, esfarelados. Comprimido/cápsula não dissolve ou dissolve muito rápido.	2223 (53,0%)
Precipitação, presença de cristais, separação de fases, dificuldade de dissolução ou homogeneização, formação de gases	1416 (33,8%)
Presença de sujidades e corpos estranhos, pigmentos nos comprimidos	1057 (25,2%)
Ausência de rótulo, rótulo descolado, informações apagadas ou difíceis de ler	973 (23,2%)
Erros nas informações da embalagem, embalagem trocada	480 (11,4%)
Erros na bula, bula que não corresponde ao medicamento	132 (3,2%)

FONTE: O Autor (2019).

3.4.6 Atitudes tomadas perante os desvios identificados

Questionados sobre as atitudes tomadas após a identificação de um desvio de qualidade de medicamento, a maior parte dos farmacêuticos - 64,9% (n=2723) e 56,6% (n=2374), notificaram, respectivamente, o fabricante e o seu superior imediato. Somente 304 farmacêuticos (7,25%) relataram terem realizado uma notificação espontânea ao Notivisa. A relação das atitudes tomadas com as respectivas frequências é apresentada na TABELA 11.

TABELA 11 - ATITUDES TOMADAS APÓS IDENTIFICAÇÃO DE DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS (n=4195)

Atitudes	n (%)
Notificou o fabricante do medicamento	2723 (64,9%)
Avisou o seu superior imediato	2374 (56,6%)
Notificou sua rede de farmácia	1653 (39,4%)
Notificou a distribuidora do medicamento	1159 (27,6%)
Fez uma notificação espontânea ao Notivisa	304 (7,6%)
Notificou a vigilância municipal ou estadual	257 (6,1%)
Notificou o profissional prescritor ou outro profissional de saúde que acompanha seu paciente	251 (6,0%)
Notificou o Conselho Regional de Farmácia	48 (1,1%)
Nenhuma das alternativas	179 (4,8%)

FONTE: O Autor (2019).

3.4.7 Conhecimento e uso do Notivisa

Sobre o sistema de notificações da Anvisa (Notivisa), a maior parte dos farmacêuticos do estudo - 78,6% (n=4067) relataram conhecer o programa.

Houve significância estatística entre conhecer o Notivisa e o nível de formação. No grupo que conhece o sistema as porcentagens maiores (entre 86,4 e 89,0%) foram para os níveis de formação com mestrado até pós doutorado, enquanto o grupo com apenas o ensino superior apresentou 78,2% (p=0,006). Também houve maior conhecimento do Notivisa com significância estatística (p<0,001) no grupo de profissionais com especialização; entre eles, 83,5% (n= 1615) disseram conhecer o Notivisa. A universidade de formação também apresentou significância estatística no conhecimento do Notivisa, sendo mais frequente entre os farmacêuticos oriundos de universidades públicas. Nesse grupo de profissionais, 82,5% (n=813) responderam conhecer o sistema e 17,5% (n=172) não conhecer o sistema (p=0,001).

Somente 16,1% (n=832) dos farmacêuticos do estudo já realizaram notificações ao Notivisa, sendo a maior parte deles – 42,4% (n=353) para notificar desvios de qualidade de medicamentos. Os motivos e frequências de notificações pelos 832 farmacêuticos que já utilizaram o sistema, estão descritos na TABELA 12.

TABELA 12 – PROBLEMAS NOTIFICADOS AO NOTIVISA PELOS FARMACÊUTICOS (n=832)

Problemas Notificados Ao Notivisa	n (%)
Suspeita de desvio de qualidade	353 (42,4%)
Evento Adverso	250 (30,1%)
Inefetividade terapêutica	61 (7,3%)
Erro de medicação	57 (6,9%)
Produto com suspeita de estar sem registro	41 (4,9%)
Produto com outras práticas irregulares	36 (4,3%)
Suspeita de produto falsificado	23 (2,8%)
Produto de empresa irregular	14 (1,7%)
Não se recordam	309 (37,1%)

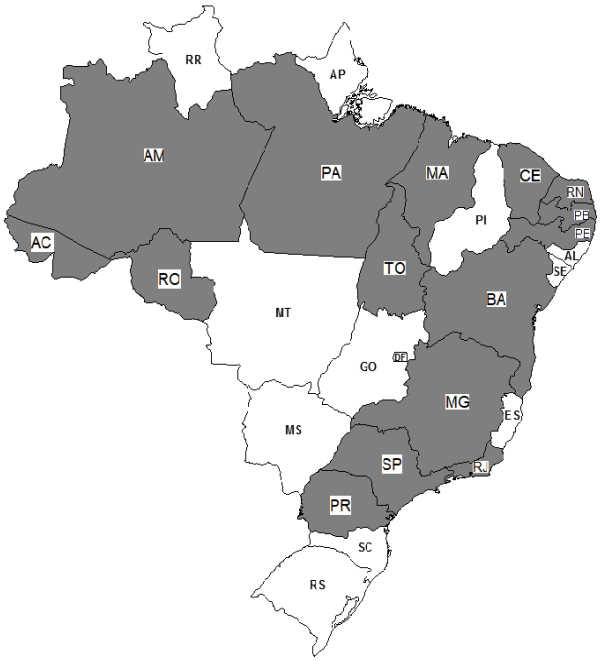
FONTE: O Autor (2019).

Houve associação estatística entre usar o Notivisa e o nível de formação. No grupo que já utilizou o sistema as porcentagens maiores (entre 22,7 a 38,9%) foram para os níveis de formação com mestrado até pós-doutorado, enquanto o grupo com apenas o ensino superior apresentou 15,5% desse grupo ($p<0,001$). Também houve maior uso do Notivisa com significância estatística no grupo de profissionais que possuem especialização e/ou possuem residência, de modo que 20,4% (n= 394) do grupo que já utilizou o Notivisa possuem especialização, enquanto 13,5% (n=438) não possuem ($p<0,001$). Já para residência, dos farmacêuticos que já utilizaram o sistema de notificação 44,4% (n=24) possuem essa formação e 15,8% (n=808) não a possuem ($p<0,001$).

Também foi possível verificar significância estatística quanto à utilização do Notivisa e a universidade de formação, sendo maior o uso entre os farmacêuticos oriundos de universidades públicas. Entre os profissionais que já utilizaram o Notivisa, 19,0% (n=187) são de universidades públicas enquanto 15,4% (n=645) são da rede privada ($p=0,006$).

A FIGURA 16 apresenta os estados de trabalho dos farmacêuticos que tiveram porcentagem de conhecimento do Notivisa maior que a porcentagem geral, ou seja, maior que 78,6%, estes estados estão apresentados na cor cinza. Comparativamente, a FIGURA 17 demonstra os estados com porcentagem de uso do Notivisa maior que a geral de 16,1%.

FIGURA 16 – ESTADOS COM CONHECIMENTO DO NOTIVISA MAIOR QUE A PORCENTAGEM GERAL



FONTE: O Autor (2019).
LEGENDA: Estados com porcentagem de conhecimento do Notivisa maior que 78,6% estão na cor cinza.

FIGURA 17 – ESTADOS COM USO DO NOTIVISA MAIOR QUE A PORCENTAGEM GERAL

FONTE: O Autor (2019)
LEGENDA: Estados com porcentagem de uso do Notivisa maior que 16,1% estão na cor cinza.

Comparando as FIGURAS 16 e 17, houve maior discrepância entre conhecimento e uso do Notivisa na região norte, com a maior parte dos estados apresentando porcentagens acima da média de conhecimento do sistema e abaixo da média em relação ao uso do programa. As regiões sul e sudeste apresentaram maiores porcentagens de uso do Notivisa.

3.4.8 Farmacovigilância e notificação ao Notivisa

Os farmacêuticos responderam através de uma escala Likert de 5 pontos, variando entre discordo fortemente e concordo fortemente sobre questões relativas a farmacovigilância e notificação ao Notivisa. A TABELA 13 apresenta as análises

referentes a essas questões com a estatística descritiva para cada questão e a porcentagem de concordo e discordo para cada afirmação.

Mais de 85,0% dos farmacêuticos concordaram sobre a importância da farmacovigilância e reconhecimento dos serviços de notificação como parte dos deveres do farmacêutico e da atenção farmacêutica.

Os 832 farmacêuticos que já utilizaram o Notivisa, deram suas opiniões sobre o sistema eletrônico. As respostas são apresentadas na TABELA 14.

