

**1020001 Epidemiologia e  
Farmacoepidemiologia**

# **Farmacovigilância (Parte 2)**

**Profa. Dra. Marília Berlofa Visacri**

Departamento de Farmácia  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Universidade de São Paulo

**06 e 07 de junho de 2024**

**São Paulo, SP**

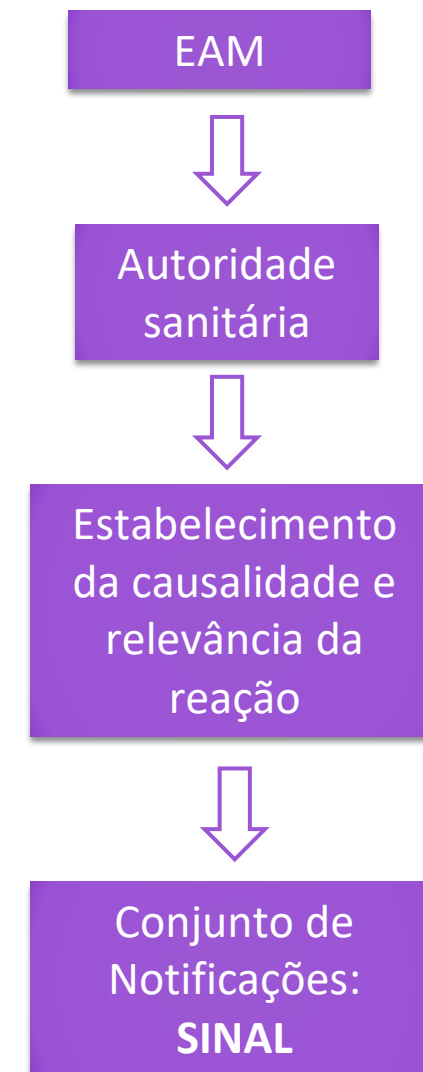
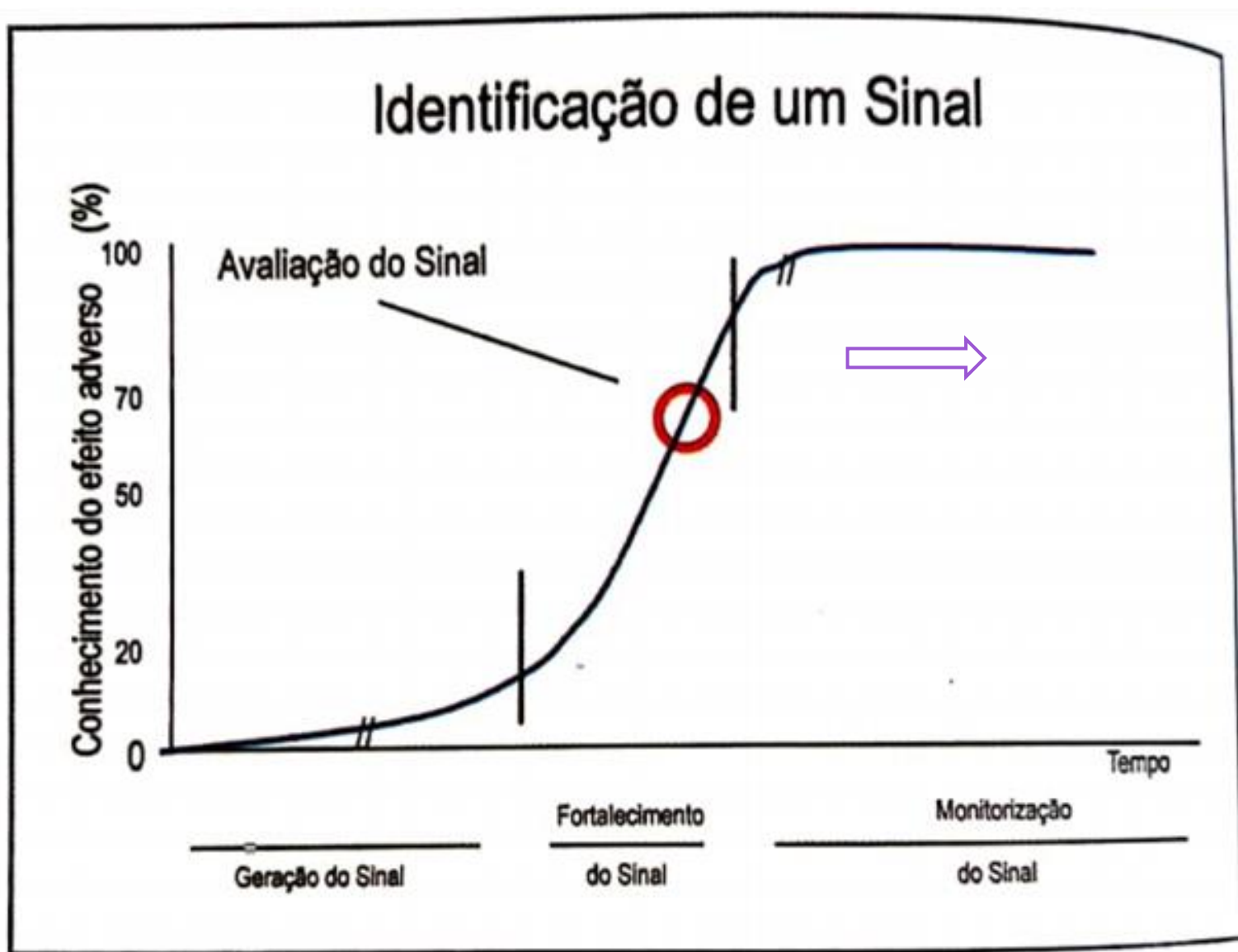




