

Farmacovigilância

HSPo146 - Farmacoepidemiologia

Lara Cheliz Rodrigues

Lara Cheliz Rodrigues

Farmacêutica-Bioquímica, graduada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP. Especialista em Medicina Farmacêutica pelo Hospital Sírio Libanês e Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica. Possui 7 anos de experiência em Farmacovigilância, atuando há mais de 5 anos na indústria farmacêutica. Atualmente é Consultora de Farmacovigilância na empresa Boehringer Ingelheim.

As opiniões e conclusões contidas nesta apresentação expressam única e exclusivamente a visão do autor e não refletem, necessariamente, as da Boehringer Ingelheim.

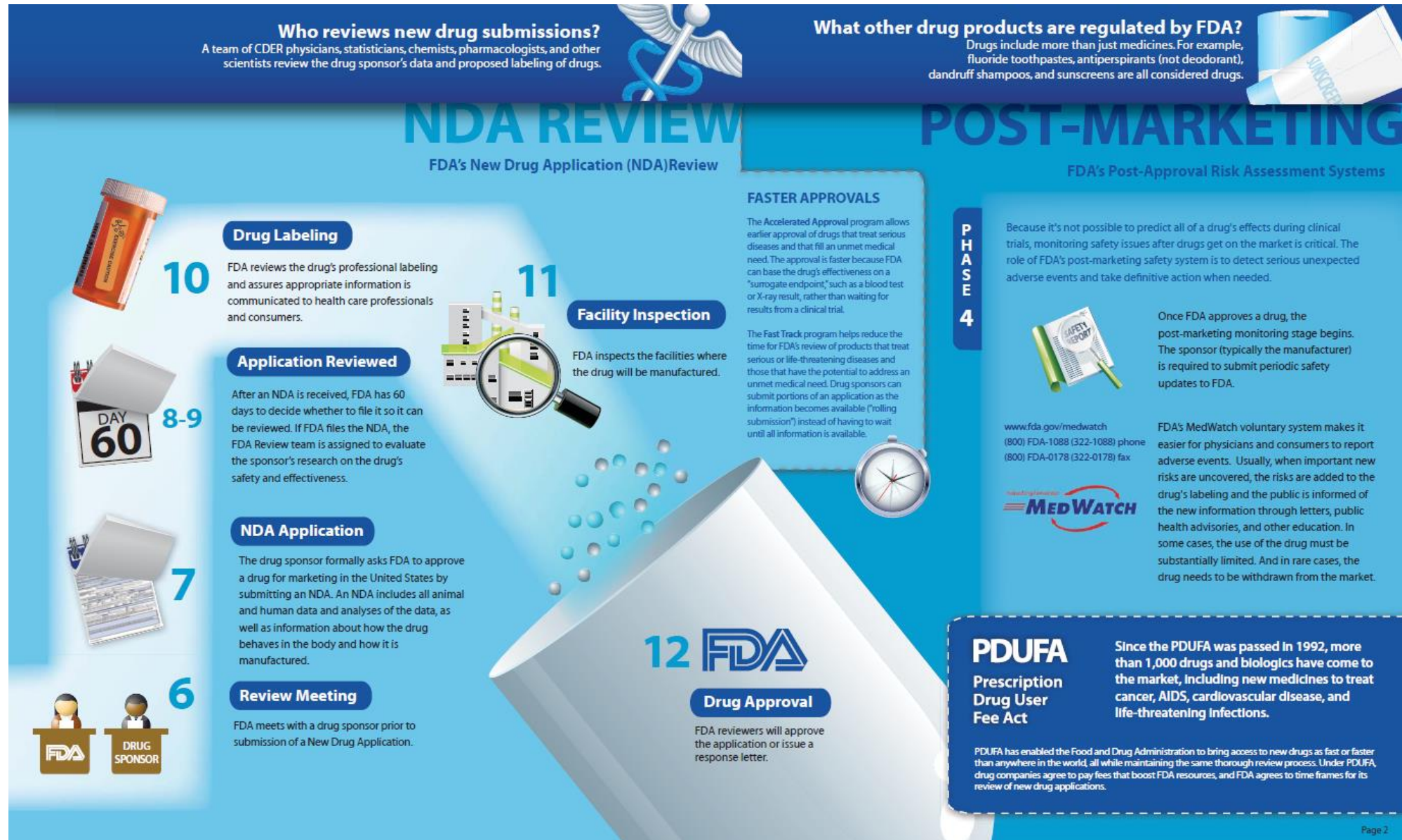
Agenda

- Introdução
- Conceito e objetivos
- Definições
- Na prática: a notificação
- Gerenciamento de Risco
- Discussão

