

Artigo Científico

Eventos adversos a medicamentos magistrais no Brasil: Avaliação do conhecimento e prática farmacêutica

Adverse events to compounding drugs in Brazil: Assessment of pharmaceutical knowledge and practice

Caroline Albert Valério¹, Marcia Maria Barros dos Passos², Zaida Maria Faria de Freitas³

¹Farmácia Universitária, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, Brasil. E-mail: carolalbert2@gmail.com

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, Brasil. E-mail: marciapassos@pharma.ufrj.br

³Farmácia Universitária, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, Brasil. E-mail: zaidafarmacia@gmail.com

Resumo - A notificação de eventos adversos (EA) causados por medicamentos manipulados no Brasil representa 0,2% do total de notificações de medicamentos, denotando alto grau de subnotificação. A conduta dos farmacêuticos magistrais em relação à farmacovigilância e à notificação desses eventos é fator importante para promover o uso seguro desta categoria de medicamentos. Com o objetivo de avaliar o conhecimento e prática dos farmacêuticos que trabalham em farmácias magistrais acerca da notificação de EA a medicamentos manipulados no Brasil, foi realizado um estudo transversal com questionário remoto validado e disponibilizado no site da Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG). Os participantes foram farmacêuticos, de ampla faixa etária e tempo de trabalho, sendo a maioria do sexo feminino e pós-graduados em Ciências Farmacêuticas. O maior percentual de acertos foi sobre o conhecimento de farmacovigilância, entretanto a maioria das respostas sobre condutas e práticas foi inadequada. A notificação da suspeita de qualquer EAM foi reconhecida como importante, entretanto, uma parcela dos farmacêuticos afirmou que só notifica EA graves cuja causalidade já foi estabelecida. A maioria não notifica para o sistema de farmacovigilância e apenas registra internamente no livro de ocorrências da farmácia. Tal situação obscurece ou omite o real perfil de segurança destes produtos.

Palavras-chave: Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos manipulados, Conhecimento, Atitudes, Prática, Segurança do Paciente, Farmacoepidemiologia, Vigilância de Produtos, Pós-comercialização.

Abstract - The notification of adverse events (AE) caused by compounded medicines in Brazil represents 0,2% of the total number of notifications, denoting a high incidence of underreporting. The conduct of compounding pharmacists towards pharmacovigilance and the reporting of these events is an important element in promoting the safe use of this category of medicines. To evaluate the knowledge and practice of pharmacists working in magistral pharmacies about the reporting of AE in Brazil, a cross-sectional study was conducted using a validated remote questionnaire available on the website of the National Association of Magistral Pharmacists (ANFARMAG). The participants were pharmacists of a wide range of ages and years of experience, most of whom were female and had a postgraduate degree in Pharmaceutical Sciences. The highest percentage of correct answers was on knowledge of pharmacovigilance, but most of the answers on conduct and practices were inadequate. Reporting the suspicion of any AE was recognized as important, however, a percentage of pharmacists stated that report serious AE whose causality has already been established. The majority do not notify the pharmacovigilance system and only record it internally in the pharmacy's incident book. This situation obscures or omits the real safety profile of these products.

Keywords: Reporting Systems for Adverse Reactions to Compounded Medicines, Knowledge, Attitudes, Practice, Patient Safety, Pharmacoepidemiology, Product Surveillance, Post-marketing.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos manipulados são aqueles preparados pelo profissional farmacêutico na farmácia com manipulação, tendo como base fórmulas magistrais (preparações magistrais) ou preparados officinais, previstos no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (preparações officinais). Desta forma, a farmácia com

manipulação possui alto impacto no mercado de medicamentos do Brasil (CFF, 2027).

A sua importância reside principalmente em atender a prescrição de medicamentos de difícil estabilidade, que necessitam ser preparados e utilizados rapidamente, não sendo adequados para produção em escala industrial; também por tratar um paciente que possua características especiais, como alergia a algum componente; ou para fornecer uma forma farmacêutica mais adequada a um

paciente incapaz de ingerir uma forma sólida, dentre outras possibilidades de personalização do medicamento. E ainda, viabilizar as associações de ativos numa mesma forma farmacêutica, quando não encontrados comercialmente (ALLEN et al., 2007; FERREIRA, 2023).

Porém, um estudo realizado pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) entre os anos 2000 e 2005, avaliou amostras de medicamentos manipulados e identificou casos de desacordo com o teor prescrito de gravidade elevada (mais de 30.000% da dose prescrita), que resultaram em internações hospitalares e óbitos (ANVISA, 2024).

Dentre tais casos, um com grande repercussão nacional, foi o relato de superdosagem de colchicina como causa de óbito de um paciente após a ingestão do medicamento manipulado contendo concentração cerca de vinte vezes maior que a dose terapêutica estabelecida (YANO et al., 2024).

Tal situação impulsionou a elaboração da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 67, de 08 de outubro de 2007, que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF), onde são determinados controles da qualidade e garantias de segurança desde as instalações, insumos, processo de manipulação e produtos acabados, até a vigilância dos eventos adversos (EA) pós-dispensão (ANVISA 2007).

Desta forma, os processos rígidos e obrigatórios regulamentados pela RDC n.º 67/2007, padronizam a qualidade do medicamento manipulado e representam um importante aliado na promoção do uso racional de medicamentos, tendo em vista que são manipulados na quantidade específica para o tempo de tratamento, o que auxilia na redução da automedicação, do desperdício e do descarte de medicamentos no meio ambiente (BONFILIO et al., 2013).

