

FARMACOVIGILÂNCIA VETERINÁRIA E A SAÚDE HUMANA: UMA REVISÃO DOS PROGRAMAS SELECIONADOS DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS



Maria Alice Fusco¹, Catia Verônica dos Santos Oliveira², Vera Lucia Edais Pepe²

¹ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Veterinária - mafsvet@yahoo.com.br

² Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz

RESUMO: O perfil de segurança dos medicamentos é tema de importância mundial, e objeto que recentemente ganha relevância quanto aos medicamentos veterinários. No Brasil, a Portaria SDA nº 152/2008 do Ministério da Agricultura submeteu à consulta pública o Programa Nacional de Farmacovigilância Veterinária. Considerando o risco que a exposição aos produtos veterinários representa à saúde humana, são objetivos deste trabalho: a caracterização da Farmacovigilância Veterinária e sua utilidade para a Saúde Pública, a descrição dos Programas estabelecidos nos Estados Unidos, União Europeia e Reino Unido, e a análise da Proposta de Programa Brasileiro de Farmacovigilância Veterinária.

Palavras-chave: medicina veterinária; saúde pública; vigilância epidemiológica; vigilância sanitária; vigilância de produtos comercializados

VETERINARY PHARMACOVIGILANCE AND THE HUMAN HEALTH: A REVIEW OF SELECTED ADVERSE VETERINARY DRUG REACTION REPORTING PROGRAMS

ABSTRACT: Drug safety profile is an important theme throughout the world. Recently, it has gained importance in the field of veterinary medicines. In Brazil, Ministry of Agriculture Law SDA 152/2008 submitted to the public consultation the draft of a National Program of Veterinary Pharmacovigilance. Taking into consideration the health risk to exposed human beings, the objectives of this paper are: characterization of veterinary pharmacovigilance and its usefulness for the Public Health, the description of established veterinary pharmacovigilance programs from the United States of America, the European Union and the United Kingdom, and the analysis of the Brazilian Program of veterinary pharmacovigilance draft.

Key words: epidemiologic surveillance; health surveillance; postmarketing surveillance; public health; veterinary medicine

INTRODUÇÃO

O período Pós-Guerra testemunhou, entre as décadas de 30 e 60, um intenso desenvolvimento no campo da saúde, caracterizado por descobertas de agentes profiláticos e terapêuticos (Rozenfeld, 1998) e até os dias atuais o setor de medicamentos é o que mais cresce na maioria dos países (Holbrook et al., 2005). Entretanto tal crescimento não se fez acompanhado da observância dos padrões de segurança dos medicamentos. O surgimento catastrófico de uma geração de crianças portadoras de má-formação congênita pela talidomida fez com que a 16^a Assembléia Mundial da Saúde (1963) reconhecesse a necessidade de uma estratégia mundial de rápida disseminação de informações a respeito dos eventos adversos (EA) aos medicamentos (Edwards, 2008). A percepção do dano em nível internacional e a repercussão na opinião pública sobre a tragédia ocorrida com o uso da talidomida impulsionaram os governos para a detecção precoce, a avaliação, a compreensão e a prevenção dos EA a medicamentos comercializados, e que não foram observadas durante fase de estudos pré-comercialização. Consolida-se, portanto a Farmacovigilância como atividade no campo da Saúde Pública (Dainesi, 2005; Akici e Oktay, 2007; Stenver, 2008).

A avaliação da segurança dos medicamentos e o interesse pela Saúde Humana são também objetos da Farmacovigilância Veterinária (Iraguen et al., 2007), que em um primeiro momento busca a garantia da segurança e da eficácia dos produtos veterinários utilizados para a prevenção, diagnóstico e tratamento dos animais (Iraguen et al., 2007; Jones e Sundlof, 2005; Girardi e Odore, 2008), em associação aos objetivos de um Programa de Vigilância de Medica-

mentos no campo da Medicina Humana. Adicionalmente, a utilização de medicamentos veterinários pode expor também os seres humanos ao desenvolvimento de evento adverso, de acordo com o grau de exposição, natureza e propriedade farmacológica do produto (Iraguen et al., 2007; Keck e Ibrahim, 2001; Woodward, 2005c; Woodward, 2008). A exposição humana aos medicamentos veterinários pode se dar de diversas formas: acidente ocupacional, uso inadvertido por dependentes químicos ou suicidas, indiretamente por meio do consumo de alimentos de origem animal tratados com medicamentos durante a criação (Woodward, 2005c), e por meio da contaminação do meio ambiente com produtos veterinários (Girardi e Odore, 2008; Woodward, 2005b). Portanto os casos de EA em seres humanos expostos aos produtos veterinários são também objeto de estudo da Farmacovigilância Veterinária (Woodward, 2005c). Considerando este aspecto, a Farmacovigilância Veterinária apresenta um campo de atuação bem maior (Keck e Ibrahim, 2001), quando comparado à Vigilância de Medicamentos Humanos.