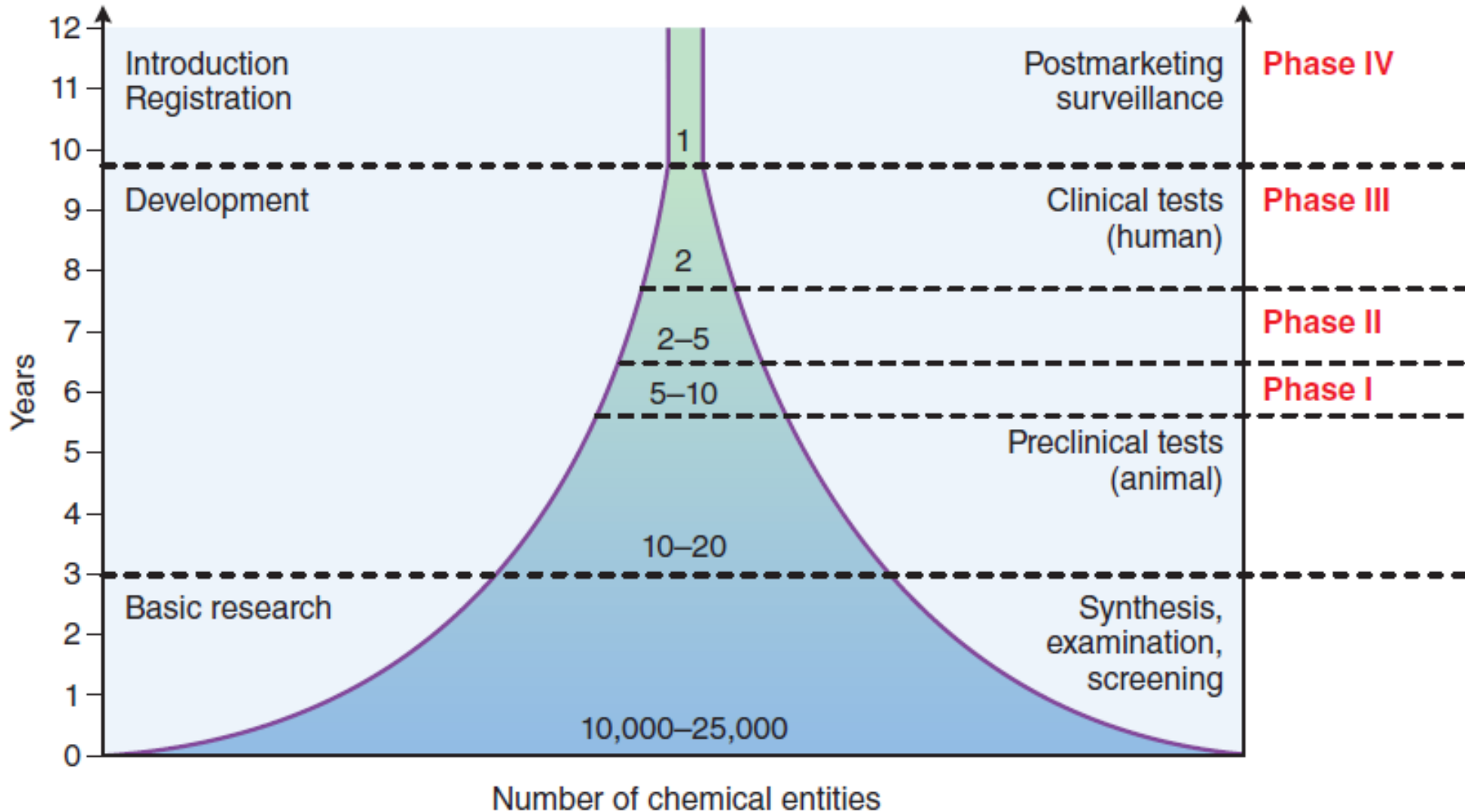
Introdução



Introdução



Introdução



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Introdução

- Hipócrates (460-377 aC): "Primum non nocere"
- 1848 Primeiro registro de uma reação adversa a medicamento. Morte súbita durante anestesia com clorofórmio.
- 1937 EUA 107 mortes por insuficiência renal devidas ao excipiente dietilenoglicol utilizado no xarope de sulfanilamida.
- 1938 FDA passa a exigir dados de segurança antes da comercialização.



Introdução

- 1961: Desastre da talidomida – Focomelia causada pelo uso do medicamento no 1º trimestre De gestação.



- 1964 Reino Unido institui o yellow card para notificação de RAM.



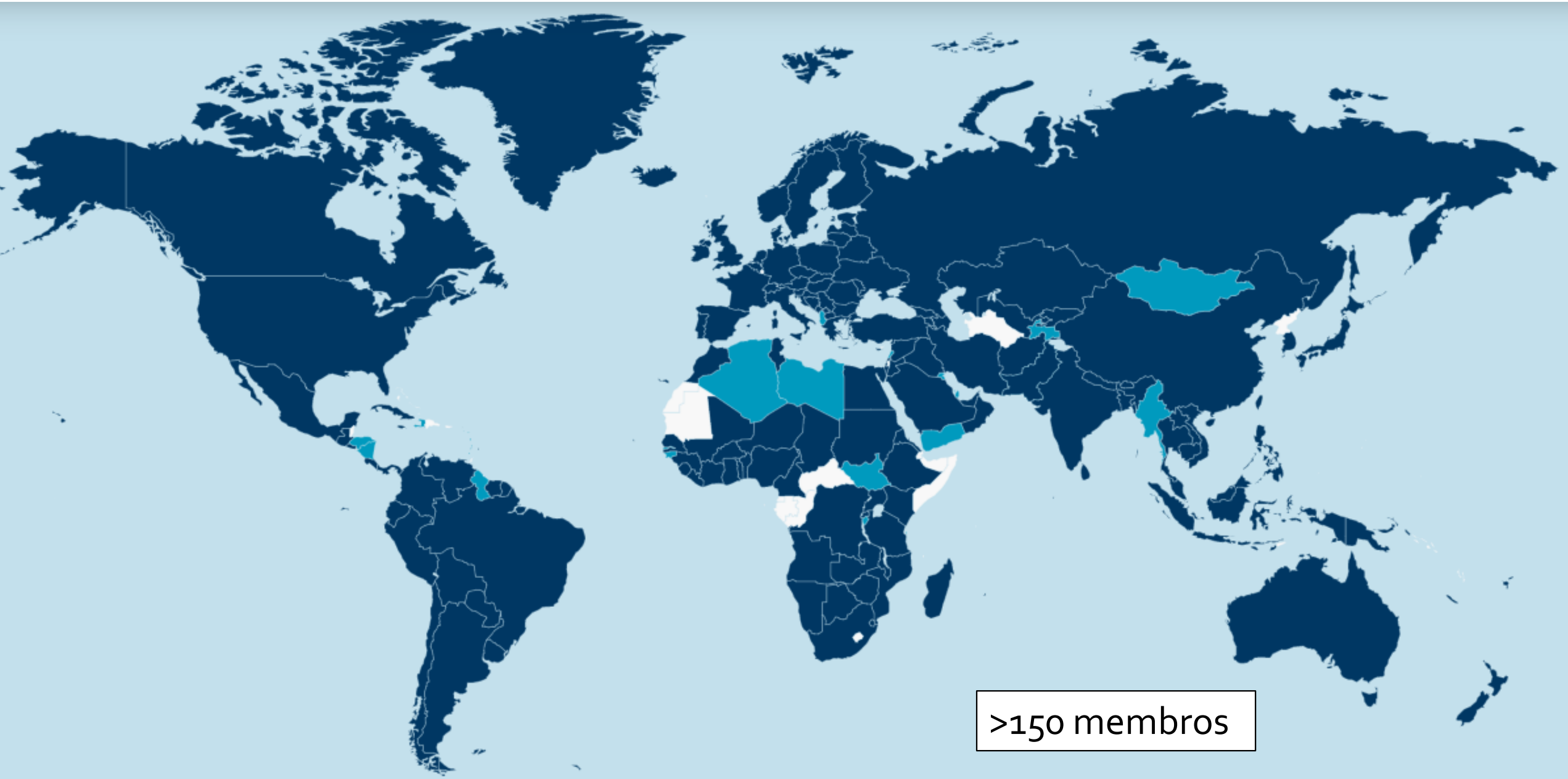
- 1968 OMS cria o Projeto Internacional de Pesquisa Piloto para Monitorização de Medicamentos.

Introdução

- 1978 transferência para a Suécia do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, coordenado pelo Uppsala Monitoring Centre.
- 2001 criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. Brasil torna-se o 62º país membro do programa da OMS.



>19 milhões de relatos de suspeita de RAM (Jan2019)



Dark blue: Full member Light blue: Associate member White: Non-member

Conceito e objetivos

Farmacovigilância é a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos e quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos.

(OMS, 2002)



(OPAS, 2010)

Definições

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO

Uma resposta nociva e não intencional ao uso de medicamento e que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças.