Dentre as recomendações sobre BPMF, a RDC n.º 67/2007 prevê que para um medicamento magistral ser obtido, é preciso que sua composição conste em uma prescrição de profissional habilitado, contenha em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de uso. Os mesmos devem ser manipulados respeitando as normas sanitárias, na qual a farmácia com manipulação se enquadre (ANVISA, 2007).

Segundo a RDC n.º 67/2007, também é obrigatório que a farmácia garanta a rastreabilidade de todos os produtos manipulados, para que caso ocorram queixas técnicas, relatos de EA ou qualquer outra não conformidade, seja possível localizar o produto, recolhê-lo, investigar a origem do problema, verificar se outros produtos podem estar comprometidos e aplicar as ações corretivas necessárias (ANVISA, 2007).

Entretanto, embora esteja prevista a obrigatoriedade da prática da farmacovigilância por farmácias magistrais no Brasil, estima-se uma baixa adesão deste seguimento. Estudo brasileiro de âmbito nacional realizado em 2022, mensurou o perfil dos desvios de qualidade e EA a medicamentos manipulados por meio das informações contidas nas notificações reportadas ao Notivisa no período de 2006-2016 (PASSOS et al., 2022).

Esse estudo verificou que das 108.400 notificações referentes a medicamentos no período estudado, apenas 335

(0,32%) foram relacionadas a notificações de medicamentos manipulados, sendo 90,4% das notificações relativas a desvio de qualidade e 9,6% relativas a outros eventos adversos a medicamentos (EAM) 2016 (PASSOS et al., 2022).

Outro estudo recente mensurou a ocorrência de EA suspeitos de estarem relacionados ao uso de medicamentos manipulados, notificados ao atual Sistema Nacional de Farmacovigilância do Brasil, o VigiMed, no período de 2018 a 2022 (VALÉRIO et al., 2024).

O estudo verificou que das 67.109 notificações recebidas pelo VigiMed no período estudado, apenas 195 eram EA suspeitos de terem sido causados por medicamento manipulado, aproximadamente 0,29% do total. O baixo número de notificações identificadas sugere um elevado número de subnotificações ou ainda que a prática da farmacovigilância no âmbito magistral é pouco realizada ou incipiente no Brasil (VALÉRIO et al., 2024).

Neste contexto, a natureza inédita de muitas formulações magistrais demanda o monitoramento de possíveis EA decorrentes da sua utilização, pois podem representar importantes causadores de morbidade e mortalidade. As ações de farmacovigilância existem para monitorar esses eventos e quando aplicadas ao ambiente magistral, tornam-se ferramenta importante para minimizar possíveis riscos e danos à saúde de seus usuários, auxiliando a garantir maior segurança e qualidade dos produtos manipulados (VALÉRIO et al., 2024).

A RDC n.º 67/2007 estabelece ainda, a obrigatoriedade da realização de autoinspeções voltadas às atividades de farmacovigilância, com a exigência de manter um relatório detalhado das ações corretivas implementadas. Além disso, determina a obrigatoriedade de registro das reclamações de usuários, no qual devem ser documentados relatos e queixas relacionadas a problemas com medicamentos manipulados, constituindo uma importante fonte de dados sobre o perfil de EA, agravos e não conformidades associadas a esses produtos (SOUZA & COSTA, 2010).

A referida RDC também estabelece dentre as atribuições e responsabilidades do farmacêutico, a participação de estudos de farmacovigilância, além da notificação à autoridade sanitária de quaisquer desvios de qualidade de insumos farmacêuticos e ocorrência de reações adversas e/ou interações medicamentosas não previstas (ANVISA, 2007).

Porém, profissionais e estabelecimentos de saúde muitas vezes desassociam o benefício que ações de farmacovigilância promovem a saúde e a segurança do paciente, passando a não realizar o registro de não conformidades ou ainda a notificação de EA (BONFILIO et al., 2013). Neste contexto, o presente trabalho tem por objetivo investigar e descrever o perfil de conhecimento e prática de farmacovigilância dos farmacêuticos atuantes em farmácias magistrais associadas a Associação Nacional de Farmácias Magistrais (Anfarmag) no Brasil.

A Anfarmag, fundada em 16 de abril de 1986, possui atualmente 14 regionais em todo o Brasil e cerca de 7.300 associados. A associação atua como um parceiro das farmácias, oferecendo facilidades, benefícios e apoio para facilitar a realização de negócios, além de dialogar com

órgãos governamentais, parlamentares e entidades correlatas, representando os interesses de seus associados e garantindo o cumprimento de obrigações técnicas e legais. A Anfarmag se consolidou como uma referência no setor, priorizando a sustentabilidade e o fortalecimento das farmácias de manipulação no Brasil (ANFARMAG, 2022).

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal descritivo, baseado na aplicação de um questionário remoto, conduzido no meio virtual gerenciado pelo Setor de Farmacovigilância da Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da UFRJ.

O presente trabalho é derivado de um dos segmentos da pesquisa submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Estudos e Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IESC-UFRJ), que recebeu o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 58847922.6.0000.5286 e foi aprovada sob o parecer 5.802.231.

O estudo foi desenvolvido junto aos farmacêuticos que atuam em farmácias com manipulação associadas à Anfarmag, associação esta que possui associados em todas as regiões do Brasil.

O segmento do questionário utilizado neste estudo assemelha-se ao utilizado no estudo de Melo *et al.*, (2020), porém as 12 questões objetivas foram ajustadas com a finalidade de adequação ao público-alvo (composto exclusivamente por farmacêuticos atuantes no segmento magistral), sem prejuízos ao conteúdo do instrumento.

As perguntas foram distribuídas em quatro seções, sendo: características demográficas, conhecimento (K – *knowledge*), atitude (A – *attitude*) e prática (P – *practice*) diante da notificação de eventos adversos a medicamentos magistrais e farmacovigilância magistral.

