

# FARMACOEPIDEMIOLOGIA

## Origens, evolução e proteção para a saúde

Os objetivos da Farmacoepidemiologia são descrever, explicar, controlar e prever a utilização e os efeitos da terapêutica medicamentosa em tempo, espaço e populações definidas.

*Primum non nocere* “primeiro, não prejudicar”  
Hipócrates (c. 460-c. 377 a.C.)



**F**armacoepidemiologia é um termo composto em que Fármaco é o componente ativo do medicamento – também conhecido por Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) ou simplesmente Princípio Ativo – e exerce atividade direta na cura, tratamento ou prevenção de uma doença ou no diagnóstico, podendo ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano.

Epidemiologia é a disciplina que estuda os fatores que determinam a ocorrência e a distribuição das doenças nas populações, tanto no que concerne ao número de pessoas em uma determinada área ou de doentes quanto nos fatores específicos que colocam os indivíduos em risco. Portanto, Farmacoepidemiologia é a disciplina que se dedica ao estudo dos efeitos do uso dos medicamentos em grande número de pessoas por meio de métodos, técnicas e do raciocínio epidemiológico.

Historicamente, a Epidemiologia originou-se das observações de Hipócrates feitas há mais de 2.000 anos, relacionando os fatores ambientais que influenciam a ocorrência de doenças. Entretanto, foi somente no século XIX que a distribuição das doenças em grupos humanos específicos passou a ser medida em larga escala. Isso determinou não somente o início formal da Epidemiologia, como também as suas mais espetaculares descobertas.

Os estudos de John Snow sobre aumento da ordem de milhares de mortes, na Inglaterra, no século XIX, revelaram que o risco de contrair cólera em Londres estava relacionado ao consumo de água proveniente de uma determinada companhia. Baseado nessa sua investigação, Snow construiu a teoria sobre a transmissão das doenças infecciosas em geral e sugeriu que a cólera era disseminada por meio da água contaminada.

Dessa forma, foi capaz de propor melhorias no suprimento de água, mesmo antes da descoberta do micro-organismo causador. Além disso, sua pesquisa teve impacto direto sobre as políticas públicas de saúde, evitando milhares de mortes nos anos seguintes após as reformas no sistema de água para consumo e esgoto em Londres.

A Epidemiologia atual é uma disciplina renovada que usa métodos quantitativos para estudar a ocorrência e distribuição de doenças nas populações humanas e para definir estratégias de prevenção e controle. A abordagem epidemiológica que compara os coeficientes (ou taxas) de doenças em subgrupos populacionais tornou-se uma prática comum no final do século XIX e início do século XX. A sua aplicação foi inicialmente feita visando o controle de doenças transmissíveis e, posteriormente, no estudo das relações entre condições ou agentes ambientais e doenças específicas. A partir da segunda metade do século XX, esses métodos também começaram a ser aplicados para doenças crônicas não transmissíveis, tais como doença cardíaca e câncer, inicialmente nos países industrializados.

A Farmacoepidemiologia é uma disciplina que adota os princípios epidemiológicos aplicados ao uso dos medicamentos em populações. Dessa maneira, associando os conhecimentos da Farmacologia e da Epidemiologia, a Farmacoepidemiologia possibilita avaliar os efeitos decorrentes do uso dos medicamentos nas populações. Em resumo, os objetivos da Farmacoepidemiologia são descrever, explicar, controlar e prever a utilização e os efeitos da terapêutica medicamentosa em tempo, espaço e populações definidas.

## **Com a exigência, estabelecida em regulamentos, de realização de estudos pré-clínicos específicos em animais de laboratório ou métodos alternativos é possível demonstrar que os novos medicamentos têm limites de segurança aceitáveis.**

Os primórdios da Farmacoepidemiologia encontram-se na lei que remodelou a FDA em 1938, em consequência do uso de um componente em uma formulação de sulfanilamida, que provocou a morte de crianças. Essa remodelação tinha por objetivo dotar a referida agência de estrutura para avaliar previamente e autorizar o uso de fármacos, fórmulas e formulações de medicamentos que fossem seguros e eficazes para a população.

O marco definitivo que promoveu a consolidação da Farmacoepidemiologia foi em 1960 com a ocorrência da síndrome da focomelia, provocada pela talidomida. A talidomida, com atividade hipnótica e sedativa, era também indicada para mitigar enjoos, comuns no início da gravidez, mas constatou-se que ela foi responsável pelo nascimento de bebês com malformações congênitas, especialmente atrofia de mãos, braços e pernas. Essa constatação revelou que os critérios adotados para o desenvolvimento de novos medicamentos eram incompletos, o que exigiu profundas alterações na regulamentação de avaliação de novos medicamentos até então vigentes. Com a exigência, estabelecida em regulamentos, de realização de estudos pré-clínicos específicos em animais de laboratório ou métodos alternativos é possível demonstrar que os novos medicamentos têm limites de segurança aceitáveis nos aspectos teratogênico, genotoxicidade e de mutagenicidade. Somente após os estudos pré-clínicos é que se autorizam os ensaios em seres humanos, denominados de estudos clínicos, fases I, II, e III, que demonstram que serão seguros e eficazes para os seres humanos, que é o âmbito da Farmacologia Clínica.

