

AVALIAÇÃO DOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL X EUA

EVALUATION OF PHARMACOVIGILANCE SYSTEMS IN BRAZIL X USA

CONCEIÇÃO, Domingas de Maria Costa da¹; GONÇALVES, Jessé de Oliveira²; OLIVEIRA, Jonas Gabriel Batista de³; RIOS, Lucas Pereira⁴; SILVA, Tamara Dourado Floriano⁵; TAMINATO, Rodrigo Luis⁶.

RESUMO:

O presente artigo tem como objetivo discorrer sobre a importância da farmacovigilância pós-comercialização de medicamentos, e analisar os sistemas de farmacovigilância de alguns países, mais precisamente o Brasil e Estados Unidos da América (EUA). Para a execução da pesquisa foi realizada uma revisão da literatura no período de setembro a novembro de 2022, utilizando os descritores “farmacovigilância”, “notificação de RAM” (Notificação de reação adversa) e “notificações espontâneas” nas bases de dados *Science Direct*, *Web of Science*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Google Scholar* e *PubMed*. É possível observar que, embora o NOTIVISA e o VigiMed sejam sistemas eficientes para notificar RAMs no Brasil, a taxa de notificação ainda é baixa, quando comparada aos países desenvolvidos, como por exemplo EUA, fato este que pode estar relacionado a falta de conhecimento da população brasileira do que é reação adversa a medicamentos é a importância de se notificar. Os EUA, por sua vez, possuem um sistema bem estabelecido de farmacovigilância e uma população mais consciente dos processos de farmacovigilância e conseqüentemente, mais notificadora. Portanto, os EUA se destacam nesse tema e pode ser usado como inspiração pelos outros países. Todavia, ambos os países podem desenvolver ainda mais seus sistemas de farmacovigilância, mantendo leis rígidas sobre qualidade de medicamentos, implantando ou fortificado as políticas de conhecimento sobre RAM e capacitando os profissionais de saúde e, em particular, melhorar as bases teóricas de farmacologia e farmacovigilância do ensino superior das áreas relacionadas a saúde, intensificar a vigilância da polifarmácia, automedicação e venda ilegal de medicamentos no Brasil.

Palavras-chave: Avaliação em saúde. Farmacovigilância. Notificação de reações adversas.

ABSTRACT:

This article aims to discuss the importance of post-marketing pharmacovigilance of medicines, and analyze the pharmacovigilance systems of some countries, more precisely Brazil and the United States of America (USA). For the execution of the research, a literature review was conducted in the period from September to November 2022, using the descriptors "pharmacovigilance", "ADR notification" (Adverse Reaction Notification) and "spontaneous notifications" in the databases Science Direct, Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar and PubMed. It is possible to observe that, although NOTIVISA and VigiMed are efficient systems for reporting ADRs in Brazil, the notification rate is still low when compared to developed countries, such as the USA, for example. The USA, on the other hand, has a well-established pharmacovigilance system and a population that is more aware of pharmacovigilance processes and, consequently, more notifying. Therefore, the USA stands out in this topic and can be used as an inspiration for other countries. However, both countries can further develop their pharmacovigilance systems by maintaining strict laws on drug quality, implementing or fortifying knowledge policies on ADRs and training health professionals and, in particular, improving the theoretical basis of pharmacology and pharmacovigilance in higher education in health-related areas, intensifying surveillance of polypharmacy, self-medication, and illegal sale of medicines in Brazil.

Keywords: Health assessment. Pharmacovigilance. Adverse reaction reports.

¹ Acadêmica de Farmácia na Faculdade Unida de Campinas. E-mail: dopmw2016@gmail.com

² Acadêmico de Farmácia na Faculdade Unida de Campinas E-mail: jesseogoncalves@gmail.com

³ Acadêmico de Farmácia na Faculdade Unida de Campinas E-mail: jonasvolvo440@gmail.com

⁴ Acadêmico de Farmácia na Faculdade Unida de Campinas E-mail: lucaspereirarios2019@gmail.com

⁵ Acadêmica de Farmácia na Faculdade Unida de Campinas E-mail: tamaradourado.far@gmail.com

⁶ Orientador. Farmacêutico, Msc. em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica. E-mail: rodrigo.taminato@facunicamps.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos são parte importante da atenção à saúde, pois não só salvam vidas, como também, previnem epidemias e doenças (WANNMACHE, 2012). Durante todo o ciclo de vida, os medicamentos estão sujeitos aos padrões de qualidade, segurança e eficácia (ALMEIDA, 2013b). Deste modo, mesmo após passar pelas extensas etapas de investigação, fase pré-clínica e ensaios clínicos (fase I, fase II, fase III), ainda se faz necessário monitorar o que ocorre após a comercialização do medicamento em questão (CARDOSO; AMORIM, 2013; CARVALHO et al., 2011). E, é nesta última, denominado estudo clínico de fase IV, que a farmacovigilância tem sua maior contribuição, uma vez que, novas informações não identificadas nos estudos clínicos são descobertas, devido às limitações de ensaios clínicos, ou ainda, pelo número restrito de pacientes (BARSI; BORJA, 2018).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mais especificamente o Centro de Vigilância Sanitária do estado de São Paulo (CVS, 2020), “a farmacovigilância é um conjunto de procedimentos relacionados à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas a medicamentos e/ou fármacos”. Como por exemplo, desvios de qualidade, perda de eficácia, abuso, intoxicação, uso indevido ou ainda erros de administração (CVS, 2020). Seu principal objetivo é reduzir as taxas de morbidade e mortalidade associada ao uso de medicamentos, melhorar a seleção e contribuir para o uso racional (CVS, 2020). Para tanto, utiliza-se as notificações espontâneas como ferramenta para identificar precocemente reações adversas desconhecidas; verificar a frequência de reações adversas conhecidas; observar fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes às reações adversas; avaliar o risco/benefício de medicamentos que estão circulando no mercado farmacêutico e conseqüentemente, promover seu uso racional e seguro (CVS, 2020).

Ao longo do tempo, observa-se alguns desastres relacionados ao uso de medicamentos, pois ainda não existia um sistema de farmacovigilância para assegurar a efetividade e segurança dos mesmos (SILVA, 2021), como por exemplo: o uso do clorofórmio como anestésico, em 1848, que provocou a morte de uma jovem de 15 anos, devido uma reação adversa grave que induziu fibrilação ventricular, levando-a a óbito (ALMEIDA, 2013a; DIAS, 2004). Ou o uso do antibiótico lipocina em Portugal, por volta de 1950, que provocou intoxicações graves em crianças, onde duas vieram a óbito (BARSI; BORJA, 2018). E ainda, dois incidentes nos Estados Unidos da América (EUA), a ingestão de dietilenoglicol, solvente utilizado no xarope

de sulfanilamida, em 1937, que ocasionou a morte de aproximadamente 100 pessoas por insuficiência renal (BARSÍ; BORJA, 2018) e, o uso de cloranfenicol, na década de 50, que promoveu o desenvolvimento de anemia aplástica (CARVALHO et al., 2005). Todavia, o estopim e o marco para o surgimento da farmacovigilância foi o “episódio da talidomida”, em 1961 (BARSÍ; BORJA, 2018).