A dimensão conhecimento foi definida operacionalmente neste estudo como a capacidade de aplicar fatos específicos para resolver problemas ou tirar conclusões com a observação de um determinado evento. A dimensão atitude foi relacionada a sentimentos, opiniões, predisposições e crenças, direcionados a um objetivo, pessoa ou situação. A dimensão prática foi definida como o processo de tomada de decisão para realizar alguma ação.

O questionário foi disponibilizado por meio da plataforma *Google Forms*, a fim de facilitar o acesso dos participantes. Durante o período de coleta, as respostas enviadas ficaram armazenadas no servidor do *Google*, em uma conta específica (*Google Drive*) para a pesquisa, sob senha de acesso restrito dos pesquisadores envolvidos e sob as normas de segurança e privacidade da *Google Inc.*

Os dados provenientes dos questionários, extraídos da plataforma *Google Forms* no formato de planilhas, foram tabulados no *software Microsoft Office Excel*, armazenados em mídia eletrônica, de forma sigilosa, sob senha criptografada, com acesso restrito apenas dos pesquisadores e serão descartados após 5 anos de guarda.

Os critérios de inclusão determinados, foram: questionários respondidos por farmacêuticos que atuam em farmácias com manipulação no Brasil, que aceitaram participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido (TCLE) e responderam pelo menos 50% das perguntas.

Os critérios de exclusão determinados, foram: questionários em branco, questionários com menos de 50% de respostas, questionários que foram respondidos por farmacêuticos que não atuam no segmento magistral, questionários respondidos por profissionais que não são farmacêuticos, questionários de participantes que não aceitaram participar do estudo e/ou não assinaram o TCLE.

Análise dos dados

As três dimensões de KAP (*knowledge, attitude and practice*) e a pontuação total (soma das pontuações em cada dimensão com respostas apropriadas) foram analisadas. As respostas foram classificadas como “adequada” (um ponto) ou “inadequada” (zero ponto), com base na literatura e na regulamentação da Anvisa. No caso de um participante não responder a uma pergunta de qualquer dimensão, foi atribuída a pontuação equivalente à resposta inadequada (zero ponto).

O cálculo do *score* individual foi realizado por meio da contabilização da pontuação referente às respostas da dimensão em questão. Devido ao número ímpar de questões, participantes com respostas adequadas para pelo menos 66,67% das questões foram classificados como “alto nível” e os demais foram classificados como “baixo nível”.

Para calcular o *score* total, foi contabilizada a soma das pontuações das três dimensões. Participantes com respostas adequadas para pelo menos 70,00% das questões foram classificados como “alto nível” e os demais foram classificados como “baixo nível”, seguindo metodologia conduzida por Alshakka *et al*¹³ em estudo similar.

Os dados coletados foram analisados no *Microsoft Office Excel* e em programa estatístico epidemiológico específico (EpiInfo 7.2.5.0). Por meio da análise descritiva das variáveis, as frequências absolutas das respostas foram determinadas, assim como o perfil de distribuição e a análise comparativa.

Foi realizada a análise das proporções utilizando o Teste Qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas e *Odds Ratio* (OR), quando observadas associações significativas entre os fatores envolvidos. O teste exato de Fisher foi usado quando a frequência em alguma célula da tabela de contingência assumiu valor menor que cinco. O nível de confiança adotado foi de 95% e resultados de *p*-valor inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

O estudo incluiu 17 farmacêuticos que concordaram em participar da pesquisa. Todos os profissionais afirmaram que se dedicam as atividades de farmácia com manipulação, oriundos de diferentes estados e regiões do Brasil, como descrito na Tabela 1. Cinco participantes possuíam até 44 anos (29,41%) e 12 participantes com 45 ou mais anos (70,59%), sendo a maioria do sexo feminino (76,47%). Além disso, 13 profissionais (76,47%) afirmaram possuir alguma especialização na área de Ciências Farmacêuticas e 58,82%

relataram ter adquirido conhecimentos sobre farmacovigilância com a prática profissional (Tabela 1).

Tabela 1: Características demográficas dos participantes da pesquisa, Brasil, 2024. (N=17)

Variáveis	n	%
Você é um farmacêutico que atua em farmácia com manipulação?		
Sim	17	100,00%
UF		
São Paulo (SP)	4	23,53%
Rio de Janeiro (RJ)	3	17,65%
Rio Grande do Sul (RS)	3	17,65%
Minas Gerais (MG)	2	11,76%
Bahia (BA)	2	11,76%
Rondônia (RO)	1	5,88%
Maranhão (MA)	1	5,88%
Paraíba (PB)	1	5,88%
Faixa etária		
≥ 45 anos	12	70,59%
25-34 anos	4	23,53%
35-44 anos	1	5,88%
Sexo		
Feminino	13	76,47%
Masculino	4	23,53%
Possui especialização/pós-graduação na área das Ciências Farmacêuticas?		
Sim	13	76,47%
Não	4	23,53%
Caso possua conhecimentos sobre farmacovigilância, onde os adquiriu?		
Com a prática profissional diária.	10	58,82%
Durante as aulas da graduação.	5	29,41%
Durante as aulas da pós-graduação.	2	11,76%

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

O detalhamento das respostas às questões sobre a dimensão relativa ao conhecimento sobre farmacovigilância é apresentado na Tabela 2, onde os 17 participantes afirmaram possuir conhecimento dos conceitos, entretanto, nove (52,94%) aplicavam estes conceitos na sua prática

cotidiana, seis (35,29%) não aplicavam e dois (11,76%) não sabiam como aplicá-los. Dessa forma, verificou-se que 52,94% dos participantes apresentaram alto nível na dimensão Conhecimento ($score \geq 66,67\%$).