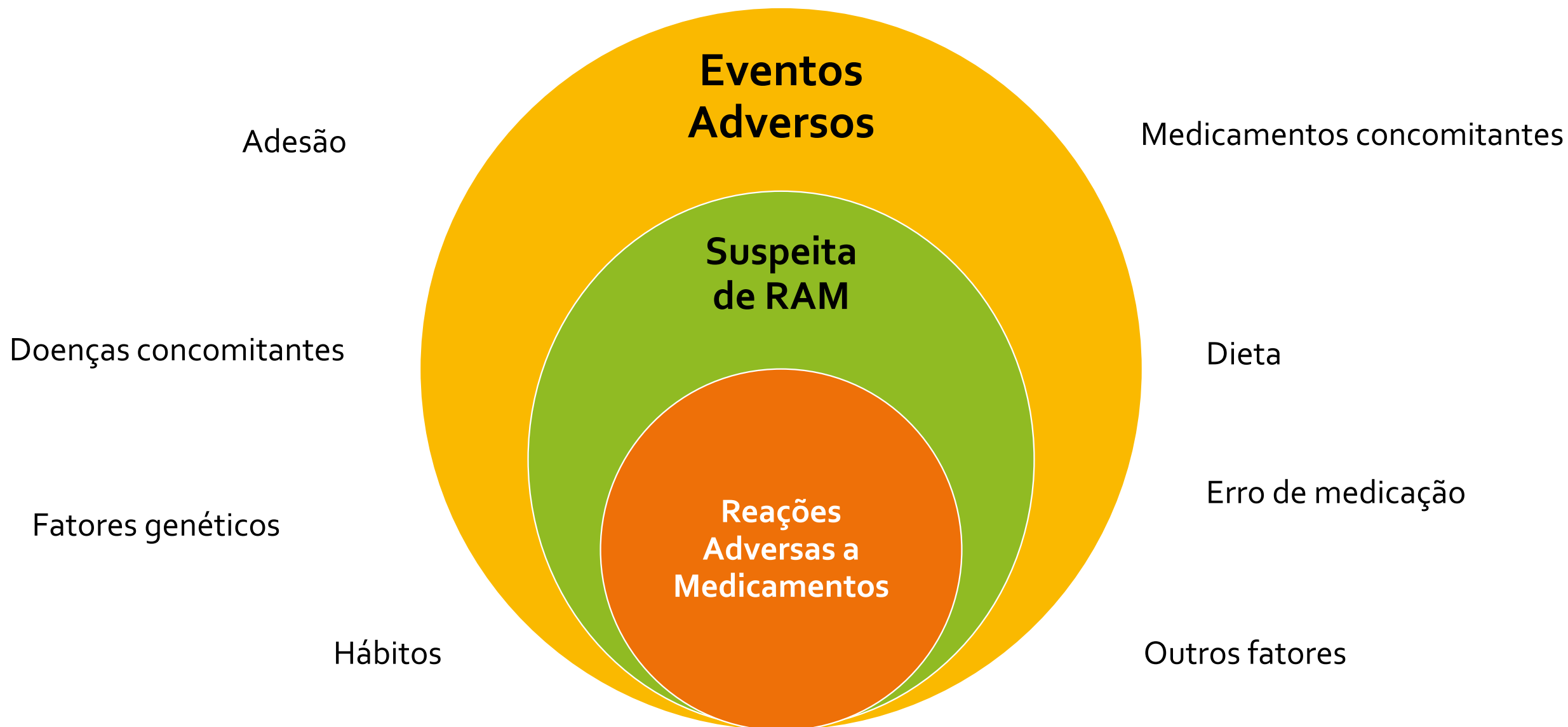
(OMS, 2002)

EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO

Qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento.

(OMS, 2002)

Definições



Definições

Classificação das RAMs



(Edwards, 2000)

Definições

Classificação das RAMs: Mecanismo

Type of reaction	Mnemonic	Features	Examples	Management
A: Dose-related	Augmented	• Common • Related to a pharmacological action of the drug • Predictable • Low mortality	• Toxic effects: Digoxin toxicity; serotonin syndrome with SSRIs • Side effects: Anticholinergic effects of tricyclic antidepressants	• Reduce dose or withhold • Consider effects of concomitant therapy
B: Non-dose-related	Bizarre	• Uncommon • Not related to a pharmacological action of the drug • Unpredictable • High mortality	• Immunological reactions: Penicillin hypersensitivity • Idiosyncratic reactions: Acute porphyria Malignant hyperthermia Pseudoallergy (eg, ampicillin rash)	• Withhold and avoid in future
C: Dose-related and time-related	Chronic	• Uncommon • Related to the cumulative dose	• Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression by corticosteroids	• Reduce dose or withhold; withdrawal may have to be prolonged
D: Time-related	Delayed	• Uncommon • Usually dose-related • Occurs or becomes apparent some time after the use of the drug	• Teratogenesis (eg, vaginal adenocarcinoma with diethylstilbestrol) • Carcinogenesis • Tardive dyskinesia	• Often intractable
E: Withdrawal	End of use	• Uncommon • Occurs soon after withdrawal of the drug	• Opiate withdrawal syndrome • Myocardial ischaemia (β-blocker withdrawal)	• Reintroduce and withdraw slowly
F: Unexpected failure of therapy	Failure	• Common • Dose-related • Often caused by drug interactions	• Inadequate dosage of an oral contraceptive, particularly when used with specific enzyme inducers	• Increase dosage • Consider effects of concomitant therapy

SSRIs=serotonin-selective reuptake inhibitors.

Table 1: **Classification of adverse drug reactions**

Definições

Classificação das RAMs: Expectativa

Esperado

É aquela cuja descrição consta na bula do medicamento (descrito ou conhecido)

É aquela cuja descrição **NÃO** consta na bula do medicamento (não descrito ou desconhecido)

Inesperado



Bulário Eletrônico	
Medicamento:	
Empresa:	
Expediente:	
Período de Publicação:	a
Registros por Página:	10
Pesquisar Limpar	

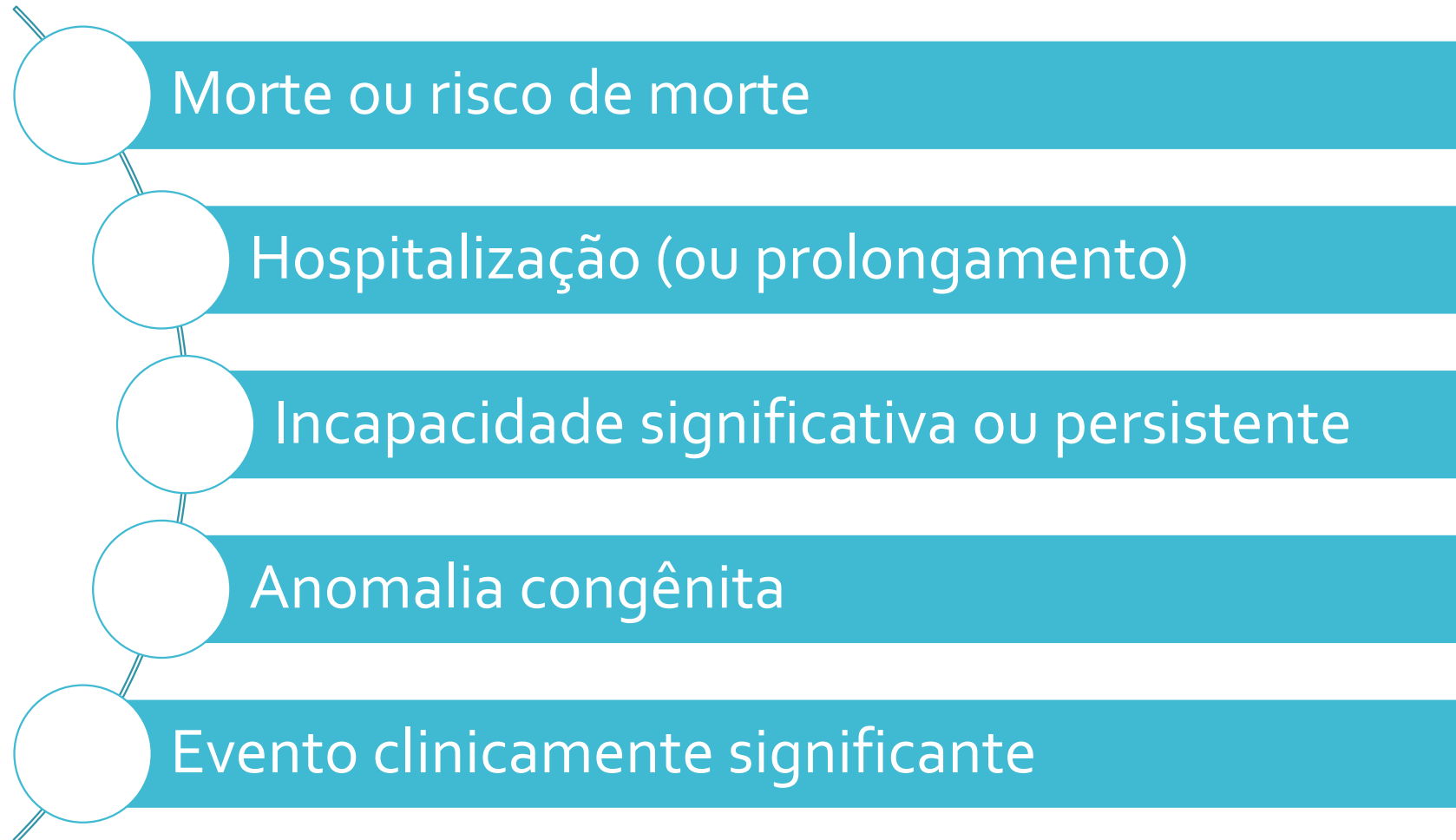
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Definições