Na década de 50, a talidomida entrou no mercado para tratar enjoos matinais de grávidas em 46 países (VARGESSON, 2009). A seguir, tivemos o maior desastre médico já ocorrido, onde mais de 10 mil crianças nasceram com diversas malformações e em 1961 a talidomida começou a ser retirada do mercado (VARGESSON, 2009). Foi demonstrado que cada fármaco tem uma reação/resposta diferente nas espécies animais usadas para os testes (HARTMANN et al., 2014). A talidomida foi testada de acordo com os padrões da época e após o desastre, mudou-se completamente a forma como os fármacos são avaliados (VARGESSON, 2013). Devido aos progressos científicos e nos processos de farmacovigilância, atualmente, a talidomida é usada para tratar diversas condições médicas, como a hanseníase, mieloma múltiplo, câncer, doença de Crohn, HIV e outras (VARGESSON, 2015). Seu uso é devidamente monitorado, usando esquemas como o System for Thalidomide Education and Prescriber Safety program (STEPS), que assegura que as pacientes não estejam grávidas (UHL et al., 2006).

Apesar da vasta literatura sobre farmacovigilância, há poucos estudos comparando o sistema de farmacovigilância brasileiro com os de países desenvolvidos. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi sumarizar e discutir a literatura existente sobre farmacovigilância no Brasil e compará-la aos Estados Unidos da América (EUA). Visando, descrever como é feito o processo de farmacovigilância nestes países; caracterizar e comparar o processo de recolha, registo e análise das notificações espontâneas de reações adversas; comparar a organização e a legislação dos sistemas de Farmacovigilância e os requisitos das Autoridades de Saúde com as recomendações feitas pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Para a pesquisa foi realizada uma busca de artigos sobre a farmacovigilância no Brasil e nos países desenvolvidos, através das bases de dados: *Science Direct*, *Web of Science*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Google Scholar* e *PubMed*. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave:

“farmacovigilância”, “notificação de RAM” e “notificações espontâneas”, tanto em português quanto em inglês. Foram selecionados artigos com abordagem do tema, publicados em inglês ou português. Em seguida, foram excluídos os artigos fora do tema proposto, registros, relatórios, protocolos, artigos em língua diferente do inglês ou português e literatura cinzenta (resumos acadêmicos, dissertações e teses). Portanto, os artigos foram selecionados e usados para o embasamento teórico e discussão dos resultados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RAM

Segundo a Comissão Europeia (EU), farmacovigilância é a ciência de monitorar a segurança dos medicamentos, visando reduzir os riscos e, conseqüentemente, aumentar os benefícios dos medicamentos (PRAC, 2016). Ou seja, monitorar a relação risco/benefício dos medicamentos, verificando se haverá melhoria para a qualidade de vida do mesmo e a ocorrência de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) (WHO, 2002). A OMS define RAM como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas” (WHO, 2002, p. 10665-42493).

As RAMs podem ser classificadas como leves (quando não é necessário suspender a medicação ou entrar com um tratamento específico), moderadas (quando não necessita da suspensão do medicamento agressor, mas precisa modificar a dosagem, aumentar o tempo de infusão, ou ainda, entrar com um tratamento para a RAM), graves (quando necessita tanto da interrupção do medicamento, pois é potencialmente letal ao paciente, quanto da administração de um medicamento específico para tratar a reação adversa ocasionada) e, letais (quando as RAMs contribuem diretamente ou indiretamente para o óbito do paciente) (WHO, 2002; FIGUEIREDO et al., 2009; SANAR, 2019).

Para auxiliar na definição de causa-efeito entre a administração de um fármaco e o aparecimento de um efeito adverso, utilizam-se algoritmos. Existem três mais usados, os algoritmos de Kramer, Naranjo (mais utilizado) e Jones. Através desses algoritmos é possível analisar a frequência de RAM e definir se há significância (MARAGNO et al., 2003).

Conforme Figueiredo et al. (2009), Cardoso & Amorim (2013) e Sanar (2019), existem vários tipos de reações a medicamentos que são consideradas indesejáveis, como por exemplo,

a superdosagem que ocorre quando um indivíduo faz o uso exagerado de uma medicação, como nas tentativas de suicídio, ou ainda, sob a supervisão de um profissional de saúde, quando um paciente não responde a dosagem considerada padrão do medicamento e, é passado uma dosagem superior para fins terapêuticos. No entanto, a concentração elevada do fármaco fica próxima a concentração tóxica, como no caso da amicacina que é utilizada para o tratamento da insuficiência renal, mas acaba induzindo a surdez.

Tolerância ocorre quando um paciente é submetido a exposição excessiva de um medicamento provocando resistência ao mesmo, ou seja, para que o medicamento desempenhe a função desejada é necessário aumentar sua dosagem, como ocorre com os barbitúricos que no decorrer do tratamento vai reduzindo sua ação anticonvulsivante. Existe também a hipersensibilidade, que é uma reação imediata do sistema imunitário em resposta a administração de um fármaco (sensibilização prévia), como no caso da penicilina que induz a liberação de histaminas e em alguns pacientes provoca anafilaxia. Já a idiosincrasia é uma sensibilidade peculiar que alguns indivíduos têm a certos tipos de medicamentos, como no caso de indivíduos que utilizam a medicação Primaquina e acaba desenvolvendo anemia hemolítica.

Os efeitos colaterais por sua vez, é caracterizado como qualquer resposta diferente da esperada, a partir da administração de um medicamento, ou seja, os efeitos que não eram pretendidos/esperados, sendo eles benéficos ou não, como por exemplo, o broncoespasmo provocado por betabloqueadores ou ainda a sonolência pelos benzodiazepínicos. Geralmente, os efeitos colaterais são confundidos com os efeitos secundários, todavia, este último é apenas os efeitos indesejados/prejudiciais, como os efeitos ocasionados pelo antimicrobiano tetraciclina que provoca a redução do crescimento ósseo quando prescrita para tratamento em crianças.

3.2 História da farmacovigilância

O trágico “episódio da talidomida”, em 1961, é considerado o marco no processo de surgimento da farmacovigilância (TAUSSING, 1962). Graças a implantação de sistemas de farmacovigilância (pós-comercialização) que alguns medicamentos foram retirados do mercado farmacêutico, evitando outras tragédias devido às RAMs graves e letais, como por exemplo, a retirada do medicamento cerivastatina em 2001, devido aos casos de rabdomiólise (GAMA et al., 2005; FERREIRA et al., 2009); em 2004, a retirada do rofecoxibe, um anti-inflamatório, devido à ocorrência de efeitos cardiovasculares graves (SILVA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2010). Em 2005, a retirada do Valdecoxibe que ocasionava reações alérgicas,

como vermelhidões, dermatites e, em algumas ocasiões, a síndrome Stevens-Johnson (EMERICK et al., 2014); E, em 2007, a retirada de produtos que continham em sua formulação o clobutinol, um antitussígeno, alegando a possibilidade de alterações graves do ritmo cardíaco (ANVISA, 2007).