TABELA 13 – OPINIÃO DOS FARMACÊUTICOS SOBRE FARMACOVIGILÂNCIA E NOTIFICAÇÃO

		Discordo Fortemente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo fortemente	Porcentagem discordo [1]	Porcentagem de concordo [2]
a) Eu acredito que farmacovigilância é importante	%	0,4	0,2	1,4	40,5	57,6	0,6	98,1
	n	20	11	70	2096	2979		
b) Notificar ao Notivisa faz parte dos deveres do farmacêutico	%	0,2	1,0	8,2	54,1	36,5	1,2	90,6
	n	9	51	425	2800	1889		
c) Notificar ao Notivisa faz parte da atenção farmacêutica	%	0,5	2,2	11,6	58,3	27,5	2,7	85,8
	n	24	113	600	3016	1421		

FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: n=5174 (Total de respostas utilizadas)

[1] Porcentagem de discordo (discordo fortemente + discordo) [2]Porcentagem de concordo (concordo + concordo fortemente)

TABELA 14 – OPINIÃO DOS FARMACÊUTICOS SOBRE O NOTIVISA

		Discordo Fortemente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo fortemente	Porcentagem de discordo[1]	Porcentagem de concordo[2]
a) Fazer uma notificação ao Notivisa é complexo	%	5,0	25,6	35,8	25,4	8,2	30,6	33,5
	n	42	213	298	211	68		
b) Fazer uma notificação ao Notivisa é muito demorado	%	3,8	24,0	38,5	26,6	7,1	27,9	33,7
	n	32	200	320	221	59		

FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: n=832 (Total de respostas utilizadas).

[1] Porcentagem de discordo (discordo fortemente + discordo) [2]Porcentagem de concordo (concordo + concordo fortemente)

Quanto à utilização do Notivisa, 33,5% (n=279) dos farmacêuticos que já utilizaram o sistema concordam que fazer uma notificação ao Notivisa é complexo e 33,7% (n=280) concordam que notificar ao sistema é uma tarefa demorada.

3.4.9 Barreiras para a utilização do Notivisa

Os 4342 farmacêuticos desse estudo que relataram nunca terem utilizado o Notivisa responderam a questões que podem demonstrar barreiras para a realização de notificações.

Questionados sobre o conhecimento clínico e técnico de medicamentos, a maioria dos farmacêuticos, 61,3% (n=2661) e 71,1% (n=3088) respectivamente, discordam que esses conhecimentos são insuficientes e por isso não realizam notificações. Também a maioria, discordaram que são barreiras para a notificação, não estarem convencidos sobre o tratamento confidencial dos relatos, admitir que os pacientes foram prejudicados, responsabilizarem-se legalmente pelos problemas e não estarem motivados a notificar.

Por outro lado, 32,0% (n=1389) relataram não realizar notificações por não possuírem acesso ao sistema no trabalho; 31,5% (n=1366) por não saber o endereço eletrônico para enviar os relatos e 35,9% (n=1558) concordaram que não notificam porque não sabem como notificar, sendo essas as três afirmações com maiores porcentagens de concordância como barreiras para a realização de notificações.

Os resultados completos são apresentados na TABELA 15 com a porcentagem de farmacêuticos respondentes em cada opção e o número (n). As duas colunas da direita apresentam a porcentagem de discordância e concordância para cada questão.

TABELA 15 – POSSÍVEIS BARREIRAS PARA A REALIZAÇÃO DE NOTIFICAÇÕES (n=4342)

		Discordo Fortemente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo fortemente	**Porcentagem de discordo[1]**	**Porcentagem de concordo[2]**
1. Eu não notifico ao Notivisa porque não tenho certeza da causa do problema	%	6,1	28,7	40,2	21,9	3,1	34,8	25,0
	n	266	1247	1746	952	133	1513	1085
2. Eu não notifico porque eu não tenho acesso ao Notivisa no meu trabalho	%	7,4	27,9	32,6	23,1	8,9	35,4	32,0
	n	323	1213	1417	1004	385	1536	1389
3. Eu não notifico ao Notivisa porque eu não sei o endereço eletrônico para enviar os relatos	%	9,5	32,2	26,8	25,5	6,0	41,7	31,5
	n	411	1399	1166	1107	259	1810	1366
4. Eu não notifico ao Notivisa porque eu não estou convencido do tratamento confidencial das informações relatadas	%	13,3	40,7	34,1	10,1	1,8	54,0	11,9
	n	579	1767	1480	437	79	2346	516
5. Eu não notifico ao Notivisa porque acho difícil admitir que os pacientes foram prejudicados	%	16,1	46,9	29,7	6,2	1,1	63,0	7,3
	n	697	2036	1289	271	49	2733	320
6. Eu não notifico ao Notivisa porque eu tenho medo de me responsabilizar legalmente pelos problemas	%	16,4	48,0	27,3	6,8	1,5	64,4	8,3
	n	713	2086	1184	294	65	2799	359
7. Eu não estou motivado a notificar ao Notivisa	%	11,4	38,8	29,7	16,4	3,6	50,2	20,1
	n	495	1684	1292	713	158	2179	871
8. Eu não notifico ao Notivisa porque meu conhecimento clínico é insuficiente	%	15,2	46,1	26,5	10,7	1,5	61,3	12,2
	n	660	2001	1152	463	66	2661	529
9. Eu não notifico ao Notivisa porque meu conhecimento técnico de medicamentos é insuficiente	%	18,4	52,7	21,8	6,2	0,9	71,1	7,1
	n	799	2289	945	268	41	3088	309
10. Eu não notifico porque eu não sei como notificar	%	9,1	28,8	26,2	29,3	6,5	38,0	35,9
	n	397	1251	1136	1274	284	1648	1558

FONTE: O autor (2019)
LEGENDA: n=4342 (Total de respostas utilizadas).
[1] Porcentagem de discordo (discordo fortemente + discordo) [2]Porcentagem de concordo (concordo + concordo fortemente)

3.4.10 Fatores de encorajamento para a realização de notificações ao Notivisa

Os 5174 farmacêuticos do estudo responderam questões que podem representar fatores encorajadores para a realização de notificações ao Notivisa. A maior porcentagem de concordância - 77,6% (n=4015) - como um fator encorajador foi para o estímulo “Receber material para entender o processo de notificação”, seguido de 69,2% (n=3581) para o fator “Receber mais retorno das notificações realizadas”. A questão com maior porcentagem de discordância - 31,7% (n=1540) - como fator de estímulo para o aumento da frequência dos relatos foi a notificação ser obrigatória.

As respostas completas são apresentadas na TABELA 16.

TABELA 16 – POSSÍVEIS FATORES DE ENCORAJAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DE NOTIFICAÇÕES (n=5174)

Eu notificarei mais se:		Discordo Fortemente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo fortemente	**Porcentagem de discordo[1]**	**Porcentagem de concordo[2]**
1. Eu fizer cursos para entender o processo de notificação	%	3,9	14,8	16,6	46,4	18,3	18,7	64,7
	n	202	766	860	2399	947	968	3346
2. Eu receber material para entender o processo de notificação	%	2,6	8,6	11,2	56,1	21,5	11,2	77,6
	n	135	44	580	2905	1110	179	4015
3. O processo de notificação for ensinado na faculdade	%	7,2	24,0	24,0	32,6	12,3	31,2	44,9
	n	371	1241	1241	1685	636	1612	2321
4. O processo de notificação for simplificado	%	2,5	10,5	21,6	48,7	16,6	13,0	65,3
	n	131	542	1119	2522	860	673	3382
5. For parte do meu dever profissional	%	3,2	13,3	23,1	45,3	15,1	16,5	60,4
	n	164	690	1197	2344	779	854	3123
6. Existir um incentivo	%	5,0	20,8	24,1	36,9	13,2	25,8	50,1
	n	259	1077	1248	1909	681	1336	2590
7. Eu receber mais retorno das notificações realizadas	%	2,1	8,5	20,3	49,7	19,5	10,6	69,2
	n	107	438	1048	2574	1007	545	3581
8. A notificação for obrigatória	%	6,4	25,3	29,6	28,3	10,4	31,7	38,7
	n	329	1211	1533	1465	536	1540	2001

FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: 5174 (Total de respostas utilizadas)

[1] Porcentagem de discordo (discordo fortemente + discordo) [2]Porcentagem de concordo (concordo + concordo fortemente)

3.5 DISCUSSÃO

O presente estudo recebeu respostas de 5174 farmacêuticos, sendo em sua maioria mulheres, jovens, com até 5 anos de formação e de experiência no varejo farmacêutico. A maior parte possui somente ensino superior, formados por universidades privadas, com currículo generalista. Os profissionais relataram recorrente identificação de DQ de medicamentos na rotina de trabalho mas a minoria já relatou problemas ao Notivisa. Também foi relatado falta de conhecimento sobre o sistema de notificações brasileiro e necessidades de estímulo à essa instrução.