Classificação das RAMs: Gravidade

Evento Adverso Não-Grave
= nenhum dos critérios abaixo

**Evento
Adverso
Grave**



Definições

Classificação das RAMs: Causalidade

Aspectos a serem analisados:

relação
temporal

conhecimento
prévio do evento
observado

efeito da
retirada do
fármaco

efeito da re-
exposição ao
fármaco

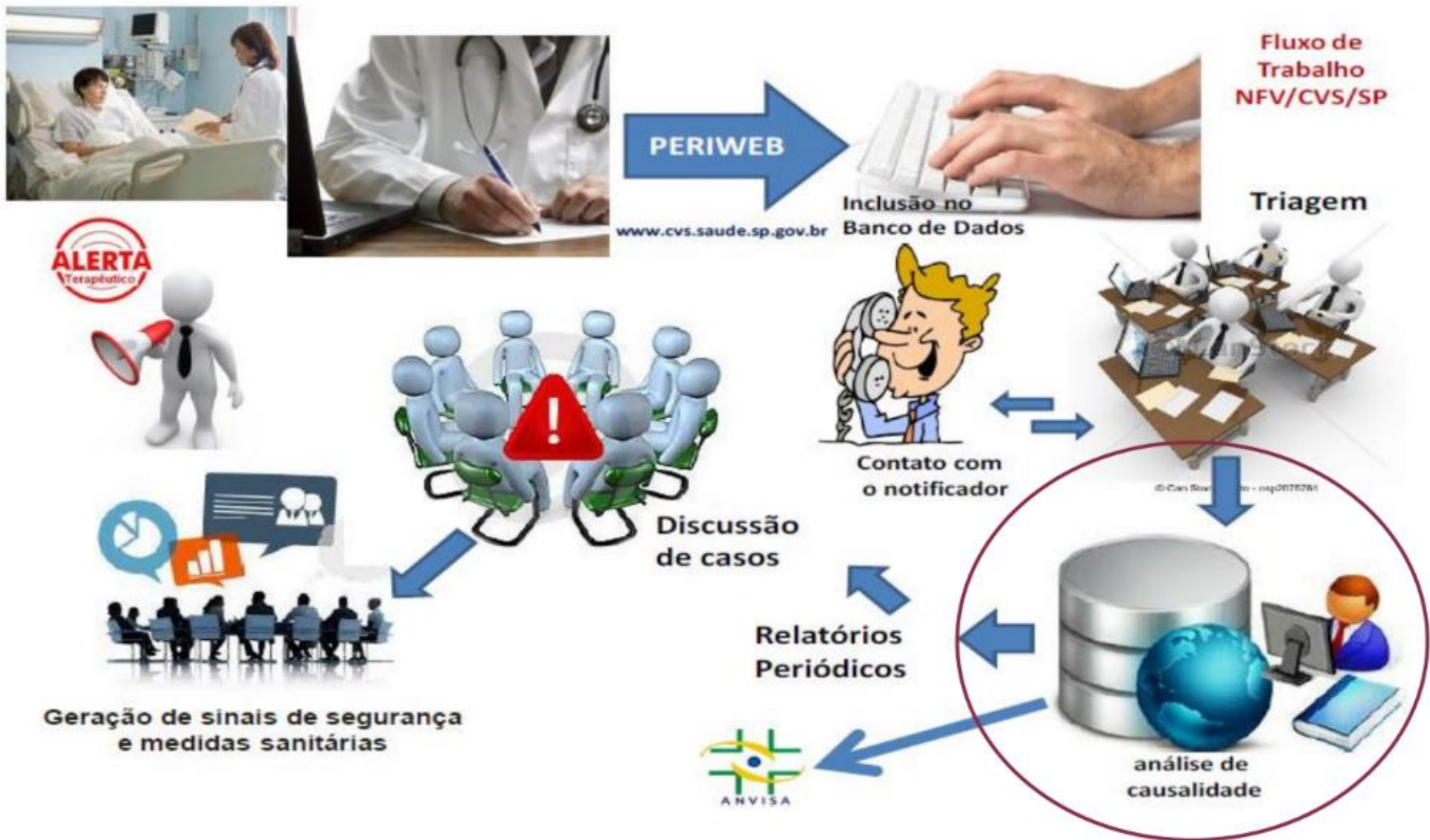
existência de
causas
alternativas

investigações
(dados
laboratoriais)

❖ **Relação causal:**

definida, provável, possível, improvável, condicional/não classificado, não acessível/ não classificável

Na prática: A Notificação



Na prática



Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009 (DOU 11/02/2009)

Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.



PORTARIA CVS 05 de 05 de fevereiro de 2010

Atualização do fluxo de notificações em farmacovigilância para os Detentores de Registro de Medicamentos no Estado de São Paulo e dá providências correlatas;

Na prática

Escopo da notificação



RAM



Erro de
medicação



RAM/ DQ



Uso não
aprovado



Abuso



Intoxicação



Inefetividade



Interação

Na prática

Prazo da notificação



Capítulo 3 - Da notificação e seus prazos

Art. 5º As notificações relacionadas à farmacovigilância, conforme descrito no artigo 2º desta Resolução, devem ser encaminhadas por meio do sistema eletrônico de notificação do SNVS definido pela Anvisa, obedecendo aos critérios e prazos a seguir:

- I. Os detentores de registro de medicamentos deverão notificar ao SNVS, o mais breve possível, todo evento adverso grave ocorrido em território nacional que envolva óbito ou risco de morte, sendo estabelecido o prazo máximo de 7 (sete) dias corridos a partir da data de recebimento da informação do EA;
- II. Os detentores de registro de medicamentos deverão notificar ao SNVS, o mais breve possível, os demais eventos adversos graves ocorridos em território nacional, não contemplados pelo inciso I deste artigo, sendo estabelecido o prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos a partir da data de recebimento da informação do EA;

Na prática

Prazo da notificação

Periweb

Cidadão



Comunique aqui problemas com medicamentos ou cosméticos

NOTIFIQUE!