Tabela 2. Distribuição das frequências absoluta e relativa das respostas sobre Farmacovigilância de medicamentos manipulados a respeito da dimensão Conhecimento (*Knowledge*), quanto à adequação das respostas, Brasil, 2024.

Pergunta e respostas	n	%	p-valor*
Possui conhecimento sobre os conceitos e a definição de farmacovigilância? Eles são aplicados às suas atividades profissionais?			< 0,001
Conheço os conceitos e os aplico diariamente. (Adequado)	7	41,18%	
Conheço os conceitos, porém não os aplico diariamente. (Inadequado)	6	35,29%	
Tenho conhecimentos avançados e os aplico diariamente. (Adequado)	2	11,76%	
Possuo conhecimentos básicos, porém não sei como aplicá-los. (Inadequado)	2	11,76%	
Não conheço os conceitos. (Inadequado)	0	0,00%	
Não respondeu. (Inadequado)	0	0,00%	
Total	17	100,00%	

*Teste exato de Fisher, p-valor <0,05 foi considerado estatisticamente significativo

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A Tabela 3 apresenta as respostas relativas à dimensão Atitude, sendo as principais motivações para a notificação de um EAM de acordo com as respostas dos participantes: 47,06% informaram que notificar EAM é importante para construir perfis de segurança dos medicamentos manipulados; 41,18% informaram que pode levar a ações que reduzirão riscos associados aos medicamentos; 5,88% informaram que notificar é uma política obrigatória no local de trabalho; e 5,88% informaram que não notificam.

Com relação a pergunta sobre quais critérios utilizavam para notificar: 29,41% notificam o EAM quando consideram grave; 29,41% notificam quando têm certeza sobre a causalidade entre o EA e o medicamento manipulado; 29,41% notificam mesmo quando não têm certeza sobre a causalidade entre o EA e o medicamento

manipulado; 5,88% notificam quando o EA é amplamente reconhecido por ser provocado por aquele medicamento manipulado; e 5,88% não respondeu (Tabela 3).

Com relação a pergunta sobre o local onde é notificada a ocorrência do EAM: 58,82% notificam no livro de ocorrência ou outra ferramenta de registro interno equivalente; 17,65% notificam ao Sistema Estadual de Vigilância sanitária; 17,65% notificam à Anvisa/VigiMed ou Notivisa e 5,88% não respondeu (Tabela 3).

Com isso, verificou-se que 52,94% dos participantes apresentaram baixo nível na dimensão Atitude (*score* < 66,67%).

Tabela 3. Distribuição das frequências absoluta e relativa das respostas sobre Farmacovigilância de medicamentos manipulados, a respeito da dimensão Atitude (*Attitude*), quanto à adequação das respostas, Brasil, 2024.

Tabela 3. Distribuição das frequências absoluta e relativa das respostas sobre Farmacovigilância de medicamentos manipulados, a respeito da dimensão Atitude (*Attitude*), quanto à adequação das respostas, Brasil, 2024.

Pergunta e respostas	n	%	p-valor*
Qual a principal razão/motivação para notificar um evento adverso a medicamento (EAM)?			0,007
Notificar EAM é importante para construir perfis de segurança dos medicamentos manipulados. (Adequado)	8	47,06%	
Poder levar a ações que reduzirão riscos associados aos medicamentos. (Adequado)	7	41,18%	
Notificar é uma política obrigatória no local de trabalho. (Inadequado)	1	5,88%	
Não notifico EAM. (Inadequado)	1	5,88%	
Tenho interesse em obter informações científicas sobre EAM. (Inadequado)	0	-	
Não respondeu. (Inadequado)	0	-	
Total	17	100,00%	
Baseando-se na última notificação que realizou, qual critério poderia definir sua conduta em notificar?			< 0,001
Notifico quando considero o EAM grave. (Inadequado)	5	29,41%	
Notifico mesmo quando não tenho certeza sobre a causalidade entre o medicamento manipulado e o evento adverso. (Adequado)	5	29,41%	
Notifico quando tenho certeza que o EAM foi causado pelo medicamento manipulado. (Inadequado)	5	29,41%	
Notifico quando o EAM é reconhecidamente provocado pelo medicamento manipulado. (Inadequado)	1	5,88%	
Notifico quando o EAM não consta em nenhuma literatura. (Inadequado)	0	-	
Não respondeu. (Inadequado)	1	5,88%	
Total	17	100,00%	
Quando ocorre um EAM na sua rotina, onde é realizada a sua notificação?			< 0,001
Livro de ocorrência ou ferramenta de registro interno equivalente. (Inadequado)	10	58,82%	
Sistema Estadual de Vigilância Sanitária (Adequado)	3	17,65%	
Anvisa (VigiMed/Notivisa) (Adequado)	3	17,65%	
Não respondeu. (Inadequado)	1	5,88%	
Total	17	100,00%	

*Teste exato de Fisher, p-valor <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A tabela 4 apresenta a distribuição das respostas relativas às perguntas sobre a dimensão Prática. Nessa

dimensão os participantes poderiam assinalar mais de uma resposta adequada.

Quanto à busca de informações científicas sobre medicamentos manipulados, verificou-se que das 32 respostas à essa pergunta: 46,88% dos participantes indicaram que buscam a literatura científica e outras fontes de informação; 21,88% buscam informações com os fornecedores de matérias-primas; 15,63% buscam informações em eventos científicos; 12,50% buscam informações com outros farmacêuticos magistrais; e 3,13% não responderam (Tabela 4).