Em 2016, o Brasil possuía 203600 farmacêuticos inscritos nos conselhos de classe (CFF, 2016). Baseado nesse dado, o presente estudo incluiu 2,5% dos farmacêuticos do país. Uma pesquisa realizada em 2014 com 19896 farmacêuticos brasileiros demonstrou que 58,2% dos farmacêuticos trabalhavam em farmácias e drogarias, sendo a principal área de atuação desses profissionais (SERAFIN; CORREIA JÚNIOR; VARGAS, 2015).

A predominância do sexo feminino em 73,7% do grupo de farmacêuticos entrevistados corrobora o encontrado por outros trabalhos, dando indícios de um processo de “feminização” da profissão farmacêutica, como também citado por outros autores (MATOS, TOASSI, OLIVEIRA, 2013; CORRER et al., 2014; FERNANDES; FREITAS; MELCHIORS, 2015; SERAFIN, CORREIA JÚNIOR, VARGAS, 2015; HIPÓLITO JÚNIOR et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017). Esse fenômeno não é observado apenas no Brasil; dados do Instituto Nacional de Estatística da Espanha demonstram que em 2017 as mulheres representavam 71,6% dos farmacêuticos (INE, 2017). Em uma pesquisa realizada em farmácias de 13 países europeus, as mulheres foram maioria em 11 deles: Bélgica, Dinamarca, Alemanha, Irlanda, Irlanda do Norte, Portugal, Malta, Escócia, Suécia, Suíça e País de Gales (HUGHES et al., 2010).

Outros trabalhos também encontraram uma população jovem de farmacêuticos próxima aos 35 anos de idade atuando no âmbito das drogarias e farmácias, com tempo médio de formado e de exercício profissional de 5 anos (SERAFIN; CORREIA JÚNIOR; VARGAS, 2015; HIPÓLITO JÚNIOR et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017). Os dados do presente estudo também corroboraram outros trabalhos em relação aos homens terem apresentado mais tempo de trabalho no varejo farmacêutico e terem se formado há mais tempo comparado às mulheres (HIPÓLITO JÚNIOR et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017).

No tocante à formação acadêmica, realizada em sua maioria em instituições privadas, os resultados foram semelhantes aos trabalhos de Serafin, Correia Júnior, Vargas (2015) e Oliveira e colaboradores (2017). Segundo dados da Comissão Assessora de Educação Farmacêutica, em torno de 87% do total de cursos de Farmácia no Brasil são oferecidos na rede privada (BRASIL, 2015). Esse predomínio dos estabelecimentos de educação privados iniciou-se a partir do final da década de 1990, devido a incentivos do Estado.

Os farmacêuticos incluídos no presente estudo revelaram baixa porcentagem de continuidade nos estudos após a graduação. A modalidade de especialização *Lato Sensu* predominou entre as formações realizadas. O mesmo foi observado por um estudo motivado pelos conselhos de classe dos farmacêuticos brasileiros. Isso pode ser explicado pelo grande número de cursos oferecidos nessa modalidade e pela dificuldade de oferta de cursos *Stricto Sensu* (SERAFIN; CORREIA JÚNIOR; VARGAS, 2015).

Grande parte dos farmacêuticos participantes desse estudo não eram proprietários dos estabelecimentos que trabalhavam. Esse dado minoritário não difere da realidade brasileira, pois em todo o país somente cerca de 25% das farmácias são de propriedade de farmacêuticos (CORRER; PONTAROLO; RIBEIRO, 2013).

A maioria das farmácias deste estudo são de redes, não demonstrando a realidade do Brasil onde ainda predominam as farmácias independentes, cerca de 92% dos estabelecimentos. Mesmo em minoria, em 2017, as redes detinham 41,6% das vendas de medicamentos no país (FEBRAFAR, 2018).

O predomínio dos DQ de medicamentos como principal motivo de utilização do sistema de notificações da Anvisa pelos farmacêuticos enfatiza a relevância da problemática dos medicamentos com falhas de qualidade – objetivo do estudo apresentado no Capítulo 2, e corrobora estudos já citados no Capítulo 01 desse trabalho (DUARTE; BATISTA; ALBUQUERQUE, 2014; CAON; FEIDEN; SANTOS, 2012; VISACRI et al. 2015).

O principal grupo de desvio de qualidade identificado na rotina de trabalho dos farmacêuticos esteve de acordo com a classe de maior número de notificações ao Notivisa, demonstrado no Capítulo 2, relativo a defeitos em comprimidos e blísteres. Os farmacêuticos relataram também com frequência os desvios descrito nas classes principais do Capítulo anterior, como problemas de embalagem, contaminações e problemas de estabilidade. O predomínio da identificação de problemas de qualidade

em comprimidos e blísteres corrobora a discussão realizada no Capítulo 2, no qual problemas com essas formas farmacêuticas representaram as principais notificações realizadas ao Notivisa pelos profissionais farmacêuticos e pelas farmácias e drogarias como instituições notificadoras. Tal fato pode estar relacionado com o maior contato e volume desses tipos de medicamentos nas farmácias e drogarias.

Os farmacêuticos que trabalham em drogarias e farmácias possuem importante responsabilidade no monitoramento contínuo da segurança dos medicamentos e são amplamente acessíveis para essa prática (OREAGBA; OGUNLEYE; OLAYEMI, 2011). Mais de 85% dos farmacêuticos questionados por este estudo acreditam que a farmacovigilância é importante e que realizar notificações faz parte da atenção farmacêutica e dos deveres dos farmacêuticos. A maioria dos profissionais também concordou com essas afirmações nos trabalhos de Al-Worafi et al. (2017) e Oreagba, Ogunleye e Olayemi (2011).

Embora mais de 80% dos farmacêuticos entrevistados já tenham identificado problemas de qualidade em medicamentos no dia a dia de trabalho, a porcentagem de direcionamento desses relatos para o Notivisa ou para as vigilâncias municipais ou estaduais foi baixa e grande parte dos profissionais relataram nunca terem utilizado o Notivisa. Oreagba, Ogunleye e Olayemi (2011) relataram situações parecidas: somente 3% dos farmacêuticos comunitários entrevistados já notificaram o sistema nacional de farmacovigilância. Canibal, Firmino e Castilho (2017) também relataram baixos reportes realizados por farmacêuticos aos órgãos de vigilância sanitária, demonstrando que esses profissionais ainda não têm como prática frequente a notificação desses relatos aos órgãos sanitários, mas sim mais frequentemente fazem o direcionamento dos problemas aos fabricantes dos medicamentos, como também observado nas respostas do nosso questionário. Visto a baixa contribuição das indústrias no banco de notificações demonstrado no Capítulo 2, tais informações dão indícios que os relatos existentes no Notivisa ainda são subnotificados.

Em estudo de Canibal, Firmino e Castilho (2017) o retorno das notificações realizadas ao Notivisa foi classificado como “péssimo” por 28% dos entrevistados e “ruim” por 17%, totalizando 45% de avaliação insatisfatória. No presente estudo, os farmacêuticos relataram que estariam mais motivados a notificar se recebessem mais retorno dos reportes realizados. Por outro lado, no mesmo estudo citado, 18% e 12% dos entrevistados consideraram “excelente” e “bom”, respectivamente, o retorno do laboratório fabricante do medicamento após notificação de algum problema

(CANIBAL; FIRMINO; CASTILHO, 2017). Neste trabalho, a notificação ao fabricante do medicamento foi citada como atitude tomada por mais da metade dos farmacêuticos que já identificaram DQ. Esses dados sugerem que uma maior atenção do órgão receptor das notificações pode estimular a prática das mesmas.