Sendo assim, o Programa de Farmacovigilância Veterinária não pode negligenciar seu relevante papel no contexto da Saúde Pública. A OMS define Saúde Pública Veterinária como “a soma de todas as contribuições para o completo bem-estar físico, mental e social de seres humanos por meio do conhecimento e aplicação da ciência médica veterinária...” (Stewart et al., 2005). Portanto, a Farmacovigilância Veterinária insere-se no contexto da Saúde Pública por reduzir a exposição aos perigos originados da exposição (direta ou indireta) aos produtos veterinários.

A Farmacovigilância Veterinária tem passado por considerável desen-

volvimento nos últimos anos (Keck e Ibrahim, 2001), com a implantação e a consolidação de Programas nacionais em diversos países. Com variações sutis entre eles, os Programas de diversos países têm como propósito a identificação e a notificação por parte dos médicos veterinários, usuários e indústria de produtos veterinários, dos casos de EA observado nos animais, seres humanos e meio ambiente, objetivando, entre outros aspectos, a detecção de sinais e a análise da relação entre os benefícios e os riscos associados aos produtos veterinários.

É objetivo desta revisão de literatura a análise do projeto de Instrução Normativa que cria o Programa Nacional de Farmacovigilância Veterinária (PNFV) no Brasil (Portaria SDA nº 152, de 30 de outubro de 2008) (Brasil – MAPA, 2008), sugerindo mudanças no projeto de Instrução Normativa no que tange à atuação do Programa para a saúde humana. Para maior detalhamento do modo operacional de um Programa de Farmacovigilância Veterinária são descritos três programas, considerados referências mundiais por países desejosos em implantar programas semelhantes.

Estados Unidos da América

O *Center for Veterinary Medicine* (CVM) pertencente ao *Food and Drug Administration* (FDA), supervisiona um sistema de notificações de EA relacionados a medicamentos veterinários, excetuando as vacinas veterinárias e os ectoparasiticidas (Bukowski e Wartenberg, 1996; Iraguen et al., 2007). De especial interesse para o CVM é o relato de EA ocorrido em seres humanos como resultado direto do uso ou administração do medicamento veterinário, ou outras situações envolvendo sua exposição acidental. Qualquer efeito não-intencional ao meio ambiente e à vida selvagem também é

considerado EA para o CVM (Bataller e Keler, 1999).

A notificação dos casos de EA ao FDA é de caráter voluntário para os médicos veterinários e o público em geral. Por meio de contato telefônico, ou pelo preenchimento do formulário FDA 1932 *Veterinary Adverse Drug Reaction, Lack of Effectiveness, Product Defect Report*, obtido no sítio na internet, a notificação de evento adverso é submetida ao CVM (Bataller e Keller, 1999; Woodward, 2005b; Iraguen et al., 2007). A notificação dos casos identificados ou que vieram a conhecer por meio do relato de consumidores é de caráter obrigatório pelo fabricante de medicamentos veterinários, em um prazo de até 15 dias caso o evento notificado seja inesperado, ou caso haja um aumento inesperado na incidência ou severidade de um evento esperado (Bukowski e Wartenberg, 1996; Bataller e Keler, 1999; Woodward, 2005b). Além disso, por meio do sistema PSUR (*Periodic Safety Update Report*) o fabricante deve encaminhar ao CVM a cada seis meses, durante o primeiro ano após aprovação de autorização de mercado, e após este período anualmente, dados sobre a segurança dos medicamentos veterinários (Woodward, 2005b; Stenver, 2008). As notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) são analisadas por veterinários, podendo envolver também avaliação pelo *Monitored Adverse Reaction Committee* (MARC). Por meio de um sistema de algoritmos avalia-se a relação de causalidade (Bataller e Keller, 1999; Woodward, 2005b; Iraguen et al., 2007).

Os resultados das análises de EA são difundidos no sítio na internet. O público em geral pode requerer ao FDA informações por escrito (*Freedom of Information – FOI*) (Iraguen et al., 2007). O CVM tem competência para, após análise das notificações de EA e consulta ao MARC no que diz respeito à

garantia da segurança do medicamento veterinário (Bataller e Keller, 1999), recomendar mudanças no registro do medicamento, ou mesmo retirar o medicamento do mercado, além de enviar informações aos médicos veterinários acerca do EA (Iraguen et al., 2007).

Vale lembrar que para obter aprovação do seu produto, o fabricante deve demonstrar a eficácia e a segurança para os animais que os utilizarão e a segurança para o meio ambiente e para o ser humano que administra o medicamento. Nos casos de produtos destinados à utilização em animais de produção, também deve demonstrar que os alimentos derivados de tais animais são seguros para o consumidor. Com estas informações, o fabricante tem aprovado, pelo FDA, o *New Animal Drug Application* (NADA) (Tollefson e Flynn, 2002).

O FDA também atua no monitoramento das questões relacionadas ao Limite Máximo de Resíduo (LMR), como por exemplo, por meio do programa de vigilância de resistência antimicrobiana entre patógenos entéricos animais e humanos, e por meio das investigações realizadas pelo CVM a respeito do desenvolvimento, disseminação, e persistência da resistência aos antimicrobianos tanto no ambiente onde são mantidos os animais de produção, como nos alimentos que por meio deles são originados (Tollefson e Flynn, 2002).