- Eventos Adversos e Queixas Técnicas de Produtos
- Sistema de Notificação de Seringas e Agulhas
- Evento Tóxico/Intoxicação

Da notificação e seus prazos

Art. 9º. As notificações relacionadas à farmacovigilância deverão ser encaminhadas, conforme descrito no artigo 3º desta Portaria, exclusivamente por meio do sistema eletrônico de notificação do CVS / SES – SP, disponível no sítio www.cvs.saude.sp.gov.br, obedecendo aos critérios e prazos a seguir:

I - Os DRM deverão notificar ao CVS / SES – SP, o mais breve possível, todo evento adverso que envolva óbito, mesmo os não confirmados por profissionais de saúde, sendo estabelecido o prazo máximo de 7 (sete) dias corridos a partir da data de recebimento da informação do EA;

II - Os DRM deverão notificar ao CVS / SES – SP, o mais breve possível, os demais eventos adversos graves, confirmados por profissionais de saúde, não contemplados pelo inciso I deste artigo, sendo estabelecido o prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos a partir da data de recebimento da informação do EA;

III - Os DRM deverão notificar ao CVS / SES – SP os eventos adversos não graves e confirmados por profissionais de saúde, sendo estabelecido o prazo máximo de 90 (noventa) dias corridos a partir da data de recebimento da informação do EA;

Na prática

RDC 04/2009
Portaria CVS 05/2010

PV Legislation under
Public Consultation
Nov2018



ANVISA as ICH
Member
Nov2016

ICH Guidelines
Implementation
Nov2021





BRASIL

Serviços

Simplifique!

Participe

Acesso à informação

Legislação

Canais



[Ir para o conteúdo](#) **1** [Ir para o menu](#) **2** [Ir para a busca](#) **3** [Ir para o rodapé](#) **4**

[ACESSIBILIDADE](#) [ALTO CONTRASTE](#) [MAPA DO SITE](#)

[ENGLISH](#)



ANVISA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Buscar no portal



Webmail

[Perguntas Frequentes](#) | [Legislação](#) | [Contato](#) | [Serviços da Anvisa](#) | [Dados Abertos](#) | [Área de Imprensa](#)

VOCÊ ESTÁ AQUI: [PÁGINA INICIAL](#) / [RSS CPS 551 E 552 DISCUTEM NORMAS DE FARMACOVIGILÂNCIA](#)

[Anvisa esclarece](#)

[Consulte a situação
de documentos](#)

[Petitionamento
Eletrônico](#)

[Sistema Eletrônico de
Informações \(SEI\)](#)

[SNGPC](#)

RSS

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

CPs 551 e 552 discutem normas de farmacovigilância

Consultas Públicas visam estabelecer requisitos e padrões de trabalho para os detentores de registro de medicamentos, além da criação de conteúdo para relatório periódico de avaliação de benefício-risco.

http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4879013



Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos

Notificador >

Notificação >

Resumo >

Concluído

Seja bem-vindo(a)!

Utilize o formulário para relatar reações adversas, erros de medicação e inefetividade, entre outros problemas relacionados a medicamentos e vacinas. Queixas técnicas devem ser relatadas pelo Notivisa. Em caso de dificuldades com esta notificação, contate-nos pelo telefone: 0800 642 9782.

Notifique mesmo se:

- não houver certeza de que foi o medicamento que causou o problema
- não possuir todos os detalhes.

* = Campo obrigatório, ? = Botão de ajuda

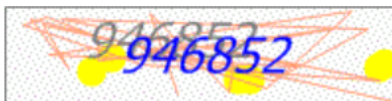
Notificador

E-mail *

Idioma *

Português ▼

Notificador * ?



Digitar os caracteres
exatamente como na imagem

*

☐ Eu li e aceito o [termo](#)

Próxima página

<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>

Council for International Organizations
of Medical Sciences

* Confirmation attached sheet(s) if applicable

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/05/cioms-form1.pdf>

Gerenciamento de Risco



Risco =
probabilidade de
ocorrência de
um dano

Como sabemos que estamos diante de um risco?

Gerenciamento de Risco



Gerenciamento de Risco



Detecção de Sinais

Signal: information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments), which suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a know association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action.

Gerenciamento de Risco



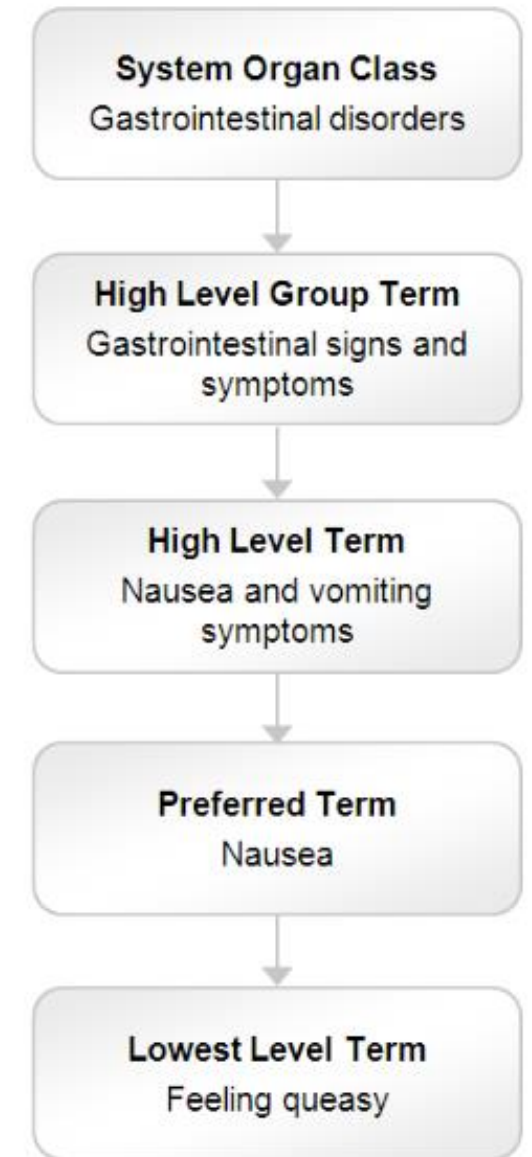
<https://www.meddra.org/>

*Designated Medical Events (DME)

Lista de PTs MedDRA definida pelo EMA que contempla termos médicos cuja causa está frequentemente associada a medicamentos (classe farmacológica ou terapêutica)

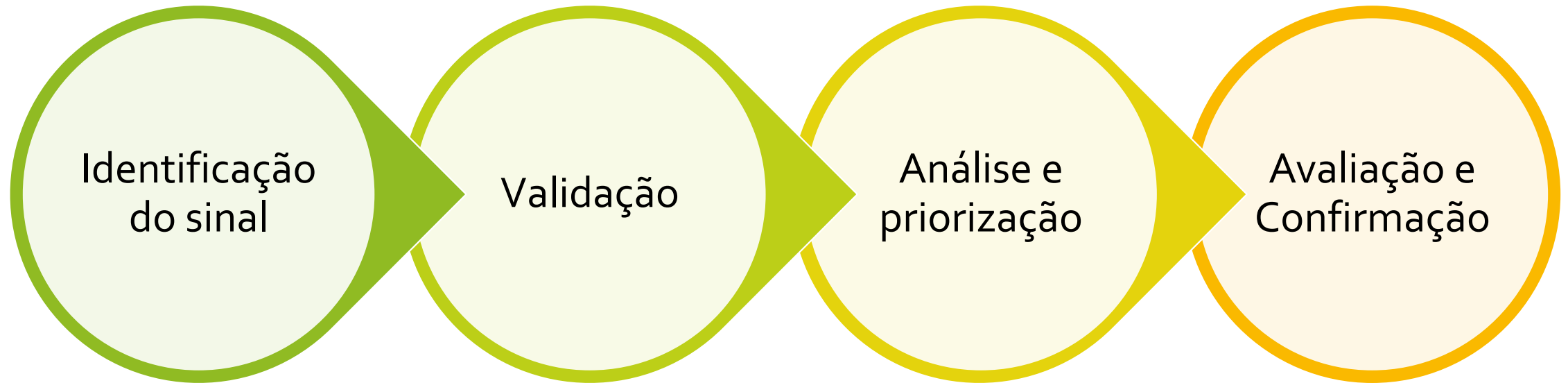
Ex. Acute kidney injury, Agranulocytosis, Anaphylactic reaction, Drug-induced liver injury, Rhabdomyolysis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis

Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-manage>



Gerenciamento de Risco

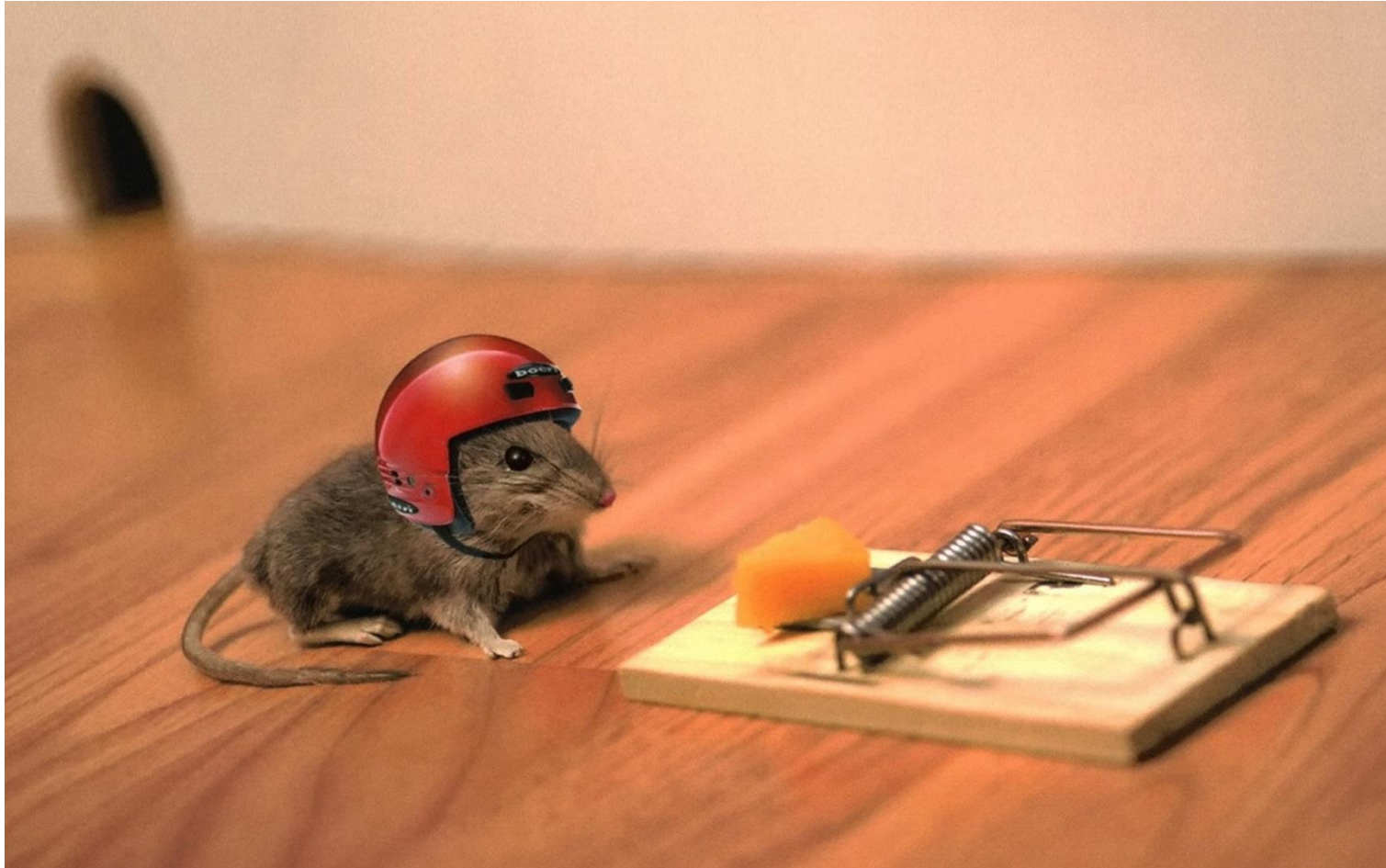
Qualidade e credibilidade da informação
Grau de consistência com o perfil benefício-risco
Força de evidência



Análise de casos individuais
Disproporcionalidade

Dados cumulativos do banco de dados interno e externo
Estudos com animais e estudos clínicos
Epidemiologia do evento e da população tratada
Informações de bula, estimativa da exposição

Gerenciamento de Risco



Conhecer o risco e prevenir-se

Gerenciamento de Risco

Tomada de ação

Bula

**Plano de
Gerenciamento de
Risco**

**Relatório Periódico
de Segurança**

**Brochura do
investigador**

**Termo de
consentimento**

Gerenciamento de Risco

Comunicação



Notificação às
autoridades
sanitárias

Cartas aos
profissionais de
saúde

PBRER

VOCÊ ESTÁ AQUI: [PÁGINA INICIAL](#) / [INFORMAÇÕES TÉCNICAS](#) [HIDROCLOROTIAZIDA](#)[Consulte a situação de documentos](#)[Petitionamento Eletrônico](#)[Sistema Eletrônico de Informações \(SEI\)](#)[SNGPC](#)**ATUAÇÃO**[Regulamentação](#)[Registros e Autorizações](#)[Fiscalização e](#)**Área:** GGMON **Número:** 72018 **Ano:** 2018**Resumo:**

A Gerência de Farmacovigilância alerta sobre o aumento do risco de câncer de pele não-melanoma decorrente do uso cumulativo de hidroclorotiazida

Identificação do produto ou caso:

Hidroclorotiazida

Problema:

Aumento do risco de câncer de pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas) com o uso cumulativo de hidroclorotiazida, diurético amplamente utilizado (isoladamente ou em associação com outros fármacos) para o tratamento da hipertensão arterial bem como para o controle de edemas.

[globo.com](#) [g1](#) [globoesporte](#) [gshow](#) [videos](#)[ASSINE JÁ](#) [MINHA CONTA](#) [E-MAIL](#) [ENTRAR](#)