A maioria dos farmacêuticos não concorda que não notificam por falta de conhecimentos clínicos e técnicos sobre medicamentos, nem que não estão motivados a notificar ou que só aumentariam a frequência dos relatos se a notificação fosse obrigatória. O motivo para essa omissão parece estar relacionado com o desconhecimento sobre o sistema de notificação, demonstrado pelas questões respondidas como possíveis barreiras à notificação. No trabalho de Oreagba, Ogunleye e Olayemi (2011) também foi relatada a falta de conhecimento pelos farmacêuticos de como realizar uma notificação. Segundo Mahmoud e colaboradores (2014), somente 22,1% dos farmacêuticos comunitários entrevistados estavam familiarizados com o processo de notificação e somente 20,2% sabiam que eles poderiam enviar relatos de problemas relacionados a medicamentos por meio de um sistema *online*.

As questões com maiores porcentagens de concordância relativas aos possíveis fatores encorajadores para a realização de notificações pelos farmacêuticos corroboram as barreiras relativas à falta de conhecimento sobre o sistema, pois a maioria dos farmacêuticos concorda que notificariam mais se recebessem materias ou fizessem cursos para entender o processo de notificação. Também em concordância, relatado no trabalho de Oreagba, Ogunleye e Olayemi (2011), a maioria dos farmacêuticos comunitários estava disposta a praticar farmacovigilância caso houvesse treinamento. Tal estímulo faz sentido com as associações estatísticas encontradas neste trabalho, nas quais houve maior conhecimento e uso do Notivisa entre os farmacêuticos com maior nível de formação, com especialização e residência.

Varallo, Planeta e Mastroianni (2017) demonstraram que intervenções educativas com profissionais de saúde promoveram um aumento superior a 100% no número absoluto de relatos de eventos induzidos por medicamentos. As estratégias aplicadas na intervenção melhoraram o conhecimento dos participantes sobre farmacovigilância e aumentaram suas habilidades em preencher corretamente os formulários dos relatórios. O trabalho de Ribeiro-Vaz e colaboradores (2011) também demonstrou o aumento de notificações após intervenções educativas e acrescenta que os notificadores necessitam de intervenções regulares para se manterem

participativos. Mahmoud e colaboradores (2014) e Oreagba, Ogunleye e Olayemi (2011) destacam a necessidade urgente de programas educacionais a fim de aumentar o conhecimento e a conscientização dos farmacêuticos em relação aos processos de notificação.

Contudo, de nada adianta estimular o conhecimento e uso do Notivisa pelos farmacêuticos se o sistema não for adequado para o fim proposto. Segundo Passos (2003), é de grande importância que os formulários de notificação sejam claros, simples e fáceis de preencher e que os profissionais sejam orientados sobre a importância desse registro e seu preenchimento correto e completo. No entanto, os farmacêuticos entrevistados que já utilizaram o Notivisa acham que realizar uma notificação nesse sistema é complexo e demorado. Também houve alta concordância como estímulo à notificação se o processo fosse simplificado. Somado a essas respostas, como também discutido no Capítulo 2 deste trabalho, há indícios de que o sistema nacional de notificações brasileiro apresenta falhas e fragilidades. Assim, para além de programas de treinamento sobre o seu funcionamento, são necessárias melhorias no sistema no sentido de torná-lo mais simples e objetivo, podendo com isso minimizar erros durante o processo de notificação, aumentar a motivação dos profissionais e instituições a contribuírem com a farmacovigilância e também propiciar análises mais assertivas dos dados.

3.6 CONCLUSÃO

As respostas dos questionários dadas por farmacêuticos de drogarias e farmácias, predominantemente mulheres, jovens, com até 5 anos de formação e de experiência no varejo farmacêutico, demonstraram que estes profissionais possuem dados para alimentar os sistemas de farmacovigilância, uma vez que estão em contato direto com medicamentos e com os pacientes que relatam a eles problemas relacionados a medicamentos. Os profissionais reconhecem suas responsabilidades para com as ações de farmacovigilância e estão dispostos a contribuir, porém ainda demonstram baixa adesão a estas atividades, principalmente devido à falta de conhecimento sobre o sistema brasileiro de farmacovigilância. Os farmacêuticos demonstraram encorajamento para a realização ou aumento das notificações se instruídos adequadamente, além do desejo de simplificação do sistema e do recebimento de retorno das notificações realizadas.

REFERÊNCIAS

AL-WORAFI, Y. M. et al. Pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting: a perspective of community pharmacists and pharmacy technicians in Sana'a, Yemen. **Ther Clin Risk Manag.**, v. 7, n. 13, p.1175-1181, 2017.

ASSESSORIA DE IMPRENSA DA ANVISA (ASCOM). Programa Farmácias Notificadoras chega à Paraíba. 2015. Disponível em: <https://goo.gl/rFdmcA>. Acesso em: 14/11/2017.

BONAL, J. Los limites del rol del farmacéutico: hasta dónde debemos ir? **Pharm. Care Esp.**, v.2, p. 230-232, 2001.

BOYNTON, P. N. Administering, analysing, and reporting your questionnaire. British Medical Journal, London, v. 328, n. 7452, p. 1372-1375, 2004.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Comissão Assessora de Educação Farmacêutica. Relatório de cursos de farmácia do Brasil. Brasília, 2015. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/Perfil%20do%20farmac%C3%AAutico%20no%20Brasil%20_web.pdf>. Acesso em: 10/10/2018.

CANIBAL, N. A.; FIRMINO, B. A. M.; CASTILHO, J. C. Farmacovigilância em farmácias e drogarias: situação atual. **Revista Intellectus**, v. 1, n. 37, 2017.

CAON, S.; FEIDEN, I. R.; SANTOS, M. A. D. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v. 3, n. 1, p. 23-26, 2012.

CHISHOLM-BURNS, M.A. et al. Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: a systematic review. **Am J Health Syst Pharm**., v. 67, n.19, p.1624–1634, 2010.

CICCIA, G. N.; PERETTA, M. D. Reengenharia farmacêutica. Brasília: Ethosfarma, 2000.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). 2016. Disponível em: https://www.cff.org.br/pagina.php?id=801&titulo=Boletins. Acesso em: 11/01/2019.

CORRER, C. J. et al. Perfil de los farmacéuticos e indicadores de estrutura y proceso en farmacias de Curitiba - Brasil. **Seguimiento Farmacoterapéutico,** v. 2, n. 1, p. 37-45, 2004.

CORRER, C. J.; PONTAROLO, R.; RIBEIRO, A. S. de C. A farmácia comunitária no Brasil. In: CORRER, C. J; OTUKI, M. F. A prática farmacêutica na farmácia comunitária. Porto Alegre: Artmed, p. 23-26. 2013.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP). **Cartilha da Comissão assessora de Farmácia**. 2ª Edição, 2016. Disponível em: < https://www.crfsp.org.br/component/phocadownload/category/cartilhas-das-comissoes-assessoras-comites.html?download=5:cartilha-da-comissao-de-farmacia Acesso em: 09/10/2018.

DALTON, K.; BYRNE, S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. **Integrated Pharmacy Research and Practice**, v. 6, p. 37-46, 2017.

DUARTE, M. L; BATISTA, L. M; ALBUQUERQUE, P. M. S. Notificações de farmacovigilância em um hospital oncológico sentinela da Paraíba. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo,** v.5 n.1, 2014.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS REDES ASSOCIATIVISTAS E INDEPENDENTES DE FARMÁCIAS (FEBRAFAR), 2018. Disponível em: https://www.febrafar.com.br/grandes-redes-versus-pequenas-farmacias/. Acesso em: 11/01/2019.

FERNANDES, B. D.; FREITAS, R. R. de; MELCHIORS, A. C. Evaluation of pharmaceutical services: Structure and process indicators in community pharmacies. **Rev. Bras. Pesq. Saúde**, v. 17, n. 1, p. 31-37, 2015.

HIPÓLITO JÚNIOR et al. Quality indicators of pharmacists' services in community pharmacies in Paraná State, Brazil. **Braz. J. Pharm. Sci.,** v. 53, n.1, 2017.

HUGHES, C.M. et al. Provision of pharmaceutical care by community pharmacists: a comparison across Europe. **Pharm. World Sci.**, v.32, n.4, p.472-487, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (INE). **Nº de Farmacéuticos por Comunidades, Ciudades autónomas y Provincias de colegiación, edad y sexo.** Disponível em: < https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p416/a2017/l0/&file=s02002.px>. Acesso em: 11/01/2019.

MATOS, I. B.; TOASSI, R. F. C.; OLIVEIRA, M. C. Profissões e ocupações de saúde e o processo de feminilização: tendências e implicações. **Athenea Digital**, v. 13, n. 2, p. 239-244, 2013.