União Europeia

A EMEA (*European Medicines Agency*) tem como objetivo proteger e promover a saúde humana e veterinária no que diz respeito à avaliação e supervisão dos medicamentos veterinários (Cestafe e López, 2004). Para assuntos relacionados aos medicamentos veterinários, a EMEA conta com o *Committee for Medicinal Products for*

Veterinary Use (CVMP) (Woodward, 2005b).

Produtos veterinários destinados aos animais para alimentação humana, medicamentos derivados de biotecnologia, ou obtidos por outros processos tecnológicos avançados além de todos aqueles cuja autorização de mercado se deu por meio do Procedimento Centralizado, estão sob regulação da EMEA (Woodward, 2005b).

São questões importantes para a Farmacovigilância de todos os medicamentos veterinários autorizados na União Europeia: a coleta e avaliação de dados sobre reações adversas em animais e seres humanos; falta de eficácia; utilização de modo “extra-bula”; violação dos limites máximos de resíduos, além do comprometimento do meio ambiente exposto aos produtos veterinários (Woodward, 2005b).

As notificações de EA podem ser feitas por Médicos veterinários, profissionais de saúde ou quaisquer outras fontes (proprietários, criadores) diretamente à autoridade nacional ou ao portador de autorização para comercialização de produtos de uso veterinário. O titular de autorização para comercialização de produtos de uso veterinário deve manter um serviço de Farmacovigilância Veterinária, sendo obrigatória a notificação dos casos conhecidos de eventos adversos em até 15 dias para a autoridade competente do País no qual o EA ocorreu ou diretamente ao *EudraVigilance Veterinary* nos casos de EA ocorridos fora dos limites da Área Econômica Europeia (Tripoli, 2009). O titular da autorização de mercado deve também emitir o PSUR nos primeiros dois anos após a autorização, anualmente, nos dois anos subsequentes, e quinzenalmente, juntamente com os pedidos de renovação da autorização, ou sempre que solicitado pelas autoridades reguladoras (Woodward, 2005a).

As agências regulatórias nacionais encaminham os dados de Farmacovigilância recebidos ao *EudraVigilance Veterinary*, um sistema eletrônico criado para coletar e gerenciar dados de EA a medicamentos e produtos veterinários autorizados na União Europeia, Noruega, Islândia e Listenstaine. O sistema permite a comunicação e troca de informações de Farmacovigilância entre os Estados-Membros e a EMEA (Keck e Ibrahim, 2001).

Os procedimentos de autorização de comercialização de medicamentos veterinários ficam a cargo da *Veterinary Medicines and Inspections Unit* da EMEA (Iraguen et al., 2007). Os produtos destinados a animais para consumo alimentar humano devem apresentar dados sobre os Limites Máximos de Resíduos como garantia da segurança dos ingredientes farmacologicamente ativos contra potenciais efeitos nocivos aos consumidores (Woodward, 2005a). A avaliação do risco ao meio ambiente também é mandatória para o registro do produto veterinário (Montforts, 2006).

Reino Unido

O *Veterinary Medicines Directorate* (VMD), agência executiva do *Department for Environmental, Food and Rural Affairs* (Defra), é a autoridade regulatória no Reino Unido responsável pela Farmacovigilância de produtos veterinários (entre eles vacinas e ectoparasiticidas), incluindo os pedidos de autorização de mercado, coleta e análise de notificações espontâneas (Woodward, 2005a). De acordo com informações de sua página na internet, o VMD tem por objetivo a proteção da saúde pública, bem como da saúde e do bem-estar animal, além do meio ambiente.

A notificação espontânea no Reino Unido é realizada por meio do sistema de *Yellow Card* (Woodward, 2005a). Este conta com dois formulários

distintos e bastante detalhados caso o EA tenha ocorrido no animal (*Animal Yellow Form*) ou no ser humano (*Human Yellow Form*). A notificação de suspeita de EA pode ser realizada por médicos veterinários, profissionais de saúde e por proprietários de animais, além do público em geral. A indústria farmacêutica deve notificar os casos de EA ao órgão regulatório por meio do esquema PSUR (Woodward, 2005a).

Por meio do *Suspected Adverse Reaction Surveillance Scheme*, relatos de EA são recebidos e mantidos como “suspeitos” até a imputação de causalidade. O *Alert Group* analisa todos os casos de EA em seres humanos, os casos graves nos animais, além de questões relacionadas à segurança alimentar e incidentes ambientais. As conclusões do *Alert Group* são então encaminhadas ao *Veterinary Products Committee* (VPC) e, nos casos de EA em seres humanos, também para o *Appraisal Panel for Human Suspected Adverse Reactions to Veterinary Medicines* (subcomitê independente do VPC) (Woodward, 2005a).

O VMD, por meio do *Statutory Surveillance Scheme*, também analisa resíduos de produtos veterinários em alimentos de origem animal, como parte do plano anual de análise de resíduos direcionado a todos os Estados-Membros da União Europeia. (Woodward, 2005a).