Quando perguntados em que circunstâncias costumam consultar a literatura, verificou-se que das 32 respostas recebidas: 43,75% participantes indicaram que consultam ao manipular um medicamento com preparação desconhecida; 28,13% quando o paciente pergunta sobre o medicamento manipulado; 25,00% quando o paciente reporta a ocorrência de um EAM; e 3,13% nunca consulta

qualquer literatura. É importante pontuar que um participante assinalou todas as alternativas, sendo esta resposta considerada inadequada devido à contradição em informar que nunca consulta qualquer literatura ao mesmo tempo que consulta as demais alternativas (Tabela 4).

Com relação aos recursos mais utilizados para se manterem informados sobre medicamentos manipulados, das 49 respostas, verificou-se que: 30,61% das respostas foi Anfarmag; 20,41% site dos fornecedores de matéria-prima; 16,33% Anvisa; 14,29% sites de busca; 10,20% sites ou grupos online voltados para a manipulação de medicamentos; e 8,16% aplicativos sobre medicamentos (Tabela 4).

Dessa forma, 94,12% dos participantes apresentaram alto nível na dimensão Prática (*score* \geq 66,67%).

Tabela 4. Distribuição das frequências absoluta e relativa das respostas sobre Farmacovigilância de medicamentos manipulados, a respeito da dimensão Prática (*Practice*), quanto à adequação das respostas, Brasil, 2024.

Pergunta e respostas	n	%	p-valor*
Em que bases você busca informações científicas sobre os medicamentos manipulados na sua farmácia?			0,110
Na literatura científica (Adequado)	15	46,88%	
Fornecedores de matéria-prima (Inadequado se escolher apenas esta resposta)	7	21,88%	
Eventos científicos (Inadequado se escolher apenas esta resposta)	5	15,63%	
Outros farmacêuticos magistrais (Inadequado se escolher apenas esta resposta)	4	12,50%	
Não respondeu. (Inadequado)	1	3,13%	
Total	32	100,00%	
Em que circunstâncias você costuma consultar a literatura científica sobre os medicamentos manipulados na sua farmácia?			0,022
Ao manipular um medicamento com preparação desconhecida. (Adequado)	14	43,75%	
Quando o paciente pergunta sobre o medicamento manipulado. (Inadequado se escolher apenas esta resposta)	9	28,13%	
Quando o paciente reporta a ocorrência de um EAM. (Inadequado se escolher apenas esta resposta)	8	25,00%	
Nunca consulta qualquer literatura. (Inadequada)	1	3,13%	
Não respondeu.	0	-	
Total	32	100,00%	
Quais recursos você mais utiliza para se manter informado sobre medicamentos manipulados e preparações farmacêuticas?			0,647
Anfarmag (Adequado)	15	30,61%	
Sites dos fornecedores de matéria-prima (Inadequado se escolher apenas esta resposta)	10	20,41%	
Anvisa (Adequado)	8	16,33%	
Sites de busca (Inadequado se escolher apenas esta resposta)	7	14,29%	
Sites ou grupos online voltados para a manipulação de medicamentos. (Inadequado se escolher apenas esta resposta)	5	10,20%	
Aplicativos sobre medicamentos (Inadequado se escolher apenas esta resposta)	4	8,16%	
Não respondeu.	0	-	
Total	49	100,00%	

*Teste exato de Fisher, p-valor <0,05 foi considerado estatisticamente significativo

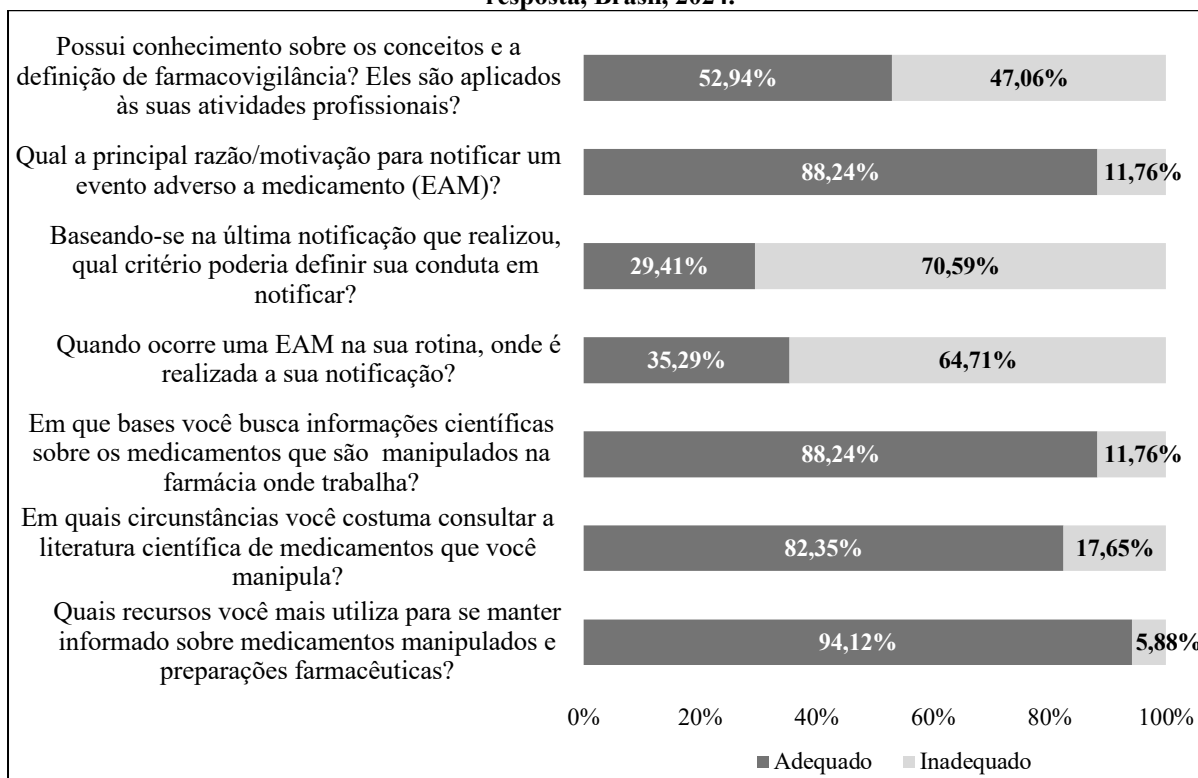
Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A figura 1 apresenta a distribuição da síntese das repostas estratificada como adequado e inadequado. Os