MAHMOUD, M.A. et al. Community pharmacists' knowledge, behaviors and experiences about adverse drug reaction reporting in Saudi Arabia. ***Saudi Pharm J.***, v. 22, n. 5, p. 411–418, 2014.

OLIVEIRA, N. V. B. de et al. Atuação profissional dos farmacêuticos no Brasil: perfil sociodemográfico e dinâmica de trabalho em farmácias e drogarias privadas. **Saude soc.**, v. 26, n. 4, 2017.

OREAGBA, I. A.; OGUNLEYE, O.J.; OLAYEMI S.O. The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf**., v. 20, p.30–35, 2011.

PASSOS, L. M. R. Assistir e vigiar: as ações da vigilância epidemiológica na unidade básica de saúde – situação atual e perspectivas. 2003. 239 f. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Ribeirão Preto, 2003.

RIBEIRO-VAZ, I. et al. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 1, p. 129-35, 2011.

SERAFIN, C.; CORREIA JÚNIOR, D.; VARGAS, M. **Perfil do farmacêutico no Brasil: relatório.** Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2015.

VARALLO, F. R.; PLANETA, C. S.; MASTROIANNI, P. de C. Effectiveness of pharmacovigilance: multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff. **Clinics**, v. 72, n.1, 2017.

VISACRI, M. B. et al. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. **Saudi Pharm J**, v. 23, n. 2, p. 130-7, 2015.

APÊNDICE I – LISTA DE PALAVRAS ORIGINAIS E CORRIGIDAS

Nota: Devido a acordos de confidencialidade, nomes comerciais de medicamentos foram substituídos por “X”.

Forma Original	Forma Corrigida	n
blister	blíster	10326
blisteres	blíster	790
val	validade	744
blisters	blíster	729
cp	comprimido	700
bl	blíster	338
blísteres	blíster	300
nao	não	281
conteudo	conteúdo	273
iv	intravenoso	225
sf	soro fisiológico	211
amp	ampola	208
ev	endovenoso	205
fab	fabricação	198
inj	injetável	196
cpr	comprimido	165
comp	comprimido	163
laboratorio	laboratório	155
extravazamento	extravasamento	154
microfuros	microfuro	148
fisiologico	fisiológico	148
ausencia	ausência	141
particulas	partícula	137
im	intramuscular	136
farmace	farmacêutico	135
sodio	sódio	131
afe	autorização de funcionamento	130
mail	e-mail	121
lab	laboratório	118
particula	partícula	115
cps	cápsula	115
esfarelados	esfarelado	114
10cp	comprimido	112
liófilo	liofilizado	111
dificil	difícil	109
possvel	possível	107
obs	observação	106
aluminio	alumínio	101
gluconato	gliconato	97
envólucro	invólucro	97
diluido	diluído	94
primria	primário	91
po	pó	90
fentanila	fentanil	86
presena	presença	82

farmacia	farmácia	81
plastico	plástico	77
calcio	cálcio	76
rtulo	rótulo	72
blísters	blíster	72
cefepima	cefepime	71
desconectou	desconectar	69
farmaceutica	farmacêutico	68
ausncia	ausência	66
anvis	anvisa	66
quimica	química	65
farmacotcnica	farmacotécnico	64
notificao	notificado	63
soluo	solução	62
injetavel	injetável	62
reconstituido	reconstituir	58
medicao	medição	58
colorao	coloração	58
possivel	possível	57
desconecta	desconectar	57
vasamento	vazamento	56
insatisfatorio	insatisfatório	56
equipos	equipo	55
alcool	álcool	55
X	Dipirona	54
bupivacaina	bupivacaína	53
cx	caixa	52
vigilncia	vigilância	51
terapeutica	terapêutico	51
tres	três	50
superintendncia	superintendência	50
possuia	possuir	50
orificio	orifício	50
farma	farmácia	50
farmcia	farmácia	48
X	clorexidina	46
kg	quilograma	46
anlodipino	anlodipina	46
teicoplanina	teicoplamina	44
min	minuto	44
flaconetes	flaconete	43
20cp	comprimido	43
segurana	segurança	42
fisiologica	fisiológico	42
anestesico	anestésico	42
plastica	plástico	41
identificao	identificado	41
conecção	conexão	41
sf0	soro fisiológico	40
quimioterápicos	quimioterápico	40
presc	prescrito	40
neocaina	neocaína	40
caps	cápsula	40

administrao	administrar	40
aditivação	aditivo	40
tecnica	técnico	39
potassio	potássio	39
involucro	invólucro	39
ambar	âmbar	39
envolucro	invólucro	38
saude	saúde	37
sacverdeflor	sac verde flor	37
residuo	resíduo	37
X	alprazolam	37
marron	marrom	37
lidocaina	lidocaína	37
dragea	drágea	37
escopolamina	escopalamina	36
email	e-mail	36
X	lidocaína	35
nacl	cloreto de sódio	35
X	norepinefrina	35
X	trometamol	34
sodica	sódio	34
secundria	secundário	34
necessario	necessário	34
meropeném	meropenem	34
alterao	alteração	34
varios	vários	32
reaçoes	reação	32
potássica	potássico	32
X	nutrição	32
extravazando	extravasar	32
X	leuprorrelina	32
diluida	diluído	32
caracteristicas	característica	32
valvula	válvula	31
tambem	também	31
sachês	sachê	31
ja	já	31
blster	blíster	31
soluçao	solução	30
solucao	solução	30
rotulos	rótulo	30
raqui	raquidiana	30
fluoruracila	fluorouracil	30
estufamento	estufar	30
aparencia	aparência	30
visivel	visível	29
fitoterápicos	fitoterápico	29
colaba	colabar	29
intercorrências	intercorrer	28
esfarelam	esfarelar	28
emabalagem	embalagem	28
X	Amoxicilina e clavulanato	28
diluio	diluído	28

cristalia	Cristália	28
clonazepan	clonazepam	28
unitarizar	unitarização	27
fúngica	fúngico	27
consistencia	consistência	27
cirurgico	cirúrgico	27
meronem	meropenem	26
infusora	infusor	26
glicofisiológico	glicose e soro fisiológico	26
fenitoina	fenitoína	26
cpsulas	cápsula	26
tcnica	técnico	25
lipid	lipídio	25
farmaceutico	farmacêutico	25
cap	cápsula	25
retirá	retirar	24
X	omeprazol	24
granulos	grânulo	24
esteril	estéril	24
cpsula	cápsula	24
aplicao	aplicado	24
unitarizao	unitarização	23
reconstituio	reconstituir	23
reacoes	reação	23
pellets	pellet	23
liofilo	liofilizado	23
indentificação	identificação	23
cáps	cápsula	23
anestesiologista	anestesista	23
almotolias	almotolia	23
medicamneto	medicamento	22
glicofisiológica	glicose e soro fisiológico	22
dosadora	dosador	22
caracteristico	característica	22
caracteristica	característica	22
anlise	análise	22
sdio	sódio	21
X	Ranitidina	21
midazolan	midazolam	21
laboratrio	laboratório	21
bliste	blíster	21
sobrenadantes	sobrenadante	20
rotúlo	rótulo	20
pcte	pacote	20
nauseas	náusea	20
municipio	município	20
ministrio	ministro	20
latex	látex	20
nú	nu	19
lot	lote	19
linhamax	linha max	19
hrs	horas	19
homogenização	homogeinização	19

generico	genérico	19
embalgem	embalagem	19
coloracao	coloração	19
X	Imunoglobulina Antitetânica	19
antineoplásicos	antineoplásico	19
X	anastrozol	19
superficie	superfície	18
solubilizou	solubilizar	18
pirogênica	pirogênico	18
medic	médico	18
esfarelou	esfarelar	18
dormire	dormir	18
15cp	comprimido	18
vedao	vedar	17
utilizá	utilizar	17
tramadon	tramadol	17
residuos	resíduos	17
proximo	próximo	17
misoprostol	misoprostrol	17
manipulao	manipulação	17
fragil	frágil	17
emb	embalagem	17
drageas	drágea	17
comprimid	comprimido	17
compr	comprar	17
coloraçao	coloração	17
bimatoprosta	brimatoprosta	17
alergica	alérgico	17
abrí	abrir	17
separá	separar	16
puncionado	puncionar	16
oleo	óleo	16
mes	mês	16
flexivel	flexível	16
fev	fevereiro	16
farmaco	fármaco	16
extravazou	extravasar	16
colaração	coloração	16
atraves	através	16
antibiotico	antibiótico	16
1cp	cápsula	16
unitarizadas	unitarização	15
unid	unidade	15
suspenção	suspensão	15
saida	saída	15
recosntituição	reconstituição	15
ocorrencia	ocorrência	15
metlica	metálico	15
lipídica	lipídio	15
inves	invés	15
hosp	hospital	15
frequencia	frequência	15
embalegem	embalagem	15