O VMD publica regularmente os resultados de vigilância na *Veterinary Record*, publicação oficial da Associação Britânica Veterinária (Woodward, 2005a).

Situação atual do Brasil e a proposta de criação de um Programa Nacional de Farmacovigilância Veterinária (PNFV)

O Brasil ainda não possui um Programa de Farmacovigilância Veterinária implantado, embora possam ser

observadas ações pontuais relacionadas à vigilância de medicamentos veterinários nos Ministérios da Saúde (MS) e da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

O registro e a fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem e/ou comerciem são atos de competência do MAPA, regulamentados por meio do Decreto-Lei Nº 467 de 13 de fevereiro de 1969, Portaria Nº 301, de 19 de abril de 1996, e Decreto Nº 5053, de 22 de abril de 2004.

A questão dos alimentos de origem animal – outro campo de atuação da Farmacovigilância Veterinária - no Brasil é atribuição dividida entre a ANVISA e o MAPA. A Instrução Normativa Nº 65 de 21 de novembro de 2006 (MAPA) regulamenta a fabricação e o emprego de rações, suplementos, premixes, núcleos ou concentrados com medicamentos para os animais com propósito alimentício. De acordo com a Portaria Nº 193, de 12 de maio de 1998 (MAPA), o uso de antimicrobianos em aditivos alimentares, promotores de crescimento ou como conservantes de alimentos para animais deve ser evitado, e o uso de cloranfenicol, penicilinas, tetraciclina, e sulfonamidas sistêmicas é proibido para esta finalidade. Ainda por esta Portaria o período de carência deve estar contido na bula, rótulo-bula ou cartucho-bula de produtos indicados para animais destinados ao consumo humano. A Instrução Normativa Nº 42, de 20 de dezembro de 1999, ainda vigente, trata do Plano Nacional de Controle de Resíduos (PNCR) em Produtos de Origem Animal. A execução de suas atividades fica a cargo do Secretário de Defesa Agropecuária. Por esta Lei, o estabelecimento de Limites Máximos de Resíduos (LMR) é da competência do Ministério da Saúde, sendo utilizados os valores internalizados no MERCOSUL, os recomendados pelo *Codex Alimentarius*, os

constantes das Diretivas da União Europeia e os utilizados pelo FDA/USA nos casos de não estarem estabelecidos ainda no Brasil, os LMR pelo Ministério da Saúde. São considerados objetos do PNCR os organoclorados, antibióticos, metais pesados, promotores do crescimento, tireostáticos, sulfonamidas, beta-agonistas e outros fármacos, como a ivermectina, furazolidona e nitrofurazona. Em 2000 foi instituído por meio da Resolução - RDC Nº 5, de 24 de janeiro de 2000, o Grupo de Trabalho sobre Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos, com participação do Ministério da Agricultura, para subsidiar a ANVISA na tomada de decisões que, de acordo com a RDC, "(...) envolvam a necessidade de estudos de avaliação de risco à saúde humana decorrente do uso de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos, propor o estabelecimento de LMR que serão adotados pelo Brasil, além de propor à Agência um programa de controle de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos coletados no comércio".

Além da questão relacionada aos alimentos de origem animal, a ANVISA recebe por meio de Formulário contido no grupo "Agrotóxicos" do NOTIVISA, notificações de casos de intoxicação animal relacionados a diversos agentes tóxicos, dentre os quais os produtos de uso veterinário, apesar destes não serem objetos de atuação da Vigilância Sanitária. O interesse do governo brasileiro nas questões voltadas à segurança dos medicamentos veterinários fica evidente com a submissão à consulta pública da proposta de criação do Programa Nacional de Farmacovigilância Veterinária (PNFV) - Portaria SDA Nº 152, de 30 de outubro de 2008 - de competência do Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários e subordinada à Secretaria de Defesa Agropecuária do MAPA.

Por esta proposta de criação do PNFV, ficam sujeitos à vigilância no Brasil os produtos de uso veterinário, os aditivos anticoccidianos e os aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho à base de antibióticos registrados em todo o país, e comercializados no Brasil e no exterior. Devem ser competências do Programa Nacional, as ações de detecção, identificação, avaliação e monitoramento dos danos, eficácia (e a sua ausência, incluindo as decorrentes do desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos); a análise das notificações, denúncias, reclamações, relatos e relatórios de eventos adversos, a identificação dos fatores de risco para as reações adversas, em especial atenção aos casos considerados novos, inesperados e graves, além das interações medicamentosas; a requisição de estudos fármacoepidemiológicos; a divulgação, de maneira ampla, dos resultados dos estudos; a geração de informações técnicas que auxiliem nas ações regulatórias; a definição de medidas preditivas, preventivas e corretivas dos eventos adversos identificados; a fiscalização do cumprimento das medidas mencionadas.

A unidade básica considerada é o relato de EA, sendo também de interesse do Programa Nacional o relato de EA observado no ser humano, relacionado ao manuseio do produto veterinário ou do aditivo.