MENU



BEM ESTAR

Q BUSCAR

BLOG DA DOUTORA ANA ESCOBAR

Alerta: uso de hidroclorotiazida e câncer de pele não-melanoma

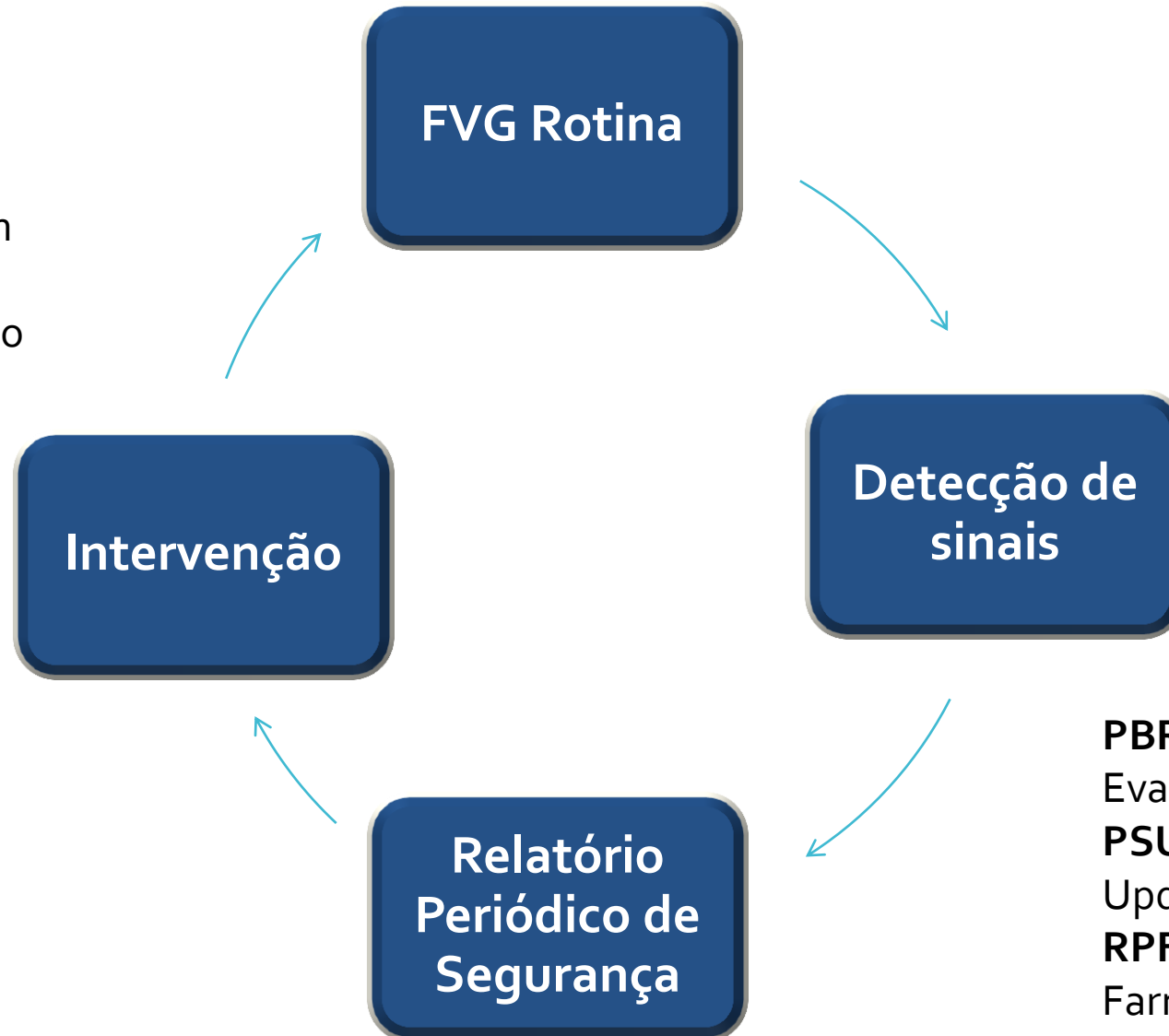
Por Ana Escobar

10/12/2018 08h00 - Atualizado há 4 meses

<https://g1.globo.com/bemestar/blog/ana-escobar/post/2018/12/10/alerta-uso-de-hidroclorotiazida-e-cancer-de-pele-nao-melanoma.ghtml>

Gerenciamento de Risco

RMP – Risk Management Plan
Plano de Farmacovigilância
Plano de Minimização de Risco



PBRER – Periodic Benefit Risk
Evaluation Report
PSUR – Periodic Safety
Update Report
RPF – Relatório Periódico de
Farmacovigilância

Discussão





The diagram consists of two large, teal-colored arrows pointing towards each other, meeting at a central point. The left arrow points right and contains the text 'Sub-notificação'. The right arrow points left and contains the text 'Baixa qualidade das informações'. The arrows have a stylized, slightly irregular shape with pointed ends.

Sub-notificação

**Baixa qualidade
das informações**

Discussão

Subnotificação

- Estima-se que aproximadamente 10% das reações adversas graves e 2-4% das reações não-graves são reportadas
- Baixa aderência de profissionais de saúde e pacientes ao método passivo de farmacovigilância
- Baixa qualidade dos relatos e dificuldades no acompanhamento dos casos

1 - Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. Rev Esc Enferm USP 2014; 48(4):739-47

2- Key pharmacovigilance stakeholders' experiences of direct patient reporting of adverse drug reactions and their prospects of future development in the European Union. Public Health 155 (2018) 119-128

Discussão

Subnotificação

- **Dentre as principais causas da subnotificação estão:**
 - Desconhecimento sobre como notificar
 - Indiferença, falta de interesse ou tempo
 - Falta de treinamento de farmacovigilância para profissionais de saúde
 - Falta de conhecimento sobre a responsabilidade de notificação

- **Principais necessidades:**
 - Divulgação da importância da farmacovigilância e de como realizar as notificações
 - Simplificação dos métodos de notificação

1 - Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. Rev Esc Enferm USP 2014; 48(4):739-47

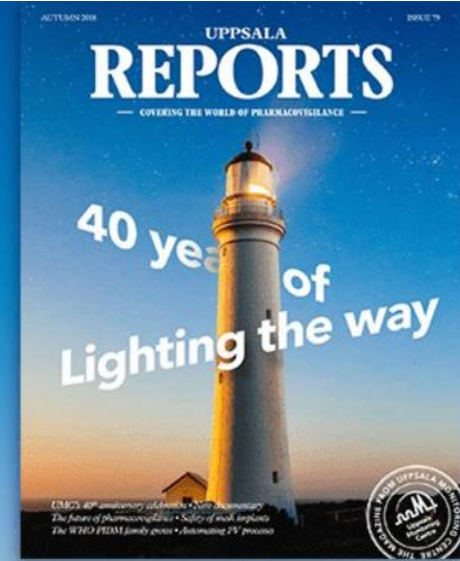
2- Current trends in pharmacovigilance: value and gaps of patient reporting. International Journal of Clinical Pharmacy. 2018.

Discussão

Baixa qualidade das informações

- Média: 0.46 e 430.000 (13%) relatos classificados como bem documentados
 - 1/8 relatos com dados satisfatórios
 - 2/3 originados da Europa e 2/3 de médicos
 - Proporção de relatos bem documentados:
 - 24% médicos, 16% farmacêuticos, 14% outros HCPs e 4 % consumidores
 - E2B (VigiFlow) - 0.61 (29%) **X** INTDIS - 0.53 (22%)
 - **Top 5:** Itália, Alemanha, Espanha, Tailândia e EUA
- Revisão de resultados restringida a países com pelo menos **1.000 relatos no total no VigiBase:**
- **Maior proporção de relatos bem documentados: Itália – 65%**
 - **Dinamarca e Noruega: mais de 60% consumidores/não-HCPs**

New issue of Uppsala Reports



Tweets
3,126

Following
606

Followers
1,941

Likes
2,006

Lists
6

Follow

Uppsala Monitoring
@UMCGlobalSafety

Tweets

Tweets & replies

Media

📌 Pinned Tweet

You might be experiencing
a side effect.



<https://twitter.com/umcglobalsafety>



Be active about your own health and well being

Telling your doctor about possible side effects will lead to safer drugs and better health for all.

empagliflozin

empagliflozin contains the active ingredient(s): **Empagliflozin**.

Result is presented for the active ingredient(s).

Total number of records retrieved: **10401**. 