A Organização Mundial da Saúde – OMS, face ao impacto provocado pela talidomi-

da, estabeleceu o Programa Internacional de Farmacovigilância (WHO Programme for International Drug Monitoring), cuja sede se localiza em Uppsala, na Suécia, designado de Uppsala, Monitoring Centre e conhecido pela sigla UMC. Este Centro recebe as notificações relacionadas às Reações Adversas e aos Efeitos Adversos aos Medicamentos de todos os países membros (atualmente são 136, incluindo o Brasil), que compõem o banco de dados denominado VigiBase. O VigiBase tem mais de 20 milhões de notificações de suspeita de efeitos adversos a medicamentos em pacientes, o qual é continuamente analisado para verificar a frequência desses efeitos. Quando a frequência aumenta além do esperado, ocorre a emissão de alertas às autoridades regulatórias e de profissionais.

Os eventos adversos, além das consequências que afetam as pessoas, também geram problemas econômicos. Estudo realizado no Reino Unido estimou um custo de 466 milhões de libras por ano (equivalente a 2,20 bilhões de reais) relacionado aos eventos adversos provocados pelos medicamentos. Esses eventos adversos representaram 6,5% das admissões hospitalares e, mais incrível, 70% foram considerados evitáveis em função do perfil esperado de eventos adversos que ocorrem entre o uso de determinado medicamento e o paciente específico, que constitui o âmbito da Farmacoepidemiologia.

A definição de Farmacovigilância foi estabelecida, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), 2002, quando houve ampliação do conceito original, de 1966, que era restrito às reações adversas a medicamentos (RAM). O âmbito da Farmacovigilância consiste nas atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e

Os eventos adversos, além das consequências que afetam as pessoas, também geram problemas econômicos. Estudo realizado no Reino Unido estimou um custo de 466 milhões de libras por ano (equivalente a 2,20 bilhões de reais) relacionado aos eventos adversos provocados pelos medicamentos.

prevenção de eventos adversos (EA) ou outros problemas relacionados a medicamentos. Os EA são classificados como: suspeita de RAM; EA por desvios da qualidade de medicamentos; EA decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; interações medicamentosas; inefetividade terapêutica, total ou parcial; intoxicações relacionadas a medicamentos; uso abusivo de medicamentos; erros de medicação, potenciais e reais.

Desenvolver um medicamento novo, que seja seguro e eficaz, é tarefa complexa que está inserida em vários campos do conhecimento que constituem as Ciências Farmacêuticas. Combina amplo conjunto de disciplinas, interligadas entre si, que vão desde a descoberta ou síntese ou biossíntese de fármacos, desenvolvimento analítico e tecnológico, estudos farmacológicos e clínicos ao uso desses produtos pela população.

As diversas fases de estudos de um novo medicamento duram em média dez anos, consumindo elevadas somas de investimentos em recursos humanos e financeiros, indispensáveis para se demonstrar a eficácia, a segurança e racionalidade, além dos recursos industriais e de controle de qualidade para a produção. Apesar disso, constata-se, com alguma frequência, que as características de segurança e uso são modificadas depois do início da comercialização, podendo ocorrer restrições de graus sucessivos, até mesmo a suspensão de uso.

A evolução dos requisitos regulatórios é gradual e contínua, fazendo com que o tempo para liberação de comercialização dos novos medicamentos continue aumentando, apesar das racionalizações adotadas pelas agências regulatórias. No entanto, as limitações dos estudos pré-registro justificam a necessidade de ensaios pós-comercialização, uma vez que o número de pessoas submetidas aos testes é muito reduzido quando comparado com os potenciais usuários. Além disso, a grande maioria dos estudos não incluiu potenciais usuários, tais como crianças, idosos e gestantes, bem como pacientes portadores de mais de uma

enfermidade. A Farmacoepidemiologia representa a última fase de avaliação do desenvolvimento de um medicamento e é absolutamente essencial para completar o conhecimento de um novo produto para garantir a efetividade, segurança, racionalidade e o uso custo-efetivo.

Os estudos farmacoepidemiológicos, incluindo a farmacovigilância, são realizados na fase IV dos estudos clínicos, quando os medicamentos já estão sendo comercializados, visam assegurar o uso seguro e racional, monitorando o binômio benefício-risco. Por isso, ampliam o conhecimento sobre o medicamento.

Desde a edição da RDC nº 4/2009 e da Instrução Normativa nº 14, pela Anvisa, instituindo as Boas Práticas de Farmacovigilância, a execução de atividades regulares de farmacovigilância passaram a ser requeridas das indústrias farmacêuticas que comercializam medicamentos no Brasil, incluindo estudos farmacoepidemiológicos. Regulamentação semelhante já existia em nível internacional. Complementarmente, os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) abordam a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com destaque especial para as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes.

Os conceitos, os dados e as atividades relacionadas à Farmacoepidemiologia contribuem para a segurança dos pacientes e possibilitam conhecer a utilização de medicamentos em pacientes e em populações. Dados epidemiológicos são úteis aos governantes e à indústria farmacêutica, que poderão tomar medidas preventivas e corretivas, uma vez constatado algum problema na utilização de medicamentos. UF

...  
::: Carlos Cezar Flores Vidotti é Acadêmico Titular da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil.  
E-mail: carlosvidotti@gmail.com

...  
::: Lauro Domingos Moretto é Acadêmico Titular e Presidente Emérito da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil.  
E-mail: lauromoretto@terra.com.br