Para os usuários, o relato de EA tem caráter voluntário, podendo ser realizado por meio de formulário disponível no Anexo II da Instrução Normativa, e enviado por meio eletrônico, pelo correio ou fax ao DFIP/SDA, ou para o serviço de Farmacovigilância disponibilizado pelo estabelecimento fabricante ou importador do produto ou aditivo, indicado na rotulagem do mesmo.

O relato de EA tem caráter compulsório para o estabelecimento fabricante ou importador de produtos de uso veterinário ou aditivos e deve ser realizado por meio de formulário de notificação compulsória disponível no Anexo III da Instrução Normativa, e enviado por meio eletrônico, pelo correio ou fax ao DFIP/SDA/MAPA. Tendo caráter compulsório, devem ser respeitados os prazos para notificação, como seguem: (I) cinco dias corridos para os casos de notificação de alerta, quando da detecção de um desvio de qualidade que pode causar uma reação adversa no animal; (II) quinze dias corridos, para os casos de notificação inicial que incluam reações adversas graves; (III) trinta dias úteis, a partir da notificação inicial, para os casos de notificação complementar, constando toda a investigação pertinente ao evento adverso, incluídos neste caso os dados clínicos disponíveis e os resultados de exames complementares necessários para a investigação de causalidade; (IV) o envio do relatório periódico de Farmacovigilância de produtos de uso veterinário e aditivos deve ser realizado a cada seis meses a partir da data de registro do produto, durante os dois primeiros anos após o seu registro inicial, e em seguida, anualmente; (V) e por fim, outros casos devem constar no relatório periódico de farmacovigilância de produtos de uso veterinário e aditivos. O MAPA realizará uma triagem e classificação das notificações de EA recebidos, e quando julgado pertinente, a sua submissão ao estabelecimento fabricante ou importador, ficando estes responsáveis pela ação de investigação do EA e a notificação oficial ao MAPA. Para tal o estabelecimento fabricante ou importador de produtos de uso veterinário ou aditivos deve dispor de um serviço de Farmacovigilância, que de acordo com a Instrução Normativa, pode ser terceirizado em estabelecimentos registrados pelo MAPA (Portaria

SDA Nº 152, de 30 de outubro de 2008 – MAPA).

Cabe ao MAPA, após recebimento das notificações e relatórios de EA, analisá-los com o intuito de fornecer informação ao usuário, além de elaborar cenários e verificar tendências relacionadas aos EA identificados. O MAPA responderia todas as notificações recebidas, ao usuário, no prazo de trinta dias. Cabe ao MAPA também determinar as medidas preventivas e corretivas que devem ser realizadas pelo estabelecimento fabricante ou importador do produto veterinário ou aditivo.

DISCUSSÃO

No Brasil, afóra as questões relativas ao registro e à fiscalização de produtos veterinários e dos estabelecimentos que os fabricam e/ou comerciam, até o presente momento podemos detectar ações privativas de um programa de Farmacovigilância Veterinária basicamente no setor de alimentos. A responsabilidade distribuída entre os Ministérios da Saúde e da Agricultura quanto ao estabelecimento de valores e detecção de violação dos Limites Máximos de Resíduos, parece atender principalmente à forte pressão do mercado consumidor internacional que exige padrões de qualidade similares aos encontrados nos países importadores (Spisso et al., 2008).

Conforme pudemos observar, a proposta brasileira de um PNFV em muito se assemelha aos Programas de Farmacovigilância Veterinária dos Estados Unidos da América, União Europeia e Reino Unido em alguns pontos, como, por exemplo, a abrangência dos notificadores, as datas-limites para o envio dos relatórios de responsabilidade dos estabelecimentos fabricantes ou importadores, e o fato do Programa de Farmacovigilância Veteri-

nária estar sob a mesma responsabilidade da agência regulatória.

No que tange à atuação do Programa nas questões relacionadas à saúde humana, podemos perceber que nos Estados Unidos da América, Reino Unido e União Europeia as questões relacionadas à segurança do ser humano quanto à exposição aos produtos de uso veterinário - seja pelo manuseio, consumo de alimentos provenientes de animais tratados, e à segurança ambiental - são preocupações presentes nas ações de Farmacovigilância destes países. O mesmo não foi observado no Projeto do Programa Nacional, que, ainda que considere os casos de EA ocorridos em seres humanos, carece de mais detalhamento quanto ao modo em que estes podem ser expostos, a importância de tais relatos para os estudos farmacoepidemiológicos e ainda a importância destes nas questões relacionadas à atuação do setor regulatório na defesa da saúde pública.