embalage	embalagem	15
10cps	cápsula	15
trincados	trincado	14
semissólidos	semissólido	14
reconstituida	reconstituir	14
quimioterapico	quimioterápico	14
pe	pé	14
nã	não	14
nimodipino	nimodipina	14
medicament	medicamento	14
lquido	líquido	14
intercorrência	intercorrer	14
gland	glândula	14
estao	estão	14
X	diprospam	14
cirurgica	cirúrgico	14
agila	ágila	14
vigilancia	vigilância	13
vedamento	vedação	13
suspensao	suspensão	13
subaracnóide	subaracnóideo	13
proprio	próprio	13
prod	produto	13
X	Carbonato de Cálcio e Colecalciferol	13
X	Oliclinomel	13
medicaçao	medicação	13
isotonica	isotônico	13
inalatório	inalatória	13
impossivel	impossível	13
ilegivel	ilegível	13
hiperbárica	hiperbárico	13
fabricao	fabricação	13
extravazado	extravasamento	13
distribuido	distribuído	13
digluconato	digliconato	13
X	diazepam	13
cutaneo	cutâneo	13
contracep	contracepção	13
conexao	conexão	13
comple	completo	13
blt	blíster	13
ambalagem	embalagem	13
acetilsalicilico	acetilsalicílico	13
utilizao	utilizar	12
terapeutico	terapêutico	12
sodico	sódio	12
sao	são	12
recontituição	reconstituição	12
quebrá	quebrado	12
preciptado	precipitado	12
possue	possuir	12
ondasetrona	ondansetrona	12

obsevou	observar	12
ministerio	ministério	12
mesm	mesmo	12
meropenen	meropenem	12
limited	limitado	12
injeo	injetável	12
glicofisiologico	glicose e soro fisiológico	12
X	gentamicina	12
fisiolgico	fisiológico	12
fabr	fabricação	12
estravasamento	extravasamento	12
emba	embalagem	12
despreendimento	desprendimento	12
contéudo	conteúdo	12
compimido	comprimido	12
behring	boehringer	12
ausêcnia	ausência	12
alveolo	alvéolo	12
alumnio	alumínio	12
adm	administração	12
terciaria	terciário	11
responsavel	responsável	11
realiz	realizar	11
raquianestesias	raquianestesia	11
qdo	quando	11
peritonial	peritoneal	11
periodo	período	11
oligoelementos	oligolemento	11
monoidratada	monohidratada	11
medicmento	medicamento	11
medicacao	medicação	11
mediamento	medicamento	11
limpida	límpido	11
kcal	caloria	11
injetvel	injetável	11
injetaveis	injetável	11
identificaçao	identificação	11
hemodialise	hemodiálise	11
garamicina	gentamicina	11
furp	furo	11
frs	frasco	11
formao	formar	11
estravazamento	extravasamento	11
estorou	estourar	11
dissódica	dissódico	11
despreendeu	desprender	11
contaminantes	contaminante	11
colirio	colírio	11
bliter	blíster	11
amoxacilina	amoxicilina	11
administ	administrar	11
500cp	comprimido	11
12h	horas	11

âmpola	ampola	10
venc	vencimento	10
vedadora	vedador	10
umido	úmido	10
X	tazobactam	10
sáude	saúde	10
substituido	substituído	10
subaracnoideo	subaracnóideo	10
reconstiuição	reconstituição	10
proteje	proteger	10
plstica	plástico	10
X	oxacilina	10
npp	nutrição parenteral	10
notificadora	notificador	10
milimetragem	milímetro	10
medicaçã	medicação	10
limpido	límpido	10
ident	identificar	10
horario	horário	10
gts	gota	10
gr	grama	10
fraso	frasco	10
frasc	frasco	10
fluorouracila	fluorouracil	10
fisico	físico	10
fabricacao	fabricação	10
extravasada	extravasamento	10
eficacia	eficácia	10
conseqüente	consequente	10
comrpimido	comprimido	10
compimidos	comprimido	10
apresnta	apresenta	10
apresen	apresenta	10
anestesiologistas	anestesista	10
alúminio	alumínio	10
aerosol	aerossol	10
30cp	comprimido	10
14cp	comprimido	10
12hs	horas	10
X	vancomicina	9
tensoativos	tensoativo	9
X	tenoxicam	9
subaracnoide	subaracnóideo	9
retard	retardo	9
X	dexclorfeniramina	9
ouvidori	ouvidoria	9
necessrio	necessário	9
necessaria	necessário	9
medicmaento	medicamento	9
medicame	medicamento	9
liquor	líquor	9
integros	íntegro	9
infusao	infusão	9

informaes	informação	9
ilegiveis	ilegível	9
identicas	idêntico	9
gov	governador	9
frsco	frasco	9
frsaco	frasco	9
fluoxetin	fluoxetina	9
fisica	físico	9
farmacutica	farmacêutico	9
farmacêuticos	farmacêutico	9
enbalagem	embalagem	9
embulo	êmbolo	9
element	elemento	9
diretamento	diretamente	9
desperdicio	desperdício	9
desconectando	desconectado	9
contaminante	contaminação	9
comrpimidos	comprimido	9
citostáticos	citostático	9
X	ciprofloxacino	9
caselas	casela	9
cardio	cardiologia	9
buscopam	buscopan	9
beker	béquer	9
aspirao	aspirar	9
aprox	aproximadamente	9
apresent	apresenta	9
aplicaçao	aplicação	9
amoxilina	amoxicilina	9
alcon	álcool	9
administraçao	administração	9
abdomen	abdômen	9
60g	gramas	9
30cpr	comprimido	9
10cpr	comprimido	9
ítem	item	8
warfarina	varfarina	8
visiveis	visível	8
violao	violado	8
valproico	valpróico	8
ultimos	último	8
tecnico	técnico	8
segundária	secundário	8
ressuspende	ressuspendeu	8
questao	questão	8
prejuizo	prejuízo	8
preciptação	precipitação	8
precipitao	precipitar	8
pod	pode	8
plasticas	plástico	8
plantao	plantão	8
partcula	partícula	8
ocorrncia	ocorrência	8

ocorrencias	ocorrência	8
ntegra	íntegro	8
X	metronidazol	8
metalica	metálico	8
medicamnto	medicamento	8
medicamen	medicamento	8
infus	infusão	8
indicios	indício	8
hidrocortizona	hidrocortisona	8
X	hemofilia	8
gotejo	gotejar	8
fras	frasco	8
flucazol	fluconazol	8
floculações	floculação	8
fabric	fabricação	8
esterelidade	esterilidade	8
envasados	envasado	8
encontr	encontrado	8
dissulfeto	dissulfeto	8
disperdício	desperdício	8
codigo	código	8
X	codeína	8
blistes	blíster	8
bigbag	bibag	8
arteri	artéria	8
alteraçao	alteração	8
alprazolan	alprazolam	8
zerado	zerar	7
xylocaína	xilocaína	7
vomitos	vômito	7
vizualização	visualização	7
vazemento	vazamento	7
vasando	vazamento	7
vacuo	vácuo	7
unitarizado	unitarização	7
torax	tórax	7
terapeuticas	terapêutico	7
tambm	também	7
superdosagem	super dosagem	7
reconstituiçao	reconstituição	7
preenchê	preencher	7
polivitaminico	polivitamínico	7
plstico	plástico	7
piperaciclina	piperacilina	7
perfurá	perfurar	7
partculas	partícula	7
oftalmica	oftálmico	7
ocasio	ocasião	7
X	novamicina	7
manip	manipular	7
ltd	ltda	7
liquidos	líquidos	7
ipratropio	ipratrópio	7