farmacêuticos responderam adequadamente quando perguntados acerca do conhecimento sobre Farmacovigilância (52,94%), com relação a motivação para notificar um EA a medicamentos manipulados (88,24%), acerca das bases que buscam informações científicas sobre medicamentos manipulados (88,24%), sobre em que circunstâncias costumam consultar a literatura científica (88,35%) e sobre quais recursos utilizam para se manterem

informados sobre manipulação de medicamentos (94,12%). Porém, responderam inadequadamente as perguntas relativas aos critérios utilizados para notificar um EA a medicamento manipulados (70,59%) e como realizar a notificação (64,71%). Além disso, é importante destacar que aproximadamente metade (47,06%) dos farmacêuticos responderam inadequadamente sobre a dimensão Conhecimento de Farmacovigilância.

Figura 1. Distribuição das frequências relativas das respostas à pesquisa nacional sobre Farmacovigilância de medicamentos manipulados sobre a dimensão “Conhecimento, atitude e prática, estratificadas por adequação da resposta, Brasil, 2024.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A contabilização do *score* total, por meio da soma das pontuações das três dimensões, demonstrou que dez participantes (58,82%) apresentaram alto nível (*score* \geq 70,00%), enquanto sete participantes (41,18%) apresentaram baixo nível (*score* $<$ 70,00%) de Conhecimento, Prática e Atitude em Farmacovigilância no âmbito magistral.

DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro que aborda o conhecimento e prática do farmacêutico magistral no campo da farmacovigilância de medicamentos manipulados no Brasil. Este trabalho foi um recorte específico para farmacêuticos que trabalham com manipulação de medicamentos.

O estudo incluiu farmacêuticos com ampla faixa de idade e tempo de trabalho, sendo a maioria do sexo feminino e com pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Considerando a pontuação adquirida para cada dimensão de KAP (Conhecimento, Atitude e Prática), foi observado que

na dimensão relacionada ao conhecimento sobre farmacovigilância, apenas 52,94% informaram respostas adequadas, embora todos os participantes tenham respondido possuir conhecimento.

Tal resultado corrobora com um grande estudo realizado no Brasil por meio de consulta *online* e que também avaliou o conhecimento, atitude e prática de farmacovigilância entre profissionais de saúde no Brasil (RABELO et al., 2020). Este verificou que os profissionais na faixa etária acima de 45 anos e pós-graduados tiveram melhor desempenho.

Um estudo multicêntrico realizado com farmacêuticos hospitalares de uma província central da China (HU W et al., 2022) também verificou que a maioria dos farmacêuticos mostrou atitudes positivas em relação à notificação de RAM. Sendo que, quanto maior escolaridade, maior título profissional e aqueles treinados para farmacêutico clínico resultaram em maiores *scores* de conhecimento.

O referido estudo realizado na China (HU W et al., 2022) indicou que a maioria dos farmacêuticos tiveram uma

atitude positiva em relação a notificação de RAM, 95,10% concordaram que o monitoramento da reação adversa ao medicamento é benéfico para a saúde pública, 84,90% acreditam que a notificação de reações adversas a medicamentos fazia parte de suas responsabilidades e 91,20% discordaram que apenas reações adversas graves a medicamentos deveriam ser relatadas.

No presente estudo a maioria dos participantes respondeu que conhece apenas os conceitos básicos sobre farmacovigilância, apesar de na atualidade, a farmacoepidemiologia já ser um conteúdo obrigatório incorporado ao ensino farmacêutico desde 2017. Contudo, pela faixa etária dos participantes, pode-se supor que estes não tiveram este conteúdo na sua formação durante a graduação.

Para Herrera (2020) a educação dos profissionais de saúde (HCPs) envolvidos na prescrição, dispensação e administração de medicamentos é essencial para ajudar a prevenir e mitigar ambos RAM e erros de medicação, e deve ser focado em 3 aspectos fundamentais: conscientização, conhecimento e relatoria. Ou seja, os EAM devem ser considerados como parte do diagnóstico diferencial de qualquer nova condição adversa, no processo de medicalização.

Para isso, os currículos de graduação devem fornecer, no mínimo, habilidades suficientes que justifiquem aspectos regulatórios e conhecimento científico dos processos de prescrição/dispensação/administração adequada e segura de medicamentos na prática clínica, com foco tanto nos efeitos terapêuticos quanto na prevenção de danos (HERRERA, 2020).

No presente estudo, a dimensão Atitude, não obstante, a principal razão para notificar um EAM em 88,2% as respostas tenham sido adequadas, os critérios que definiram a atitude em notificar foi em 68,75% dos casos inadequada. Tal resultado concorda com estudo¹² semelhante que verificou ainda que o conhecimento e a prática da Farmacovigilância foram de bom nível, entretanto as atitudes foram consideradas inadequadas (ruins).