A base do Programa Nacional de Farmacovigilância Veterinária é a notificação do EA. O Programa Nacional se valeria dos relatos feitos de maneira voluntária por usuários (médicos veterinários, proprietários e criadores de animais, etc.) e de maneira compulsória pelo estabelecimento fabricante ou importador do produto veterinário ou aditivo – semelhantemente ao que ocorre nos Programas Nacionais anteriormente destacados. Sabemos que a subnotificação é um fator limitante no sistema de notificação voluntária, e parece ser um problema ainda mais grave dentro da Farmacovigilância Veterinária (Bukowski e Wartenberg, 1996). A inclusão dos usuários não-profissionais no processo de notificação voluntária (Woodward, 2005^a) parece ser a estratégia do Projeto Nacional para contornar o problema, aumentando a sensibilidade do sistema, mas pode

gerar por outro lado o aumento do número de relatos falso-positivos, o que coloca em risco a especificidade do sistema de notificação (Bukowski e Wartenberg, 1996). Alternativas adicionais devem ser levadas em consideração, como ampla divulgação sobre as notificações e os estudos farmacoepidemiológicos, gerando assim o conhecimento sobre o Programa e encorajando futuras notificações; a facilitação do acesso à notificação principalmente por meio da Internet; maior interação entre o Programa e o notificador; e o desenvolvimento de programas de notificação em nível regional ou em hospitais-escola (Bukowski e Wartenberg, 1996; Keck e Ibrahim, 2001; Woodward, 2005a). Nos moldes da Rede de Hospitais-Sentinelas, os Hospitais-escola pertencentes às faculdades de Medicina Veterinária em todo o País poderiam colaborar no processo de desenvolvimento do Programa, e fornecer conhecimento técnico e científico no campo da Farmacovigilância aos futuros profissionais.

Os profissionais da área da saúde também desempenham importante papel na notificação dos casos de EA em seres humanos expostos aos produtos de uso veterinário, principalmente nos casos de uso abusivo de tais produtos, visto que raramente o usuário irá informar a respeito de seus atos, por receio de uma possível punição. Portanto a divulgação do Programa também para os profissionais da área de saúde (Médicos, Farmacêuticos, Enfermeiros, etc) auxiliaria sobremaneira no volume de notificações e conseqüentemente, o sucesso do Programa de Farmacovigilância Veterinária.

Mas uma iniciativa de valor indiscutível para se contornar a questão da subnotificação é a atuação do Médico Veterinário e o reconhecimento do seu papel e da sua importância para

o Programa deve ser trabalhado ainda na graduação (Bukowski e Wartenberg, 1996). Sabemos infelizmente do pouco destaque que a Saúde Pública recebe dentro dos cursos de Medicina Veterinária no nosso país (Pfuetzenreiter e Zylbersztajn, 2004); este fato aliado ao ainda ineditismo em que a Farmacovigilância Veterinária se revela entre os Médicos Veterinários (Woodward, 2005a), são desafios impostos aos próximos anos para que o país se comprometa em implantar um Programa eficiente de Farmacovigilância Veterinária. Visando os médicos veterinários formados, iniciativas educacionais devem ser tomadas incluindo publicações sobre o tema e o envio gratuito da ficha de notificação como faz o Reino Unido com o seu *Yellow Card* (Woodward, 2005a).

A qualidade dos dados notificados também tem grande importância para o Programa, pois diminui os casos falso-positivos e eleva conseqüentemente a especificidade do sistema de notificação. Disto depende o maior número possível de informações que podem ser preenchidas no relatório de notificação, incluindo os exames laboratoriais realizados, os casos de doenças pregressas, etc. (Bukowski e Wartenberg, 1996). No Reino Unido, as notificações são realizadas em diferentes relatórios bastante detalhados, caso a reação adversa ao produto veterinário tenha sido observada nos animais ou em seres humanos. Quanto ao modelo de livre descrição do evento adverso contido no formulário de notificação voluntária do PNFV, este parece considerar que os notificadores (incluindo os usuários não-profissionais) tenham um conhecimento técnico suficiente para discernir sobre quais informações são de importância para que o Programa possa analisar e estudar os casos notificados, o que pode não ser verdadeiro.

O Projeto do PNFV prevê que o estabelecimento fabricante ou importador disponha de um serviço de Farmacovigilância Veterinária ou a terceirização deste serviço aos estabelecimentos registrados no MAPA. De acordo com a Instrução Normativa o serviço de Farmacovigilância deve contar com no mínimo um Médico Veterinário habilitado para realizar a investigação dos casos de eventos adversos, e enviar ao MAPA os relatórios das investigações em prazo estipulado na Lei. Parece insuficiente o número e a diversidade de profissionais responsáveis pelo serviço de Farmacovigilância Veterinária no estabelecimento fabricante ou importador. Se o Programa Nacional permite a notificação de EA em seres humanos, a abrangência do conhecimento se faz necessária por meio da utilização de profissionais também da área da saúde humana para a efetivação da interpretação e da análise dos casos envolvendo estes indivíduos. Afora a estruturação organizacional do serviço, um tema bastante controverso refere-se ao poder direcionado ao estabelecimento produtor de executar um serviço de Farmacovigilância (Fontanarosa et al., 2004). A coleta, avaliação e notificação dos casos de EA relacionados aos seus próprios produtos gera uma situação inquestionável de conflito de interesse (Fontanarosa et al., 2004). Discute-se principalmente a independência do sistema e dos estudos epidemiológicos por ele produzidos em relação aos interesses (basicamente financeiros) dos produtores, ainda mais em se tratando de serviços terceirizados que não possuem compromisso maior com a Saúde Pública do que seu vínculo contratual com a Indústria (Pearce, 2008), prejudicando conseqüentemente a qualidade dos dados informados para a agência reguladora (Fontanarosa et al., 2004).