É importante destacar que, para introduzir um novo fármaco no mercado farmacêutico ele passa por várias etapas importantes, como, a realização prévia de uma série de ensaios que forneçam informações relevantes sobre seu perfil farmacocinético, farmacológico e de toxicidade (fase I, fase II e fase III). Todavia, os ensaios randomizados de fase III possuem limitações, deste modo, apenas na fase IV (pós comercialização) que se pode observar de fato, seu perfil de segurança sobre a população (OLIVEIRA; BERMUDEZ; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2007; SCARIOT et al., 2011; BARSI; BORJA, 2018).

Geralmente, os ensaios clínicos são realizados com no máximo 5000 pessoas, tendo a probabilidade de 1:10000 para identificação de RAM. Além disso, são excluídos da amostra os pacientes que possam comprometer o tratamento que está sendo estudado e grupos populacionais específicos como grávidas, idosos e crianças (GOMES; REIS, 2003). Outra limitação dos ensaios clínicos (fase I, fase II e fase III) está no fato de que a população alvo do estudo nem sempre coincide com aquela que fará o uso do medicamento (DAVID, 2018; BARROS, 2004). Então, apenas após a comercialização, quando milhares de pessoas passam a utilizar o produto sem as restrições impostas pelos protocolos experimentais, que é possível definir o perfil de segurança do medicamento (BARROS, 2004).

O primeiro alerta que descreve o problema de segurança com o uso de um medicamento é denominado sinal (FREITAS, 2020). Este pode ser compreendido como um comunicado de informação sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento (SCRIPCARU et al., 2018). Normalmente, mais de uma notificação é necessária para gerar um sinal, todavia, depende da gravidade do caso e da qualidade da informação (SCRIPCARU et al., 2018; FERREIRA, 2020). A identificação do sinal é uma das metas mais importantes da farmacovigilância, onde todo o processo de avaliação de risco/benefício depende da identificação eficiente de sinais, com base na notificação espontânea de RAM (SCRIPCARU et al., 2018; FERREIRA, 2020). Estas notificações são cuidadosamente estudadas e classificadas em uma base de dados, de acordo com os padrões de cada país (DELAMOTHE, 1992).

3.3 Sistema de Notificação Espontânea

A monitorização de RAMs é uma atividade essencial da garantia de qualidade, onde as instituições médicas têm uma maior integração entre a farmacovigilância e a prática clínica (SOARES; KULKAMP; MOREIRA, 2006). Assim, os profissionais de saúde contribuem para obtenção de indicadores de uso inapropriado de medicamentos, intensificando o uso seguro e prevenindo outras RAMs (CRF-MG, 2021).

O método mais eficiente para coletar essas informações ocorre por meio das notificações espontâneas (voluntárias) (Figura 1), sendo esta uma realidade em vários países por gerar um volume maior de informações, com baixo custo de manutenção e permitir a identificação precoce de sinais de segurança relacionados aos medicamentos (VAZ et al., 2011; ANVISA, 2020).

Figura 1. Processo de notificação Espontânea



Fonte: Adaptado de INFARMED, 2019.

Embora as notificações espontâneas sejam consideradas pouco robustas, quando comparadas aos outros métodos de vigilância pós-comercialização, devido a algumas limitações como subnotificação (HAZELL; SHAKIR, 2006; BOND, 2020), má qualidade das notificações e/ou incapacidade de quantificar o risco com precisão (FERNÁNDEZ-FERNANDEZ, 2020; HARMARK; GROOTHEEST, 2020), ela ainda é um bom detector de sinais de segurança (LESTER et al., 2001), onde os mesmos são avaliados e, em caso de identificação ou possibilidade de risco são emitidos alertas de farmacovigilância, bem como, outras medidas de

segurança, como por exemplo, alteração de bulas, emissão de recomendações de uso aos profissionais de saúde ou suspensão de sua prescrição (ANVISA, 2020; VAZ et al., 2011).

3.4 Farmacovigilância: EUA X Brasil

Nos Estados Unidos da América (EUA), a agência reguladora de farmacovigilância é o FDA (*Food and Drug Administration*). Tendo o auxílio do *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) e do *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER). O CDER é responsável por avaliar tanto os medicamentos que ainda não foram introduzidos no mercado, quanto na pós-comercialização, avaliando a segurança para o uso pretendido dos medicamentos de venda livre, de prescrição, de medicamentos genéricos ou ainda de terapias biológicas. Já o CBER, regula e mantém a vigilância sobre os produtos biológicos para uso humano e pelas informações cabíveis dos mesmos (FDA^a, 2022; FDA^b, 2022).

A Lei Federal de Alimentos e Medicamentos foi criada em 1906 pelo FDA, sendo extremamente eficaz e abrangente no quesito saúde pública e proteção ao consumidor. Já a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FDCA) foi implantada em 1938 onde passou a exigir evidências de segurança para novos medicamentos e conduzir inspeções de fábrica. Em 1962 foram aprovadas as emendas “*Kefauver-Harris*” para melhorar as regras de segurança dos medicamentos). Já em 1969, a FDA começou a pegar as notificações de reações adversas a medicamentos por meio do formulário 1639 (SILVA, 2021; MOORE, 2013).

Entre 2004 e 2005 surgiu o Conselho de Supervisão da Segurança de Medicamentos e os planos para fortalecer a segurança deles. O relatório para identificar e desenvolver essas abordagens de segurança foi realizado no ano seguinte. Foi necessário implantar uma nova lei para que o FDA, focasse na melhoria de quatro áreas principais, sendo elas: segurança, uso seguro, comunicação de segurança de medicamentos e, fortalecimento da ciência de segurança dos medicamentos (SILVA, 2021; DRUG SAFETY, 2022; FDAa, 2022).

Em 2008 a FDA criou o “*Safety First*” para iniciativas e processos internos para revisão de segurança dos medicamentos. E, em 2009, a FDA lançou a “*Safe Use*” para assegurar o uso seguro e adequado dos medicamentos. Também foi criado a página *Drug Safety Communication* (DSC) online, para que os pacientes e profissionais observassem as informações de risco atualizadas dos medicamentos. Dentre outras iniciativas e procedimentos criados para melhorar a eficácia e segurança dos processos de farmacovigilância. Várias ferramentas e recursos científicos foram criados para fortalecer o FDA. Dentre estes, podemos citar o *Sentinel System*,

que é um sistema eletrônico que monitora a segurança de medicamentos e outros produtos médicos (SILVA, 2021; eCFR, 2022; SAFETY, 2022).

A FDA recebe ICSRs (*Individual Case Safety Reports*) que é um facilitador eletrônico que faz o intercâmbio de relatórios de casos de segurança entre diferentes bases de dados, neste caso, exclusivamente das indústrias e do público em geral (profissionais de saúde, pacientes e consumidores). Ou seja, as indústrias recolhem as informações de RAM por meio do formulário 3500A e essas informações são coletadas pelos ICSRs e enviadas para o FDA. Já o público em geral, notifica voluntariamente as RAMs por meio do formulário 3500 (para profissionais) ou 3500B (para pacientes e consumidores) essas informações também são coletadas pelos ICSRs e transmitidas ao FDA. Caso o público em geral queira fazer essa notificação diretamente ao FDA também é possível, bastando acessar o sistema online *MedWatch* e colocar as informações adequadas (SILVA, 2021).