Distribution

► Adverse drug reactions (ADRs)

▼ Geographical distribution

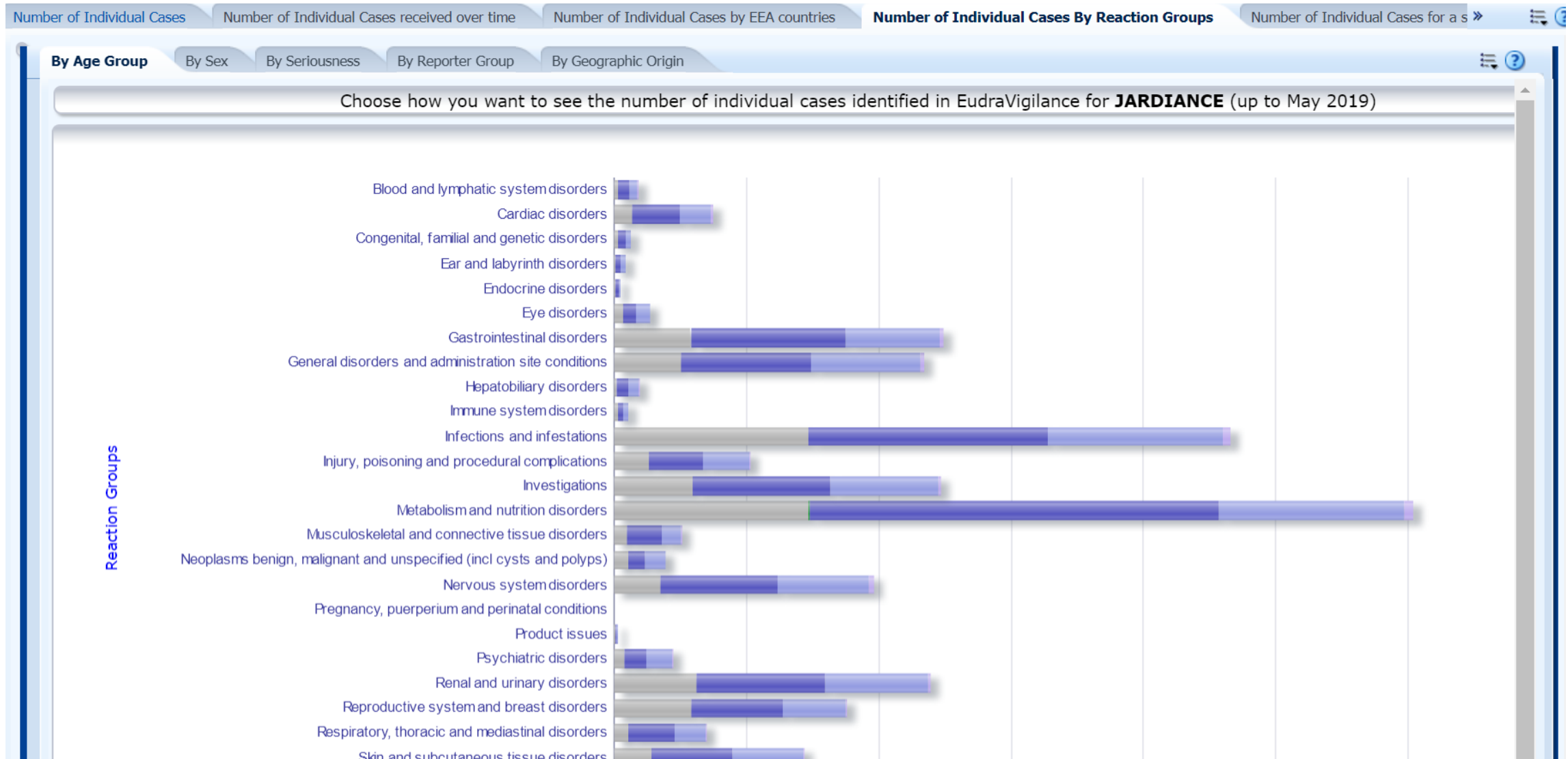
Distribution

▼ Adverse drug reactions (ADRs)

- Blood and lymphatic system disorders (74)
- Cardiac disorders (329)
- Congenital, familial and genetic disorders (39)
- Ear and labyrinth disorders (57)
- Endocrine disorders (11)
- Eye disorders (181)
- Gastrointestinal disorders (1479)
- General disorders and administration site conditions (1462)
- Hepatobiliary disorders (79)
- Immune system disorders (57)
- Infections and infestations (2345)
- Injury, poisoning and procedural complications (476)
- Investigations (1758)
- Metabolism and nutrition disorders (2266)

Continent	Count	Percentage
Africa	5	0
Americas	4575	44
Asia	1338	13
Europe	4149	40
Oceania	334	3

EudraVigilance





www.scopejointaction.eu

Strengthening Collaborations for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) Joint Action



TGA Health Safety
Regulation



ANVISA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Buscar no portal



 [Webmail](#)

[Perguntas Frequentes](#) | [Legislação](#) | [Contato](#) | [Serviços da Anvisa](#) | [Dados Abertos](#) | [Área de Imprensa](#)

VOCÊ ESTÁ AQUI: [PÁGINA INICIAL](#) / [NOTÍCIAS](#) [PESQUISA](#) [BUSCA](#) [PERFIL DE QUEM NOTIFICA](#) [EVENTOS ADVERSOS](#)

[Anvisa esclarece](#)

[Consulte a situação
de documentos](#)

[Petiçãoamento
Eletrônico](#)

[Sistema Eletrônico de
Informações \(SEI\)](#)

[SNGPC](#)

FARMACOVIGILÂNCIA

Pesquisa busca perfil de quem notifica eventos adversos

Iniciativa visa coletar informações sobre o processo de notificação no Brasil, além de dados profissionais de saúde responsáveis por esta atividade.

 [RSS](#)

 [Imprimir](#)



webinar
seminários virtuais



Ó mundo que eu espero é um lugar onde a ciência e a nova tecnologia sejam usadas

Deontologia

Comunicação

Saúde Pública

Farmacotécnica

Fisiopatologia

Farmaco
vigilância

Imunologia

Farmacologia

Estatística

Interdisciplinaridade

Resiliência





Referências

- A importância da farmacovigilância. OMS, 2002. Acesso em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>
- CIOMS, Working Group VIII. Acesso em: https://cioms.ch/working_groups/working-group-viii/
- Designated Medical Events, EMA. Acesso em: <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-manage>
- Edwards R, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet 2000; 356: 1255-9.
- FDA – Historical Case Studies of Drug Regulation. Acesso em: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/historical-case-studies-drug-regulation>
- Guidance notes for Patient Safety Pharmacovigilance in Patient Support Programmes. ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry), 2011.
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI (Rev 2) – 28 July 2017.
- Mastroianni, P.; Varallo, F. R. Farmacovigilância: da teoria à prática, Editora UNESP, 2013.
- Organización Pan-Americana de la Salud, Red Pan-Americana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Washington: OPAS; 2010. Red PARF Documento Técnico nº 5
- Portaria CVS nº 05 de 05 de fevereiro de 2010
- RDC nº 04 de 10 de fevereiro de 2009
- SCOPE. Acesso em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-strengthening-collaborations-operating-pharmacovigilance-europe-joint-action-l-loughlin_en.pdf
- The Pharmacological Basis of Therapeutics - Goodman & Gilman, 13rd edition
- The Uppsala Monitoring Center - WHO Programme for International Drug Monitoring. Acesso em: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/>

Obrigada

lara.cheliz@gmail.com
11 99885-7115



<https://br.linkedin.com/in/lara-cheliz-rodriques-00585a14>