Em relação à questão ambiental, ainda são imprecisos e conflitantes os resultados de estudos visando o impacto ao meio ambiente pela contaminação com produtos veterinários, e os riscos aos seres humanos pela exposição aos alimentos e ao meio ambiente contaminados com tais produtos. Também é difícil associar o aparecimento de determinada reação adversa à uma exposição indireta ao produto veterinário (Alban, 2005; Woodward, 2005d; Girandi e Odore, 2008; Woodward, 2008). Por conta dos fatos expostos, são raros os casos notificados. Entretanto, não justificam a ausência de tais questões no PNFV, e o princípio da Precaução, aplicado principalmente nas práticas que envolvem o meio ambiente e a segurança alimentar/Saúde Pública, deve ser considerado também dentro da Farmacovigilância Veterinária. Nos moldes dos Programas de Farmacovigilância Veterinária dos Estados Unidos da América e do Reino Unido, o Brasil poderia se valer de serviços de monitoramento e vigilância ativa nas questões relacionadas à segurança alimentar, podendo expandir esta forma de atuação pró-ativa aos casos de contaminação do meio-ambiente e aos grupos de pessoas que se expõem de maneira voluntária aos medicamentos veterinários e que dificilmente o autor notificaria seu próprio erro.

Conforme mencionado na Revisão de Literatura, o Brasil conta com a interação entre os Ministérios da Saúde, por meio da ANVISA, e da Agricultura, Pecuária e Abastecimento para a execução de ações no campo da segurança dos alimentos de origem animal. Resta saber se estas ações, consideradas como de competência de um Programa de Farmacovigilância Veterinária, seguem subordinadas aos dois Ministérios, ou se o MAPA passa a atuar integralmente nas questões relacionadas aos produtos veterinários.

Finalizando, no processo de implantação de um Programa de Farmacovigilância Veterinária pode ser de grande valia a interação com outros Programas de Farmacovigilância, seja ele Veterinário ou Humano. A cooperação entre os Programas de Farmacovigilância Veterinária, a colaboração e a consulta a especialistas nacionais e internacionais que contam com um serviço bem estruturado, são propostas aconselháveis, sobretudo quando se trata de um Programa jovem. Em relação à intercomunicação com a Farmacovigilância Humana, as experiências obtidas no campo da vigilância de medicamentos humanos poderiam servir de base para o processo de implantação do PNFV (Iraguen et al., 2007). Esta comunicação com a Farmacovigilância Humana poderia também gerar benefícios pós-implantação do sistema, principalmente para a Saúde Pública, em se tratando dos possíveis efeitos prejudiciais aos seres humanos expostos, de maneira voluntária ou não, aos produtos de uso veterinário.

CONCLUSÃO

Os produtos de uso veterinário podem representar um risco não somente para a saúde e bem-estar animal, mas também para os seres humanos que de maneira direta ou indireta se expõem aos produtos. Médicos veterinários, fazendeiros e trabalhadores, proprietários e criadores de animais, além dos consumidores de alimentos de origem animal estão expostos aos potenciais efeitos adversos dos produtos veterinários, por isso a Farmacovigilância Veterinária representa um campo de atuação para a prática da Saúde Pública.

É minimalista a proposta do PNFV quanto à atuação da Farmacovigilância veterinária na proteção da saúde humana. O Programa Nacional parece

ignorar os casos de utilização irresponsável dos produtos veterinários, seja por parte daqueles que se expõem de maneira voluntária a esses produtos, ou por meio da inobservância de questões relacionadas aos LMR e período de carência, além da contaminação ambiental. Nestes casos em que dificilmente o autor notificaria seu próprio erro, seria interessante a interação do Programa de Farmacovigilância Veterinária com demais entes atuantes no campo da Saúde Pública visando o conhecimento epidemiológico no que se refere ao uso negligente dos produtos veterinários. Igualmente importante seria a atuação do Programa de forma pró-ativa visando o monitoramento das questões relacionadas ao meio ambiente e os alimentos de origem animal.

Considerando, portanto, a segurança da saúde humana, são sugestões ao Projeto Nacional de Farmacovigilância Veterinária: (I) um sistema de notificação de fácil acesso aos notificadores e que permita a descrição de um maior número possível de informações úteis e detalhadas, eficiente na detecção de sinais e na geração de alertas; (II) a colaboração do Programa na proteção do meio ambiente; (III) a atuação ativa do Programa nas questões voltadas meio ambiente e os alimentos de origem animal; (IV) a intercomunicação entre os entes atuantes no campo da Saúde Pública para a efetividade do Programa nos casos que envolvam a observação do EA no ser humano.

REFERÊNCIAS

- AKICI, A.; OKTAY, S. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. **Current Drug Safety**, v.2, n.1, p.65-69, 2007.
- ALBAN, S. The "precautionary principle" as a guide for future drug development. **European Journal of Clinical Investigation**, v.35 (Suppl. 1), p.33-44, 2005.