A monitorização das RAMs é realizada semanalmente. De acordo com as notificações e outras evidências a FDA pode assegurar medidas cabíveis para manter o uso seguro dos medicamentos, ou, em caso de RAMs graves, em grande número e frequência, adotar medidas para evitar sua continuidade e, até mesmo, a retirada do produto do mercado farmacêutico (SILVA, 2021; FDA^b, 2022).

Ao contrário dos EUA (Tabela 1), a consolidação do Brasil ao sistema de farmacovigilância ocorreu apenas em 2001, quando o país entrou de fato no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (PIMM) da UMC (*Uppsala Monitoring Centre*). Antes disso, houve algumas tentativas ineficazes de desenvolver a farmacovigilância. Em meio a isso, houve o desenvolvimento de uma importante política que entrou em vigor em 1998, a Política Nacional de Medicamentos, que tinha o propósito de garantir segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos e ainda, a promoção do uso racional e acesso aos medicamentos considerados essenciais (OPAS, 2002; RIGO; NISHIYAMA, 2005).

Tabela 1. Comparação dos sistemas de farmacovigilância do Brasil X EUA

PARÂMETROS	BRASIL	EUA
AUTORIDADE REGULADORA	ANVISA	FDA
AUTORIDADE RESPONSÁVEL PELA FARMACOVIGILÂNCIA	CNMM, sediado na GFARM da ANVISA	CDER ou CBER
INTEGRAÇÃO AO PIMM	2001	Membro fundador do programa - 1968
INÍCIO DAS ATIVIDADES DE FARMACOVIGILÂNCIA	2001	1969

MEMBRO ICH	ANVISA é membro regulador desde 2016	FDA é membro regulador fundador desde 1990
DIRETRIZES DE BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA	RDC nº 406 de 22/07/2020, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registo de Medicamento para uso humano, e dá outras providências;	Guidance for Industry
SISTEMA ONLINE DE NOTIFICAÇÃO DE RAM	IN nº 63 de 22/07/2020, que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à ANVISA por detentores de registo de medicamento de uso humano.	Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment
BASE DE DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA	NOTIVISA e VigMed	MedWarch
NOTIFICAÇÃO DE RAM PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	Base de Dados Nacional de Farmacovigilância	FAERS
NOTIFICAÇÃO DE RAM POR PROFISSIONAIS DE SAÚDE	Obrigatória. Dentro do prazo de 15 dias corridos.	Obrigatória. Dentro do prazo de 15 dias corridos.
NOTIFICAÇÃO DE RAM POR PACIENTES/CONSUMIDOR	Voluntária	Voluntária
FORMULÁRIOS DE NOTIFICAÇÃO	Voluntária	Voluntária
	Formulário de Notificação para profissionais de saúde	Notificação voluntária para profissionais de saúde (através do Formulário 3500), pacientes e consumidores (através do Formulário 3500B);
	Formulário de Notificação para pacientes	Notificação obrigatória para indústria regulamentada através do Formulário 3500A
COMUNICAÇÃO DE RISCO	Boletins Informativos, Cartas aos profissionais de saúde e alertas de segurança	Alertas de medicamentos, comunicações de segurança de medicamentos

Fonte: os autores.

No Brasil, a responsabilidade de identificar, avaliar e monitorar a ocorrência de RAMs é do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) por meio do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (VigiPós). Já o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), chefiado pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável por coordenar o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) (PEPE; NOVAES, 2020; ANVISA, 2012).

Entre as estratégias do GFARM está a criação da Rede de Hospitais Sentinela; o Programa de Farmácias Notificadoras; a utilização do VigiLyze que é uma ferramenta de busca e análise de eventos adversos associados a medicamentos na base de dados mundial do UMC (VigiBase); e, a utilização do NOTIVISA que é um sistema eletrônico de notificação de eventos adversos e queixas técnicas de medicamento, que recebe várias notificações, porém não se compara ao número que os EUA consegue atingir (Tabela 2) (ANVISA, 2020; ANVISA, 2010). O GFARM faz exigências de elaboração e envio de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF) pelas empresas detentoras de registros de medicamentos no país (ANVISA, 2010). Em apoio ao SNF, foram criados os Centros de Informação sobre Medicamentos (CIM) e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT) que oferecem serviços de apoio a vigilância de medicamentos e reações adversas, servindo como fonte de informação farmacológica, terapêutica e toxicológica, além de prestar assistência toxicológica (UFSC, 2007).

Tabela 2. Número de notificações de acordo com o ano recebidos pelo Brasil e Estados Unidos da América (EUA)

Ano	Número de notificações de eventos adversos de medicamentos e correlatos	
	Brasil	EUA
2010	265	672642
2011	689	781637
2012	1024	930201
2013	908	1068634
2014	3119	1198496
2015	3837	1719854
2016	2383	1683524
2017	3119	1805308
2018	3795	2141030
2019	3277	2177057
2020	2585	2205588
2021	2563	2334820
2022	3003	1730818

Fonte: os autores.

Conforme Silva (2021), em 2009 a RDC nº 4 foi a primeira norma específica de farmacovigilância a nível nacional para tornar a notificação compulsória. Em 2012 foi publicado o primeiro Boletim de Farmacovigilância online pela ANVISA, para melhorar o

conhecimento dos profissionais de saúde, das instituições e das Vigilâncias. As publicações desses boletins foram interrompidas, retornando em 2018. Em 2014, teve a RDC nº 51 que falava sobre a Rede Sentinela, um conjunto de instituições que atuam na vigilância sanitária com o objetivo de elevar a taxa de notificação de RAM pelos profissionais. Em 2016 o Brasil integrou o Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos em Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH). Com isso, duas Consultas Públicas (CP) foram criadas para atualizar as normas, as CP nº 551 e 552. Em 2017, tivemos a criação da Câmara Técnica de Farmacovigilância através da Portaria nº 1856.

A ANVISA utiliza um sistema informatizado denominado NOTIVISA, criado em 2006, para receber notificações de incidentes, eventos adversos (EA) e queixas técnicas relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária (CEVS, 2020). Entretanto em 2018, o sistema passou por uma reestruturação, substituindo o NOTIVISA pelo VigiMed, mas somente nos casos de EA relacionados ao uso de medicamentos e vacinas. Para EAs de outras classes de produtos, serviços e/ou queixas técnicas, inclusive queixas técnicas relacionadas a medicamentos e vacinas, continuará em vigor o NOTIVISA (CRF-RS, 2020; PEPE; NOVAES, 2020). Devido a essas mudanças em 2020 foram publicadas as novas Resoluções de Farmacovigilância, a RDC nº 406 e IN nº 63 (SILVA, 2021). O VigiMed é responsável por coletar, processar e compartilhar as notificações de RAM com a OMS e com o portal VigiBase (CRF-RS, 2019; ANVISA, 2020).

Enquanto o NOTIVISA é um portal que necessita de cadastro, o VigiMed é um sistema online que é aberto ao público (cidadãos, profissionais de saúde não cadastrados no sistema NOTIVISA, e sem vínculos com outras instituições), necessitando apenas de informações sobre o evento adverso (dados do notificador, do paciente, do evento adverso e do medicamento suspeito). Já para os cidadãos que queiram acessar o NOTIVISA precisam efetuar seu cadastro no portal, bem como, os profissionais de saúde e os detentores de registro de medicamentos que queiram notificar algum produto ou fazer uma queixa técnica (ANVISA, 2020). A seguir (Tabela 3), é possível observar alguns exemplos de alertas sobre medicamentos emitidos pela ANVISA e pelo FDA e as principais medidas tomadas para contornar o risco relacionado ao medicamento.