ineficacia	ineficácia	7
indice	índice	7
indentificado	identificação	7
impossibilitanto	impossibilitando	7
identica	identificar	7
identi	idêntico	7
X	lidocaína e epinefrina	7
X	lidocaína e epinefrina	7
X	miconazol	7
gt	gota	7
fotoprotetor	fotoprotetora	7
folinico	folínico	7
farsco	frasco	7
farmoterápica	farmoterapia	7
existencia	existência	7
X	atropina	7
esfarinhando	esfarelar	7
esclusivo	exclusivo	7
emblagem	embalagem	7
embagem	embalagem	7
emabalgem	embalagem	7
discusso	discussão	7
destacá	destacar	7
desconectada	desconectado	7
cásula	cápsula	7
colabadas	colabado	7
clorexidine	clorexidina	7
clavulonato	clavulanato	7
clav	clave	7
carvedilat	carvedilol	7
blistado	emblistado	7
blist	blíster	7
bliester	blíster	7
bister	blíster	7
bilster	blíster	7
autovedável	autovedante	7
area	área	7
apreseta	apresenta	7
aplicacao	aplicação	7
antineoplasico	antineoplásico	7
anestsico	anestésico	7
ampolagem	embalagem	7
amoxil	amoxicilina	7
alertanto	alertar	7
admnistração	administração	7
8cp	comprimido	7
àgua	água	6
vilgilância	vigilância	6
verif	verificação	6
validad	validade	6
usuaria	usuário	6
urticariformes	urticariforme	6
unica	única	6

umidecido	umedecido	6
trastuzumabe	transtuzumabe	6
tranexamico	tranexâmico	6
X	trometamol	6
sódia	sódio	6
soluçlão	solução	6
secundario	secundário	6
secrtaria	secretaria	6
sachet	sachê	6
retiradode	retirado de	6
respiratorio	respiratório	6
resistencia	resistência	6
relatorio	relatar	6
quimico	químico	6
pérfuro	perfurar	6
propria	própria	6
produ	produto	6
problem	problema	6
prob	probabilidade	6
possuiam	possuir	6
port	porta	6
poliaminoácidos	poliaminoácido	6
plática	plástico	6
perfurao	perfurar	6
pediatrico	pediátrico	6
parkinsol	parkinson	6
papaina	papaína	6
pantozol	pantoprazol	6
pacient	paciente	6
ondansentrona	ondansetrona	6
obervou	observar	6
ntegro	íntegro	6
notificaes	notificação	6
normastig	neostigmina	6
noripurum	ferripolimaltose	6
nitroprussiato	nitroprusseto	6
nehuma	nenhum	6
microaberturas	pequenas aberturas	6
metalico	metálico	6
mesmma	mesmo	6
melfalano	melfalana	6
magnesio	magnésio	6
labs	laboratório	6
laboratótio	laboratório	6
injetveis	injetável	6
informá	informe	6
impssibilitando	impossibilitando	6
identificacao	identificação	6
identicos	idêntico	6
hidroxido	hidróxido	6
glico	glicose	6
gase	gaze	6
gargalho	gargalo	6

fármacia	farmácia	6
fotossensivel	fotossensível	6
floculou	flocular	6
X	filgrastim	6
euqipo	equipo	6
estravazado	extravasamento	6
estav	estar	6
espectroprima	espectoprima	6
enterico	entérico	6
encartelamento	encartuxamento	6
emititdo	emitido	6
emblistamento	blistagem	6
embalagen	embalagem	6
embal	embalagem	6
X	dimenidrinato	6
dosadores	dosador	6
dormec	dormência	6
distribuidos	distribuído	6
disponivel	disponível	6
dispersível	dispersão	6
desagradavel	desagradável	6
Criana	criança	6
Cr	creme	6
contaminao	contaminação	6
conectá	conectar	6
compromidos	comprimido	6
compromentendo	comprometer	6
colabada	colabado	6
codeina	codeína	6
cloridato	cloridrato	6
claris	coloração	6
cesária	cesárea	6
X	ceftazidima	6
caix	caixa	6
blsiteres	blíster	6
X	bacteremia	6
aricilina	ampicilina	6
apola	ampola	6
anticoagulao	anticoagulação	6
aluminizada	com alumínio	6
alteraes	alteração	6
alteracao	alteração	6
almontolias	almotolia	6
alergico	alérgico	6
alcoolica	alcoólico	6
acidos	ácido	6

APÊNDICE II – E-MAIL CONVITE

O Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo com farmacêuticos que trabalham em drogarias ou farmácia.

Esta pesquisa é uma iniciativa da Associação Brasileira das Redes de Farmácias e Drogarias (Abrafarma), com apoio técnico da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Nosso objetivo é conhecer as práticas e conhecimentos dos farmacêuticos em relação à oferta de serviços farmacêuticos e realização de farmacovigilância em farmácias e drogarias.

Este projeto possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, sob o número 82909318400000102, e sua participação é voluntária.

Sua participação é anônima e voluntária e estará colaborando para melhorarmos os serviços farmacêuticos no país. Por favor, clique aqui para ter acesso ao termo de consentimento livre e esclarecido.
[Link que deu acesso ao conteúdo disponibilizado no Apêndice II]

Se você concorda em participar, por favor, clique em "Ok" para prosseguir.
[Link que deu acesso ao conteúdo disponibilizado no Apêndice III]

APÊNDICE III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Prof. Dr. Roberto Pontarolo – orientador, Prof. Dr. Cassyano Januário Correr – co-orientador, Mayra Bruna Fedalto e Vinícius Lins Ferreira – alunos de pós-graduação – da Universidade Federal do Paraná, convidamos o(a) Sr.(a), farmacêutico(a) atuante em farmácia/drogaria a participar de um estudo intitulado **"**Serviços farmacêuticos e farmacovigilância: uma avaliação sobre o comportamento e prática dos farmacêuticos atuantes em farmácias e drogarias".

1. O objetivo desta pesquisa é investigar o comportamento e prática dos farmacêuticos atuantes em farmácias e drogarias quanto à oferta de serviços farmacêuticos e realização de farmacovigilância.
2. Caso você participe da pesquisa, será necessário responder a um questionário eletrônico composto de questões abertas e fechadas.
3. Para tanto o(a) Sr.(a) deverá preencher o questionário via plataforma SurveyMonkey®, o que levará não mais que 30 minutos.
4. É possível que o(a) Sr.(a) experimente algum desconforto, principalmente relacionado a constrangimento provocado por alguma pergunta.
5. Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser constrangimento principalmente relacionado às perguntas de ordem pessoal, motivação profissional ou de avaliação de conhecimento.
6. Os benefícios esperados com essa pesquisa são contribuir para o conhecimento da profissão farmacêutica, serviços farmacêuticos e farmacovigilância em farmácias e drogarias, embora nem sempre o(a) Sr.(a) seja diretamente beneficiado por sua participação neste estudo.
7. Os pesquisadores responsáveis por este estudo poderão ser localizados na Universidade Federal do Paraná – Setor de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia – Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico para fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.
8. A sua participação neste estudo é voluntária e se o(a) Sr.(a) não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento.
9. As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas responsáveis por esse estudo: Prof Dr. Roberto Pontarolo – professor

orientador, Prof. Dr. Cassyano Januário Correr – co-orientador, Mayra Bruna Fedalto e Vinicius Lins Ferreira – alunos de pós-graduação da Universidade Federal do Paraná. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade.

10. O questionário eletrônico obtido será utilizado unicamente para essa pesquisa e será apagado ao término do estudo, dentro de 6 meses, até a compilação dos dados.
11. O(a) Sr.(a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.
12. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.
13. Se o(a) Sr.(a) tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

APÊNDICE IV – ACEITE OU RECUSA AO TCLE

Concordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

1. Sim
2. Não

APÊNDICE V – CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Você trabalha atualmente em uma farmácia/ drogaria?

1. Sim
2. Não

APÊNDICE VI – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

PERFIL PESSOAL

1. **Sexo** ( ) Masculino ( ) Feminino ( )

2. **Qual é a sua idade (em anos)?**

3. **Em que estado você trabalha?**

4. **Há quanto tempo você é formado(a) em farmácia?** (Em anos, número inteiro. p.ex. 1, 2, etc., sendo 0 para menos de 1 ano).

5. **Há quanto tempo você trabalha na área do varejo farmacêutico?** (Em anos, número inteiro. p.ex. 1, 2, etc., sendo 0 para menos de 1 ano).