A conduta dos farmacêuticos comunitários para notificação de RAM também foi mensurada em estudo na Arábia Saudita (VIGNESHWARAN et al., 2020), no qual foram verificados vários motivos reportados pelos participantes para não relatar nenhuma RAM, como: insegurança; falta de tempo para pesquisar questões relacionadas a RAM em farmácias comunitárias; a demora do sistema de notificação para o registro da RAM e crença de que a notificação de RAM não beneficiaria os pacientes imediatamente.

Ademais, estudo de revisão sistemática Garcia *et al.*, (2023) que objetivou conhecer os fatores associados à subnotificação de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde, incluiu 65 artigos primários publicado entre 2007 e 2021 determinou que os conhecimentos e atitudes dos farmacêuticos associados a subnotificação, entre outros fatores, estavam relacionados: a ignorância (crença de que apenas RAM graves devem ser notificadas); a complacência (a crença de que apenas medicamentos bem tolerados são permitidos no mercado); a desconfiança (medo de parecer ridículo por relatar apenas suspeitas de RAM); a insegurança (é quase impossível

determinar se um medicamento é ou não responsável por uma reação adversa específica); a letargia (procrastinação, falta de interesse e outras desculpas); e a ausência de feedback do órgão regulador. Citaram ainda como motivos para a subnotificação a não obrigatoriedade de notificação e a confidencialidade.

O já mencionado estudo realizado na China, indicou que os três principais fatores que afetaram a notificação de RAM entre farmacêuticos hospitalares foram a incerteza sobre o fármaco suspeito, a incapacidade de determinar se foi uma RAM e a complexidade do preenchimento da notificação (HU W et al., 2022).

Na Índia, as medidas para melhorar a situação de subnotificação de RAM implicou em tornar o processo de notificação mais simples e rápido por meio eletrônico; introduzir intervenções educativas e programas de treinamento para profissionais de saúde e divulgação do sistema de notificação entre usuários e cuidadores (MULCHANDANI et al., 2019).

Na dimensão Prática, o presente trabalho observou que quanto ao ato de realizar a notificação de um EAM, foi verificado que apenas 37,5% notificavam adequadamente e 62,5% apenas registravam a ocorrência no livro de registros da farmácia, e não notificavam para o órgão sanitário competente. Neste contexto, Vigneshwaran *et al.* (2020) verificaram que quando se referia a prática, a maioria dos farmacêuticos relataram dificuldade em identificar e relatar qualquer RAM devido ao baixo nível de conhecimento clínico.

Já Alshabi *et al.*, (2022) verificaram que os fatores que desencorajam os farmacêuticos hospitalares a relatar RAM são principalmente, a ausência de um ambiente profissional para discutir uma RAM, seguido por conhecimento insuficiente de farmacoterapia ou falta de conhecimento clínico, sendo este uma barreira significativa em estudos semelhantes (RABELO et al., 2020; VIGNESHWARAN et al., 2020; ALSHABI et al., 2022; SCHUTTE et al., 2017) constituindo-se em grande fator limitante para a prática em farmacovigilância.

Assim, segundo Beckmann *et al.*, (2014) os elementos centrais para um currículo modular abrangente para o ensino de farmacovigilância, implica em reconhecer os sintomas e sinais de uma RAM. Para isso é necessário conhecer e compreender seus aspectos clínicos fundamentais, tipos e mecanismos, além de outros desfechos negativos como: envenenamento, resistência, dependência de drogas, efeito carcinogênico ou teratogênico. Outras classificações de RAM de acordo com o tempo, dosagem, suscetibilidade do paciente, mecanismo e gravidade também são fundamentais.

É primordial conhecer os fatores de risco genéticos para RAM determinados pela variabilidade interindividual na suscetibilidade a RAM devido ao Polimorfismo genético de enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos de fase II e no transporte de fármacos; Polimorfismo genético de canais iônicos, receptores e enzimas envolvidos na farmacodinâmica; Polimorfismo genético de genes responsáveis por RAM tipo B imunológicas e outras idiossincráticas. Tal conhecimento permitiria a previsão de risco limitada por analogia molecular e previsão de risco por analogia de classe de fármacos (BECKMANN et al., 2014).

Com relação à busca de informações científicas sobre os medicamentos que são manipulados na farmácia, assim como a fonte de informações utilizadas, 100% responderam de forma adequada. Este resultado é dissonante de outro estudo (RABELO et al., 2020) brasileiro que encontrou um resultado, no qual 36,2% dos farmacêuticos utilizaram mais a bula como fonte de consulta, sendo o arquivo eletrônico da Anvisa, a principal fonte de acesso às bulas para 53,8% destes.

Tal resultado pode ser explicado pelo fato de os farmacêuticos magistrais não trabalharem com medicamentos industrializados, com exceções para adaptações de formas farmacêuticas. A grande maioria destes profissionais trabalha com preparações farmacêuticas personalizadas, e em algumas situações inéditas. De tal forma, que as boas práticas os obrigam a consultar a literatura científica para verificar a viabilidade farmacotécnica da preparação assim como a plausibilidade farmacológica e terapêutica da prescrição.

Assim a sensibilização e treinamento dos farmacêuticos magistrais são necessários e urgentes para o aumento da prática da notificação e da segurança dos medicamentos manipulados.

O papel tradicional do farmacêutico magistral foi limitado por muito tempo na preparação farmacêutica do medicamento prescrito pelo médico. Na atualidade, este papel evoluiu de uma abordagem orientada do produto para uma abordagem orientada para o paciente. Essas funções incluem monitorar e relatar novas RAM e melhorar a saúde e os resultados econômicos dos pacientes.