Tabela 3. Alertas sobre Eventos Adversos a Medicamentos (EAMs).

PAÍS	ALERTAS	MEDIDAS TOMADAS
------	---------	-----------------

Brasil	Em 2020. Belviq® (lorcasserina) - alerta para o risco potencial de ocorrência de neoplasias.	A Anvisa recomenda a suspensão da prescrição de lorcasserina pelos médicos e, a comercialização do produto Belviq® (lorcasserina) foi suspensa pela empresa responsável pelo registro no Brasil em 14 de fevereiro de 2020.
Brasil	Em 2020 Princípio ativo: Ondasetrona - riscos de malformação congênita.	Após avaliar as informações de segurança a GFARM determinou a inclusão de informações sobre o risco de malformações orofaciais quando administrado em mulheres gestantes, principalmente nos primeiros meses de gestação nas bulas dos medicamentos que contenham este princípio ativo e estão sendo comercializados no Brasil. Além disso, as empresas detentoras de registros precisam emitir carta aos profissionais de saúde, informando os riscos.
Brasil	Em 2020 Lipiodol® UF - Inclusão de novas reações adversas e nova advertência na bula do medicamento devido o risco de embolismo pulmonar e cerebral.	Foram acrescentadas algumas reações adversas na bula do medicamento, como: anafiláxia; embolia cerebral; hipotireoidismo; hipertireoidismo; granuloma; trombose das veias hepáticas; trombose da veia retiniana; dispneia, embolia pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência renal; etc. E acrescentado um texto de advertência no item “Advertências e Precauções”: “Atenção, as instruções para uso desse medicamento devem ser rigorosamente seguidas. A injeção intravascular ou intravasação de Lipiodol® UF pode causar embolismo pulmonar e cerebral.” Conforme bases de dados internacionais e notificações espontâneas recebidas pela GFARM.
EUA	Em 2020 NP Thyroid® de 30 mg, 60 mg e 90 mg (comprimidos de tireóide, USP) - subdosagem: O produto pode conter até 115,0% da quantidade rotulada de Liotironina (T3).	Recolha imediata dos lotes do medicamento, notificação aos atacadistas para a descontinuação da distribuição do produto.
EUA	Em 2022 Buprenorfina: Comunicação sobre segurança de medicamentos – FDA adverte sobre problemas dentários com medicamentos buprenorfina dissolvidos na boca para tratar distúrbios e dor causados pelo uso de opioides.	A FDA alerta que problemas dentários foram relatados com medicamentos contendo buprenorfina que são dissolvidos na boca. Os problemas dentários, incluindo cáries, infecções orais e perda de dentes, podem ser graves e foram relatados mesmo em pacientes sem histórico de problemas dentários. Apesar desses riscos, a buprenorfina é uma importante opção de tratamento para transtorno do uso de opioides (OUD) e dor, e os benefícios desses medicamentos superam claramente os riscos. Todavia, a FDA está exigindo que um novo aviso sobre o risco de problemas dentários seja adicionado às informações de prescrição e ao Guia de Medicação do paciente para todos os medicamentos contendo buprenorfina dissolvidos na boca.

EUA	Em 2022 Copiktra (duvelisibe): Comunicação sobre segurança de medicamentos – FDA adverte sobre possível aumento do risco de morte e efeitos colaterais graves	A FDA alerta que os últimos resultados do ensaio clínico apontaram um possível aumento do risco de morte com Copiktra (duvelisib) em comparação com outro medicamento para tratar câncer nos gânglios linfáticos. O estudo também aponta risco maior de efeitos colaterais graves, incluindo infecções, diarreia, inflamação dos intestinos e pulmões, reações cutâneas e níveis elevados de enzimas hepáticas no sangue. A FDA está notificando o público sobre esses riscos e continua avaliando a segurança do Copiktra. Também planeja realizar uma futura reunião pública para discutir as descobertas do ensaio clínico e verificar a descontinuidade do Copiktra.
EUA	Em 2022 SyrSpend SF 500mL e 4L - Potencial contaminação com Burkholderia gladioli	A Fagron já notificou seus distribuidores e clientes por telefone, e-mail e/ou carta e está providenciando a devolução de todos os produtos recolhidos. Hospitais, farmácias e distribuidores que possuam o produto afetado devem colocar este material em quarentena e aguardar mais instruções da Fagron ou do coordenador de recall da Fagron. Interrompa imediatamente o uso ou a distribuição do produto recolhido.

Fonte: Adaptado de (ANVISA, 2020; ANVISA, 2021; FDA^a, 2022; FDA^b, 2022).

Pode-se ressaltar que o Brasil e os EUA se enquadram nos padrões esperados pela OMS, tendo bons sistemas de farmacovigilância. Porém, o Brasil enfrenta algumas lacunas que contribuí para o aumento de RAM e pela falta de conhecimento da população e da insegurança dos profissionais quanto às atividades de farmacovigilância, acabam gerando uma baixa adesão à notificação, como por exemplo, a automedicação.

Conforme apontado por Oliveira et al. (2021), a prática da automedicação é comum entre os brasileiros, podendo prejudicar a saúde individual e deixando-os expostos as reações adversas, aliada a prática da polifarmácia também comum no Brasil, os perigos se agravam.

Embora o sistema nacional de farmacovigilância brasileiro cumpra os requisitos da OMS deixa a desejar no preenchimento correto da escala de probabilidade de risco de RAM dentro de instituições hospitalares (algoritmo de Naranjo) devido o despreparo dos profissionais, ainda há poucos hospitais adeptos ao programa sentila e, peca nas notificações de suspeitas de RAMs (subnotificação) devido o desconhecido da população e das condições de trabalho dos profissionais de saúde serem desfavoráveis (sobrecarga, falta de tempo, falta de capacitação ou equipamentos que possibilitem a notificação). Todavia, ao longo dos últimos anos é possível observar o avanço do Brasil, que vem se espelhando nos países de primeiro

mundo, e deste modo, melhorou e segue melhorando a comunicação de riscos por parte da ANVISA, elaborando boletins e alertas com mais frequência e mais fáceis de serem compreendidos, passou a aderir positivamente a tecnologia para conseguir atingir mais pessoas e conseqüentemente, cativa-las a notificar as RAMs, além de levar palestras sobre uso consciente de medicamentos e conscientização de descarte correto, sobretudo organizadas por profissionais farmacêuticos, dando para observar o impacto positivo dessas ações no aumento de notificações de RAMs nos últimos anos (TEIXEIRA et al, 2003; BARROS, 2004; PEPE; NOVAES, 2020; OLIVEIRA et al, 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o objetivo do trabalho atingido, pode-se confirmar que ambos os países possuem ótimos sistemas de farmacovigilância, destacando-se o dos EUA, uma vez que, os cidadãos são conscientizados sobre a importância de se notificar as RAMs e, por este motivo, acabam tendo uma participação mais ativa quando comparada com a população brasileira. Tal fato, pode ser relacionado aos EUA ser um país de primeiro mundo e pioneiro na implantação dos processos de farmacovigilância.