- BATALLER, N.; KELER, W.C. Monitoring adverse reactions to veterinary drugs. Pharmacovigilance – The Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine (CVM) monitors reports of adverse drug experiences (ADE) for animal drug products, medicated feeds and veterinary device. **The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.15, n.1, p.13-30, 1999.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria Nº 152, de 30 de outubro de 2008. Submete à Consulta Pública pelo prazo de 90 (noventa) dias, a contar da data de publicação desta Portaria, o Projeto de Instrução Normativa que cria o Programa Nacional de Farmacovigilância Veterinária. **Diário Oficial da União**, de 3 de novembro de 2008.
- BUKOWSKI, J.A.; WARTENBERG, D. Comparison of Adverse Drug Reaction Reporting in Veterinary and Human Medicine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.209, n.1, p.40-44, 1996.
- CESTAFE, N.C.; LÓPEZ, A.S. La agencia europea de evaluación del medicamento (EMA). **ICB Digital**, v.21, p.2-8, 2004. Disponível em: <<http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/articulo/articulo21.pdf>> Acesso em 19/12/2008.
- DAINESI, S.M. Pharmacovigilance: more than ever, an overall responsibility. **Clinics**, v.60, n.4, p. 267-70, 2005.
- EDWARDS, I.R. The future of pharmacovigilance: a personal view. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.64, n.2, p.173-81, 2008.
- FONTANAROSA, P.B.; RENNIE, D.; DEANGELIS, C.D. Postmarketing surveillance – Lack of vigilance, lack of trust. **The Journal of the American Medical Association**, v.292, n.21, p.2647-2650, 2004.
- GIRARDI, C.; ODORE, R. Pharmacological treatments and risks for the food chain. **Veterinary Research Communications**, v.32, p.S11-S18, 2008.
- HOLBROOK, A.; GROOTENDORST, P.; WILLISON, D. et al. Can current electronic systems meet drug safety and effectiveness requirements? **AMIA Annual Symposium Proceedings**, v.25, p.335–339, 2005.
- IRAGUEN, D.; URCELAY, S.; SAN MARTIN, B. Farmacovigilancia en medicina veterinaria: Una perspectiva desde el punto de vista Internacional y situación actual en Chile. **Archivos de Medicina Veterinária**, v.39, n.3, p.195-206, 2007.
- JONES, P.; SUNDLOF, S.T. Pharmacovigilance of veterinary medicines. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.28, n.2, p.127–128, 2005.
- KECK, G.; IBRAHIM, C. Veterinary pharmacovigilance: Between regulation and science. **Journal of Veterinary Pharmacology e Therapeutics**, v.24, n.6, p.369-373, 2001.
- MONTFORTS, M.H.M.M. Validation of the exposure assessment for veterinary Medicinal products. **Science of the Total Environment**, v.358, p.121-136, 2006.
- PEARCE, N. Corporate influences on epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v.37, n.1, p.46-53, 2008.
- PFUETZENREITER, M.R.; ZYLBERSZTAJN, A. Teaching of health and the curricula of schools of veterinary medicine: a case study. **INTERFACE - Comunicação, Saúde, Educação**, v.8, n.15, p.349-60, 2004.
- ROZENFELD, S. Farmacovigilância: Elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v.14, n.2, p.237-263, 1998.
- SPISSO, B.F.; NÓBREGA, A.W.; MARQUES, M.A.S. Resíduos e contaminantes químicos em alimentos de origem animal no Brasil: Histórico, legislação e atuação da Vigilância Sanitária e demais sistemas regulatórios. **Ciência e Saúde Coletiva**, Disponível em: <http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=1640>, Acesso em 23/11/2008.
- STENVER, D.I. Pharmacovigilance; What to do if you see an adverse reaction and the consequences. **European Journal of Radiology**, v.66, n.2, p.184-186, 2008.
- STEWART, C.; COWDEN, J.; MCMENAMIN, J. et al. Veterinary Public Health. **British Medical Journal**, v.331, p.1213-1214, 2005.
- TOLLEFSON, L.; FLYNN, W.T. Impact of Antimicrobial Resistance on Regulatory Policies in Veterinary Medicine: Status Report. **The AAPS Journal**, v.4, n.4, p.01-10, 2002.
- TRIPOLI, D. Suspected human adverse reactions and EMA. **Comunicação pessoal**: <dean.tripoli@emea.europa.eu> em 08/01/2009.
- WOODWARD, K.N. Veterinary pharmacovigilance part 2. Veterinary Pharmacovigilance in Practice – The Operation of a Spontaneous Reporting Scheme in a European Union Country – the UK, and Schemes in Other countries. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.28, n.2, p.149–170, 2005a.

WOODWARD, K.N. Veterinary pharmacovigilance part 3. Adverse Effects of Veterinary Medicinal Products in Animals and on the Environment. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.28, n.2, p.171–184, 2005b.

WOODWARD, K.N. Veterinary pharmacovigilance part 4. Adverse Reactions in Humans to Veterinary Medicinal Products. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.28, n.2, p.185–201, 2005c.

WOODWARD, K.N. Assessment of user safety, exposure and risk to veterinary medicinal products in the European Union. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v.50, p.114-128, 2008.