Limitações

Uma limitação deste estudo foi o viés de auto-seleção, uma vez que os farmacêuticos participaram de forma voluntária. Estes participantes são provavelmente os mais interessados em farmacovigilância e teriam plausivelmente maior conhecimento e melhores condutas em comparação com os não respondentes. Fato que poderia superestimar os resultados obtidos neste estudo.

CONCLUSÃO

Observou-se que os participantes do estudo apresentaram desarmonia nas três dimensões de conhecimento atitude e prática. Embora, estes tenham indicado conhecimento e motivação adequada para realizar a farmacovigilância, a maioria destes não notifica EAM para os órgãos competentes. O sistema de notificação espontânea é um método passivo que depende de os profissionais relatarem voluntariamente suspeitas de RAM e outros EAM.

Outrossim, pode-se concluir que um sistema de farmacovigilância funcional e adequado fornecendo informações condizentes pode induzir conhecimentos, atitudes e práticas de saúde apropriadas. Caso contrário, as ações relacionadas à notificação de EAM tornam-se um grande transtorno burocrático, refletindo na prática inadequada desses profissionais nessa área.

Desta forma é sem dúvida, um grande desafio impulsionar o sistema de farmacovigilância para um processo de notificação robusto. Sendo necessários esforços

concentrados para trazer a mudança garantindo a segurança do paciente.

AGRADECIMENTOS

Os autores da pesquisa agradecem a Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG) pela colaboração e divulgação da pesquisa no site desta entidade, o que possibilitou o acesso aos participantes e a Farmácia Universitária da UFRJ pelo apoio na implementação do Setor de Farmacovigilância, que muito irá agregar na formação acadêmica e profissional dos alunos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BR). **Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007.** Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácia e seus anexos. Diário oficial da união. 9 out 2007.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BR). Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. **Rev Saude Publica**, v.39, n.4, p.691-694, 2024.

ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 775p.

ALSHABI, A. M. et al. Knowledge, attitude and practice of hospital pharmacists towards Pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting in Najran, Saudi Arabia. **Saudi Pharm J**, v.30, n.7, p.1018-1026, 2022.

ALSHAKKA, M. . et al. Comparison of the Knowledge and Perception of Pharmacovigilance Among Pharmacy, Dental and Medical Students in Aden-Yemen. **J Pharm Pract Community Med**, v,3, n.4, p. 254-261, 2017.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS (ANFARMAG). Instituto Brasileiro de Planejamento e Tributação (IBPT). **Panorama setorial 2022:** dados socioeconômicos das farmácias de manipulação. [Internet]. São Paulo: Anfarmag; 2022 [citado 2 out 2024]. 46 p. Disponível em: <https://conteudo.anfarmag.org.br/panorama-setorial-anfarmag-2022>.

BECKMANN, J. et al. Teaching Pharmacovigilance: the WHO-ISO Core Elements of a Comprehensive Modular Curriculum. **Drug Saf**, v.37, n.10, p.743-759, 2014.

BONFILIO, R. et al. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **J Basic Appl Pharm Sci**, v34, n.4, p.527-535, 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (BR). **Guia Prático do Farmacêutico Magistral.** [Internet] Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2017. [citado 27 mar 2024]

- 16p. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/guia%20pr%C3%A1tico%20do%20farmac%C3%AAutico%20magistral_08dez2017_WEB.pdf
- FERREIRA, A. O. **Guia prático da Farmácia Magistral**. 6. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2023, 1690p.
- GARCÍA-ABEIJON, P. et al. Factors Associated with Underreporting of Adverse Drug Reactions by Health Care Professionals: A Systematic Review Update. **Drug Saf**. V46, n.7, p. 625-636, 2023.
- HERRERA COMOGLIO, R. Undergraduate and postgraduate pharmacovigilance education: A proposal for appropriate curriculum content. **Br J Clin Pharmacol**, v.86, n.4, p.779-90, 2020.
- HU, W. et al. Knowledge, Attitude and Practice of Hospital Pharmacists in Central China Towards Adverse Drug Reaction Reporting: A Multicenter Cross-Sectional Study. **Front Pharmacol**, v.22, n.13, p.823944, 2022.
- MULCHANDANI, R.; KAKKAR, A. K. Reporting of adverse drug reactions in India: A review of the current scenario, obstacles and possible solutions. **Int J Risk Amp Saf Med**, v. 30, n. 1, p. 33-44, 2019.
- PASSOS, M. M. et al. Farmacovigilância de medicamentos manipulados - Parte 2: notificações de eventos adversos e queixas técnicas no Brasil. **Vigil Sanit Em Debate**, v.10, n.3, p. 38-45, 2022.
- RABELO MELO, J. R. et al.. Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil. **J Young Pharm**, v.12, n.3, p.255-260, 2020.
- SCHUTTE, T. et al. Pharmacovigilance Skills, Knowledge and Attitudes in our Future Doctors - A Nationwide Study in the Netherlands. **Basic Amp Clin Pharmacol Amp Toxicol**, v.120, n.5, p.475-81, 2017.
- SOUZA, G. S.; COSTA, E. A. Considerações teóricas e conceituais acerca do trabalho em vigilância sanitária, campo específico do trabalho em saúde. **Cien Saude Colet**, v.15, (suppl 3), p.3329-3340, 2010.
- VALERIO, C. A. et al. Panorama das notificações de eventos adversos a medicamentos manipulados no Brasil após implementação do VigiMed. **Rev Contexto & Saúde**, v.24, n.48, e14710, 2024.
- VIGNESHWARAN, E. et al. Knowledge, Attitude and Practice of Community Pharmacists towards Adverse Drug Reactions Reporting. **J Young Pharm**, v.12, n.1, p.75-80, 2020.
- YANO, H. M.; .BUGNO, A.; AURICCHIO, M. T. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v.67, n.3, p. 234-236, 2024.