Embora a implantação dos processos de farmacovigilância no Brasil tenha sido importante para a segurança dos pacientes/consumidores de medicamentos, bem como, para a melhoria dos processos industriais de fabricação de medicamentos. É preciso frisar que, o Brasil precisa superar algumas lacunas, como por exemplo, a falta de conhecimento do que é RAM, do porquê notificar e como notificá-la, isso se tratando tanto da população, quanto dos profissionais de saúde. Fato este, que é o principal causador das subnotificações, ou seja, a população e/ou profissionais de saúde deixam de notificar RAMs por não ter o conhecimento adequado e por desconhecer a importância desse processo. Outras grandes lacunas que o Brasil enfrenta é o déficit em reconhecer e sinalizar os riscos dos pacientes dentro do ambiente de saúde, a automedicação e a polifarmácia que contribui diretamente para o aumento de reações adversas. Deste modo, é evidente que o Brasil precisa melhorar o conhecimento dos brasileiros a cerca de medicamentos, para que os mesmos compreendam a importância de notificar RAMs, e conseqüentemente, avançar nos sistemas de notificações.

Os sistemas de farmacovigilância tanto do Brasil quanto dos EUA estão em crescente evolução e aperfeiçoamento, embora nos EUA esse desenvolvimento esteja ocorrendo em passos mais acelerados. Entretanto, em ambos os países é possível melhorar os processos de

farmacovigilância, capacitando seus profissionais e realizando políticas públicas para conscientização da população, e assim, contribuir para o aumento do número e a qualidade de notificações.

5. REFERÊNCIAS

ADAMS, Anna L.; TREVETT, Kiernan. The MHRA pharmacovigilance inspection programme: priorities and challenges. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, vol. 14, n. 10, p. 2042098619875317, 2019. Doi: 10.1177/2042098619875317.

ANVISA (Brasil). Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Informes técnicos. Brasília: **Anvisa**, 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.org.br>. Acesso em: 22 out. 2022.

ANVISA (Brasil). Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Boletim de farmacovigilância nº1, **Anvisa**, ano 1, n. 1, 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-01.pdf/view><https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-01.pdf/view>. Acesso em: 24 out. 2022.

ANVISA (Brasil). Agência Nacional da Vigilância Sanitária. . Alertas. Departamento de farmacovigilância. **Anvisa**, 2021. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/alertas?tagsName=farmacovigil%C3%A2ncia>. Acesso em: 18 nov. 2022.

ANVISA (Brasil). Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. **Anvisa**, 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>. Acesso em: 26 out. 2022.

ANVISA (Brasil). Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Boletim de farmacovigilância nº13: Alertas de farmacovigilância a partir da detecção de sinais, **Anvisa**, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-13.pdf/view><https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-13.pdf/view>. Acesso em: 24 out. 2022.
<https://www.scielosp.org/article/csp/2020.v36n7/e00043019/#>

ALMEIDA, Rodrigo de Martin. Farmacovigilância e atenção farmacêutica: promoção do uso seguro de medicamentos. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 21, n. 9/10, p. 29-34, 2013a.

ALMEIDA, Sandra Lopes de. O papel do farmacêutico no ensaio clínico. Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em

Ciências Farmacêuticas. **Universidade de Coimbra**, 12 set. 2013b. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/32199/1/Monografia%20Sandra%20Almeida.pdf>. Acesso em: 13 out. 2022.

BARROS, J. A. C. Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde? 1.ed. Brasília: **UNESCO**, p. 272, 2004.

BARSI, Maysa M. dos S.; BORJA, Amélia. A importância da farmacovigilância e os desafios de sua implementação no Brasil. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz - Graduação e Pós-graduação**, ano 5, ed. 19, 2018. http://www.revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_19_Maysa_Mendonca_dos_Santos_Barsi.pdf. Acesso em: 02 nov. 2022.

BEIJER, H. J.; BLAEY, C. J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions: a metaanalysis of observational studies. **Pharm World Sci.**, vol. 24, n. 2, p. 26-54, 2002.

BRECKENRIDGE, A.; FELDSCHREIBER, P. Impact of Brexit on UK and EU Drug Regulation and Patient Access. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 2018. doi:10.1002/cpt.1261

BOWSER, A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. In: Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know. London: **MHRA**, 2008. Disponível em: www.mhra.gov.uk. Acesso em: 25 set. 2022.

CARDOSO, Marco A.; AMORIM, Márcia A. L. A farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 4, n. 2, p. 33-56, 2013.

CARVALHO, Janaína de Pina et al. Estratégias para a elaboração do plano de farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública. Tese de Doutorado. **Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca**. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/12351>. Acesso em: 29 set. 2022.

CARVALHO, J. P. et al. Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância. **Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v. 6, n. 34, p. 22-27, mai./jun., 2005.

CEVS. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Notificação de eventos adversos, **CEVS**, 2020. Disponível em: <https://www.cevs.rs.gov.br/notificacao-de-eventos-adversos>. Acesso em: 29 out. 2022.

CORRÊA-NUNES, A. M. The pharmacovigilance system in Portugal (establishment and development). **Cad. Saúde Pública**, vol. 14, p. 725-733, 1998.

CRF-MG. Conselho Regional de Farmácia do estado de Minas Gerais. Nota técnica 017-21. Notificações e Reações Adversas a Medicamentos (RAM), **CRF-MG**, 2021. Disponível em: [https://crfmg.org.br/site/uploads/areaTecnica/20210927\[114445\]Nota_tecnica_017_Notificacoes_sobre_reacoes_adversas_a_medicamentos_-RAM-.pdf](https://crfmg.org.br/site/uploads/areaTecnica/20210927[114445]Nota_tecnica_017_Notificacoes_sobre_reacoes_adversas_a_medicamentos_-RAM-.pdf). Acesso em: 04 nov. 2022.

CRF-RS. Conselho Regional de Farmácia do estado do Rio Grande do Sul. Orientação Técnica. Entenda a diferença entre NOTIVISA e Vigimed, **CRF-RS**, 29 jun. 2020. Disponível em: <https://www.crf-rs.org.br/noticias/entenda-a-diferenca-entre-notivisa-e-vigimed>. Acesso em: 29 out. 2022.

CVS. Centro de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância: Vigilância Pós Comercialização/Pós Uso, **CVS**, 2020. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/apresentacao.asp?te_codigo=22. Acesso em: 9 out. 2022.

DAVID, Acúrcio Castelo. Análise comparativa da regulação da pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França. 2018.

DELAMOTHE, T. Reporting adverse drug reactions. *BMJ*, v. 304, p. 465, 1992.

DIAS, M. F. Farmacovigilância: um elo entre governo, indústria farmacêutica e cidadão. **Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v. 5, n. 31, p. 48-52, nov./dez., 2004.

Drug Safety. **FDA**, 2022. Disponível em: <https://web.archive.org/web/20150608193454/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM300944.pdf>. Acesso em: 24 out. 2022.

eCFR. The Electronic Code of Federal Regulations federal register. **eCRF**, 2022. Disponível em: <https://ecfr.federalregister.gov/>. Acesso em: 25 out. 2022.