PERFIL PROFISSIONAL

6. Há quanto tempo você trabalha na sua farmácia/drogaria atual? (Em anos)

7. Você é proprietário(a) da farmácia/ drogaria que trabalha? ( ) Sim ( ) Não

8. Você ocupa algum cargo de gerência na sua farmácia/drogaria?
( ) Sim ( ) Não

FORMAÇÃO ACADÊMICA

9. Há quanto tempo você é formado (a) em farmácia (em anos)?

10. Onde você se graduou? ( ) Universidade pública ( ) Universidade privada

11. Você é farmacêutico (a) pelo currículo generalista? ( ) Sim ( ) Não

12. Marque a(s) opção(es) referente(s) à sua formação atual:
( ) Superior completo
( ) Especialização (Pós-Graduação Lato Sensu)
( ) Residência profissional
( ) Mestrado
( ) Doutorado
( ) Pós-doutorado

PERFIL DAS DROGARIAS/ FARMÁCIAS

14. Em que tipo de farmácia você trabalha?
( ) Rede (Incluindo franquia, associação, rede própria)
( ) Independente

DESVIOS DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

15. Escolha o(s) caso(s) que você já identificou ou recebeu queixas de pacientes no seu dia a dia de trabalho, relacionado a desvios de qualidade de medicamentos.

( ) Mudança de coloração, odor, sabor, turbidez

( ) Precipitação, dificuldade de dissolução, dificuldade de homogeneização, formação de gases

( ) Presença de sujidades e corpos estranhos, pigmentos nos comprimidos

( ) Problemas no material de acondicionamento (vazamento, rachaduras), embalagem danificada e/ ou aberta

( ) Quebras e divisões na forma farmacêutica

( ) Falta de comprimidos no blister, conteúdo abaixo do especificado na embalagem, ausência de medicamento na embalagem

( ) Embalagem trocada, erros na embalagem

( ) Erros na bula

( ) Não tive conhecimento de nenhum desvio de qualidade de medicamento

16.Que atitude(s) você tomou após perceber ou receber queixas de medicamentos com desvios de qualidade? (Você pode escolher mais de uma opção)

( ) Notificou o profissional prescritor ou outro profissional de saúde que acompanha seu paciente

( ) Notificou algum órgão sanitário.

( ) Fez uma notificação espontânea ao NOTIVISA

( ) Notificou o Conselho Regional de Farmácia

( ) Notificou sua rede de farmácia

( ) Notificou a distribuidora do medicamento

( ) Notificou o fabricante do medicamento

( ) Avisou o seu superior imediato

( ) Nenhuma atitude

( ) Outro. Qual?

NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E QUEIXAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS

17.Você conhece o Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) da ANVISA?

( ) Não tenho conhecimento (Encaminhar para a pergunta 20)
( ) Conheço mas nunca utilizei (Encaminhar para a pergunta 20)
( ) Conheço e já utilizei (Encaminhar para a pergunta 19)

18. Que tipo de problema você já notificou ao NOTIVISA?

( ) Evento Adverso
( ) Inefetividade terapêutica
( ) Erro de medicação
( ) Produto com suspeita de desvio de qualidade
( ) Produto com suspeita de estar sem registro
( ) Produto de empresa irregular
( ) Suspeita de produto falsificado
( ) Produto com outras práticas irregulares

19. *[Questões destinadas aos farmacêuticos que nunca utilizaram o Notivisa]*

O Notivisa é um sistema da Anvisa disponível na *Internet* que recebe notificações de suspeitas de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos. Um evento adverso resultou em dano ao paciente, podendo ser uma reação adversa a um medicamento, inefetividade terapêutica ou erros de medicação. Já a queixa técnica é um problema observado no produto que não causou dano à saúde do paciente, podendo ser um desvio de qualidade ou problemas no atendimento à legislação. A detecção, avaliação, compreensão e prevenção desses problemas é chamada de farmacovigilância.

Gostaríamos de conhecer sua opinião sobre a realização de farmacovigilância pelos farmacêuticos nas farmácias/drogarias através da notificação de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos ao Notivisa. Não há respostas certas ou erradas. Marque a opção que melhor representa sua opinião:

	Concordo Fortemente	Concordo	Não concordo nem discordo	Discordo	Discordo Fortemente
a) Eu acredito que farmacovigilância é importante	( )	( )	( )	( )	( )
b) Notificar ao Notivisa faz parte dos deveres do farmacêutico	( )	( )	( )	( )	( )
c) Notificar ao NOTIVISA faz parte da atenção farmacêutica	( )	( )	( )	( )	( )
d) Eu não notifico ao NOTIVISA porque não tenho certeza da causa do problema	( )	( )	( )	( )	( )
e) Eu não notifico porque eu não tenho acesso ao NOTIVISA no meu trabalho	( )	( )	( )	( )	( )
f) Eu não notifico ao NOTIVISA porque eu não sei o endereço eletrônico para enviar os relatos	( )	( )	( )	( )	( )
g) Eu não notifico ao NOTIVISA porque eu não estou convencido do tratamento confidencial das informações relatadas	( )	( )	( )	( )	( )
h) Eu não notifico ao NOTIVISA porque acho difícil admitir que os pacientes foram prejudicados	( )	( )	( )	( )	( )
i) Eu não notifico ao NOTIVISA porque eu tenho medo de me responsabilizar legalmente pelos problemas	( )	( )	( )	( )	( )
j) Eu não estou motivado a notificar ao NOTIVISA	( )	( )	( )	( )	( )
k) Eu não notifico ao NOTIVISA porque meu conhecimento clínico é insuficiente	( )	( )	( )	( )	( )

	Concordo Fortemente	Concordo	Não concordo nem discordo	Discordo	Discordo Fortemente
l) Eu não notifico ao NOTIVISA porque meu conhecimento técnico de medicamentos é insuficiente	( )	( )	( )	( )	( )
m) Eu não notifico por que eu não sei como notificar	( )	( )	( )	( )	( )
Eu notificarei ao NOTIVISA se:					
n) Eu fizer cursos para entender o processo de notificação	( )	( )	( )	( )	( )
o) Eu receber material para entender o processo de notificação	( )	( )	( )	( )	( )
p) O processo de notificação for ensinado na faculdade	( )	( )	( )	( )	( )
q) O processo de notificação for simplificado	( )	( )	( )	( )	( )
r) For parte do meu dever profissional	( )	( )	( )	( )	( )
s) Existir um incentivo	( )	( )	( )	( )	( )
t) Eu receber mais retorno das notificações realizadas	( )	( )	( )	( )	( )
u) A notificação for obrigatória	( )	( )	( )	( )	( )

20. *[Questões destinadas aos farmacêuticos que já utilizaram o Notivisa]*

O Notivisa é um sistema da Anvisa disponível na *Internet* que recebe notificações de suspeitas de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos. Um evento adverso resultou em dano ao paciente, podendo ser uma reação adversa a um medicamento, inefetividade terapêutica ou erros de medicação. Já a queixa técnica é um problema observado no produto que não causou dano à saúde do paciente,

podendo ser um desvio de qualidade ou problemas no atendimento à legislação. A detecção, avaliação, compreensão e prevenção desses problemas é chamada de farmacovigilância.

Gostaríamos de conhecer sua opinião sobre a realização de farmacovigilância pelos farmacêuticos nas farmácias/drogarias através da notificação de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos ao Notivisa. Não há respostas certas ou erradas. Marque a opção que melhor representa sua opinião:

	Concordo Fortemente	**Concordo**	**Não concordo nem discordo**	**Discordo**	**Discordo Fortemente**
a) Eu acredito que farmacovigilância é importante	( )	( )	( )	( )	( )
b) Notificar ao Notivisa faz parte dos deveres do farmacêutico	( )	( )	( )	( )	( )
f) Notificar ao Notivisa faz parte da atenção farmacêutica	( )	( )	( )	( )	( )
g) Fazer uma notificação ao NOTIVISA é complexo	( )	( )	( )	( )	( )
h) Fazer uma notificação ao NOTIVISA é muito demorado	( )	( )	( )	( )	( )
Eu notificarei ao NOTIVISA com maior frequência se:					
k) Eu fizer cursos para entender o processo de notificação	( )	( )	( )	( )	( )
l) Eu receber material para entender o processo de notificação	( )	( )	( )	( )	( )
m) O processo de notificação for ensinado na faculdade	( )	( )	( )	( )	( )
n) O processo de notificação for simplificado	( )	( )	( )	( )	( )
o) For parte do meu dever profissional	( )	( )	( )	( )	( )
p) Existir um incentivo	( )	( )	( )	( )	( )
q) Eu receber mais retorno das notificações realizadas	( )	( )	( )	( )	( )
r) A notificação for obrigatória	( )	( )	( )	( )	( )