EMERICK, Mariane Ferreira Barbosa et al. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em um hospital do Distrito Federal. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, p. 898-904, 2014.

FDA^a. Food and Drug Administration. Organization Center for Drug Evaluation and Research | CDER, **FDA**, 21 jun. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fdaorganization/center-drug-evaluation-and-research-cder>. Acesso em: 29 out. 2022.

FDA^b. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), **FDA**, 29 jun. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fdaorganization/centerbiologics-evaluation-and-research-cber>. Acesso em: 29 out. 2022.

FERREIRA, Filipe Galvão et al. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista eletrônica de Farmácia**, v. 6, n. 1, 2009.

FERREIRA, Rayra Beatriz Martins. Farmacovigilância em unidade de saúde especializada em oncologia : projeto de implementação do serviço. São Cristóvão, 2020. **Centro de Ciências Biológicas e da Saúde**, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2020.

FERNÁNDEZ-FENARNDEZ, C., et al. A quantidade não é suficiente: completude das notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos na Espanha – diferenças entre centros regionais de farmacovigilância e indústria farmacêutica. **Eur J Clin Pharmacol**, vol. 76, n. 8, p. 1175-1181, 2020.

FIGUEIREDO, Patrícia Mandali de; COSTA, Alessandra Alves da; CRUZ, Fernanda do Carmo Santa; MELO, José Romério Rabelo; NOGUEIRA, Marcia Santos; GÓES, Tamara Pereira de

Araújo. **Reações Adversas a Medicamentos**, *Fármacos & Medicamentos*, v. 04, n. 34, p. 32-39, 2009.

FREITAS, Marcela de Sousa Honorio dos Santos. Evidências clínicas de reações de hipersensibilidade em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia antineoplásica: contribuições para a prática de enfermagem. 2020.

GAMA, Mirnaluci P. Ribeiro et al. Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses: relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, p. 604-609, 2005.

GEILING, E. M. K.; CANNON, P. R. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. **J. am. Med. Assoc. Flórida**, v. 111, n. 10, p. 919-926, 1938.

GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2003. 559p.

GOMES, S. Notificação de reacções adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública. **Rev. Portuguesa de Saúde Pública**, vol. 19, n. 2, 2001.

HARMARK, L.; GROOTHEEST, A. C. Farmacovigilância: métodos, desenvolvimentos recentes e perspectivas futuras. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, vol. 64, n. 8, p. 743-752, 2018.

HALL, S. Changes in pharmacovigilance following the end of the Brexit transition. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 12, p. 1–4, 2021.

HARTMANN, M. D., et al. A talidomida imita a ligação da uridina a uma gaiola aromática no cereblon. **J. Struct. Biol.**, v. 188, p. 225 – 232, 2014.

HAZELL, L.; SHAKIR, S. A. Subnotificação de reações adversas a medicamentos: uma revisão sistemática. **Droga Saf.**, vol. 29, n. 5, p. 385 – 396, 2006.

BOND, C. M. Have Current Systems of Pharmacovigilance Had Their Day? The “Com” Side. University of Aberdeen Foresterhill. **The Canad. J. Hosp. Pharma**, vol. 73, n. 2, 2020.

HERDEIRO, Maria Teresa, et al. The Portuguese Pharmacovigilance System. **Acta Medica Portuguesa**, vol. 25, n. 4, p. 241-249, Jul-Aug, 2012.

INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P. Farmacovigilância em Portugal 25 anos. **Gráfica Maiadouro**, 2019. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/445790228/INFARMED-FARMACOVIGILANCIA-pdf>. Acesso em: 30 out. 2022.

INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Farmacovigilância em Portugal. Lisboa: **Infarmed**, 2003. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/farmacovigilancia-em-portugal. Acesso em: 04 nov. 2022.

JEFFERYS, David. The Place of The UK In EU Medicines Regulation – Past, Present and Future. London: **Faculty of Pharmaceutical Medicine**, 30 nov. 2019. Disponível em:

<https://www.fpm.org.uk/blog/the-place-of-the-uk-in-eu-medicines-regulation-past-present-and-future/>. Acesso em: 20 out. 2022.

LESTER, J.; NEYARAPALLY, G. A.; LIPOWSKI, E.; GRAHAM C. F.; HALL, M.; DAL, Pan G. Avaliação das mudanças no rótulo de medicamentos relacionados à segurança da FDA em 2010. **Farmacoepidemiol Drug Saf.**, vol. 22, n. 3, p. 302 – 305, 2013.

LI, X.; LI, H.; DENG, J., et al. Farmacovigilância ativa na China: desenvolvimento recente e perspectivas futuras. **Eur. J. Clin. Pharmacol.** Vol. 74, p. 863-871, 2018.

MACEDO, A. F.; MARQUES, F.; RIBEIRO, C. Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs. **Drug Saf** vol. 29, p. 697-702, 2006.

MACEDO, A.F.; MARQUES, F. B.; RIBEIRO, C. F.; TEIXEIRA, F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, vol. 14, p. 885890, 2005.

MARAGNO, Carla Andreia Daros; CAMARGO, Aline Lins; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Comparação entre três algoritmos usados para avaliar suspeitas de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados. **Salão de Iniciação Científica (15.: 2003: Porto Alegre). Livro de resumos. Porto Alegre: UFRGS, 2003.**, 2003.

MOTA, Daniel Marques; VIGO, Álvaro; KUCHENBECKER, Ricardo de Souza. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, **Cad. Saúde Pública**, v. 34, ed. 10, p. 420, 2008.

MHRA. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Pharmacovigilance Inspection Metrics Report April 2020 – March 2021. **MHRA**, 2020. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1041812/MHRA_GPvP_Inspection_metrics_2020-21.pdf. Acesso em: 28 out. 2022.

MHRA. Medicines and Healthcare products Regulatory Agenc. Yellow card: Making medicines and medical devices safer. **MHRA UK**, 2022. Disponível em: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>. Acesso em: 31 out. 2022.

MOORE, N. The past, present and perhaps future of pharmacovigilance: Homage to Folke Sjoqvist. **Eur J Clin Pharmacol.**, vol. 69, n. 1, 2013.

NHC-PRC. National Health Commission of the People's Republic of China. Ministry of Health of the People's Republic of China. Administrative Measures for Reporting and Monitoring Adverse Drug Reactions (Order No. 81 of the Ministry of Health), **NHC**, 24 may 2011a. Disponível em: <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201105/ac4ab24c135a43379f2af1694457f65e.shtml>. Acesso em: 29 out. 2022.

NHC-PRC. National Health Commission of the People's Republic of China. The "Administrative Measures for the Reporting and Monitoring of Adverse Drug Reaction", which

were deliberated and adopted at the executive meeting of the Ministry of Health on December 13, 2010, are hereby issued, and shall come into force on July 1, 2011b.

OLIVEIRA, L. A. dos S. M.; SOUZA, A. M.; CUSTÓDIO, V. M.; SANTOS, J. S. D.; CASTRO, L. dos S.; ZATTA, D. T.; TAMINATO, R. L.; ABRÃO, F. Y. **Self-medication in Brazil during the pandemic of COVID-19 and the role of the pharmaceutical professional, a systematic review**. Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 11, p. e496101119769, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i11.19769. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19769/17764>. Acesso em: 5 nov. 2022.

OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; BERMUDEZ, Jorge Antonio Zepeda; OSÓRIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. **Assistência farmacêutica e acesso a medicamentos**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2007.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. **OMS**, p. 1-20, 2005.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Central de Monitoramento. Membros do Programa da OMS para Monitoramento Internacional de Medicamentos. **OMS-Uppsala**, 2020. Disponível em: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-internationalhttps://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/drug-monitoring/who-programme-members/>. Acesso em: 20 set. 2022.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Boletim informativo da OMS sobre produtos farmacêuticos. Geneva: **OMS**, 2005. 24p. Disponível em: <http://www.who.int/medicines>. Acesso em: 03 novembro 2022.

OPAS. Organização Pan-americana de Saúde. Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância. Brasília: **OPAS**, 2002.

PRAC. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. PRAC strategy on measuring the impact of Pharmacovigilance activities. **PRAC**, 2016. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/01/WC500199756.pdf. Acesso em: 01 nov. 2022.

PEPE, Vera Lúcia Edais.; NOVAES, Hillegonda Maria Dutilh. Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 7, p. e00043019, 17 de julho de 2020.

Promoting Safe & Effective Drugs for 100 Years. **FDA**, 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/promotingsafe-effective-drugshttps://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/promotingsafe-effective-drugs-100-years100-years>. Acesso em: 30 out. 2022

RIGO, K. G. P.; NISHIYAMA, P. A evolução da farmacovigilância no Brasil. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, vol. 27, n. 2, p. 131-135, 2005. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307223952005>. Acesso em: 10 ser. 2022

ROULEDGE, P. 150 anos de farmacovigilância. **Lanceta**, vol. 351, p. 1200–1201, 1998.

SANAR (Bahia). Sanar Saúde. Reações Adversas a Medicamentos (RAM): Tudo que você precisa saber, [s. l.], 27 jan. 2019. Disponível em: <https://www.sanarsaude.com/portal/concursos/artigos-noticias/farmacia-reacoes-adversas><https://www.sanarsaude.com/portal/concursos/artigos-noticias/farmacia-reacoes-adversas-medicamentos-tudo-que-voce-precisa-saber-artigomedicamentos-tudo-que-voce-precisa-saber-artigo>. Acesso em: 13 nov. 2022.

SCARIOT, Márcia et al. Ensaio clínico aprovado pela agência nacional de vigilância sanitária. **Brasília Méd**, v. 48, n. 3, p. 239-245, 2011.

SILVA, Manuela Madureira Rainha. Avaliação dos sistemas de farmacovigilância no Brasil e no mundo. Tese de mestrado, Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde, **Universidade de Lisboa**, Faculdade de Farmácia, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/54500>. Acesso em: 18 ser. 2022.

SILVA, Carina Portilho; PERASSOLO, Magda; SUYENAGA, Edna. Benefícios e riscos do uso de coxibes. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 2, p. 20-20, 2010.

SOARES, Alessandra de Sá; KULKAMP, Irene Cledes; MOREIRA, Av José Acácio. A criação de indicadores para a consolidação da farmacovigilância e da farmácia clínica na gestão da qualidade em farmácia hospitalar. **Núcleo de Pesquisa em Tecnologia Farmacêutica**, Universidade do Sul de Santa Catarina, p. 375, 2006.

SCRIPCARU, Gianina et al. Eventos adversos a medicamentos em contexto de internamento hospitalar em Portugal continental: descrição espaço-temporal da ocorrência dos eventos e identificação de barreiras a notificação. 2018.

TAUSSING, H. B. A study of the german outbreak of phocomelia. **J. Am. Med. Assoc.**, Flórida, v. 180, n. 13, p. 80-88, 1962.

TEIXEIRA, Maria da Glória et al . Áreas sentinelas: uma estratégia de monitoramento em Saúde Pública. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília , v. 12, n. 1, p. 21-28, mar. 2003. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742003000100003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 05 out. 2022.

The History of FDA's Fight for Consumer Protection and Public Health. **FDA**, 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/history-fdas-fightconsumer-protection-and><https://www.fda.gov/about-fda/history-fdas-fightconsumer-protection-and-public-healthpublic-health>. Acesso em: 28 out. 2022.

THEOPHILE, H.; ARIMONE, Y.; MIREMONT-SALAME, G.; MOORE, N.; FOURRIERREGLAT, A.; HARAMBURU, F, et al. Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. **Drug Saf** vol. 33, p. 1045-1054, 2010.

UHL, K. et al. Uso de talidomida nos EUA: experiência com teste de gravidez no programa STEPS. **Segurança de Medicamentos**, v. 29, p. 321 – 329, 2006.

UNIVERSIDADE DE LISBOA (Lisboa). Notificar PELAS fichas de notificação. **Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa**, p. 2-4, 2020. Disponível em: https://www.ff.ulisboa.pt/notificacao/#uiTab_tab_notificarpelasfichasdenotificao. Acesso em: 30 out. 2022.

UFSC. Universidade Federal de Santa Catarina. Congresso Brasileiro sobre o uso racional de medicamentos, Florianópolis. Os Centros de Informação sobre Medicamentos e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica como estratégias para o uso racional de medicamentos: desafios para a informação confiável e independente. **Oficina pré-congresso**. Anais eletrônicos. [CD-ROM]. Florianópolis: **Ministério da Saúde/Anvisa/OPS-OMS/UFSC**, 2007.

UPPSALA. Uppsala Monitoring Centre. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring. **WHO-UPPSALA**, 2022, 16 agosto. Disponível em <https://www.who.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/>. Acesso em: 29 out. 2022.

VARGESSON N. Defeitos nos membros induzidos pela talidomida: resolvendo um quebra-cabeça de 50 anos. **Bioensaios**, v. 31, p. 1327 – 1336, 2009.

VARGESSON N. Embriopatia da talidomida: um desafio enigmático. **ISRN Dev Biol**, v. 2013, p. 1 – 18, 2013.

VARGESSON, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. Birth Defects Research Part C: **Embryo Today: Reviews**, v. 105, n. 2, p. 140 –156, 2015.

VAZ, Inês Ribeiro; HERDEIRO, Maria Teresa; POLÓNIA, Jorge; FIGUEIRAS, Adolfo. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. **Rev. Saúde Pública**, v. 45, n. 1, p. 129-135, 2011.

WANNMACHER, Lenita. Importância dos Medicamentos Essenciais em Prescrição e Gestão Racionais. MINISTÉRIO DA SAÚDE: **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, n. 2, p. 15-20, 2012.

WEN Y et al. An Update on the International Society of Pharmacovigilance China Chapter. **Drug Saf.** 45(7):699-702, jul. 2022.

WHO. World Health Organization. The Importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: **World Health Organization**, 2002, p. 10665-42493.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO

Eu Jessé de Oliveira Gonçalves RA 36133

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO

NÃO AUTORIZAÇÃO

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: Avaliação dos Sistemas de Farmacovigilância do Brasil X EUA

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Rodrigo Luis Taminato

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: Farmácia . Modalidade afim _____

Jessé de Oliveira Gonçalves
Assinatura do representante do grupo

Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email institucional do mesmo.

Goiânia, 09 de Fevereiro de 2023