# Conteúdos Contemplados

1. Introdução a Farmacovigilância e aos Eventos Adversos aos Medicamentos

2. Métodos em Farmacovigilância e Atuação do Farmacêutico na Farmacovigilância



**Sem notificação não há estudos de causalidade, subestimando a questão da segurança**

# Sistema de Farmacovigilância – EAM





☰ Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

O que você procura?



## VigiMed

O VigiMed é o sistema disponibilizado pela Anvisa para cidadãos, profissionais de saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos relatarem as suspeita de eventos adversos aos medicamentos e às vacinas. [Saiba mais.](#)

Atenção! Identificamos ataques de hacker utilizando indevidamente o email do VigiMed para fazer cobranças. O VigiMed é um sistema gratuito para seus usuários! Caso receba algum email contendo boleto de cobrança, não abra e não efetue qualquer pagamento!



ACESSE O SISTEMA

Cidadãos

Profissionais



## Notificações de medicamentos e vacinas - profissionais de saúde

Publicado em 21/09/2020 00h00 | Atualizado em 14/05/2021 18h52

Compartilhe: [f](#) [t](#) [l](#)

Olá, profissional de saúde!

Você é nosso parceiro para monitorar o uso dos medicamentos e das vacinas no país. Não há necessidade de ter certeza sobre a relação causal entre o medicamento ou vacina com o evento adverso. A suspeita é suficiente.

No caso de eventos adversos (reação adversa, inefetividade ou erro de medicação), **notifique principalmente as reações graves** – que resultem em óbito, risco de morte, hospitalização, prolongamento da hospitalização, anomalia congênita e incapacidade persistente ou permanente – e as reações não descritas na bula.



Escolha uma opção abaixo para ser direcionado para o canal correto de notificação no VigiMed:

- **Profissionais de saúde:** notifique por aqui suspeitas de eventos adversos de medicamentos caso não tenha vínculo institucional ou seja de uma estabelecimento sem cadastro no VigiMed.
- **Serviços de saúde:** notifique aqui quando estiver vinculado a um serviço de saúde. Para cadastro e atualizações, o gestor deve enviar um e-mail para [vigimed@anvisa.gov.br](mailto:vigimed@anvisa.gov.br) com as seguintes informações: nome da Instituição e CNES, lista de usuários, e-mail dos usuários e seus respectivos cargos. Clínicas de Vacinação devem responder o formulário do [Edital de Chamamento n° 2/2021](#).
- **Vigilâncias Sanitárias:** acesse aqui para monitoramento das notificações provenientes dos estabelecimentos do seu Estado. Para cadastro e atualizações, o gestor deve enviar um e-mail para [vigimed@anvisa.gov.br](mailto:vigimed@anvisa.gov.br) com as seguintes informações: identificação da vigilância, lista de usuários, e-mail dos usuários e seus respectivos cargos.
- **Empresas:** notifique aqui as suspeitas de eventos adversos de medicamentos seguindo a regulamentação da Farmacovigilância. Para cadastro e atualizações, a empresa deve responder ao formulário do [Edital de Chamamento n° 13/2020](#). A concessão de acesso será informada em até 15 dias por e-mail. Após este prazo, caso não receber nenhum comunicado, entrar em contato pelo e-mail [vigimed@anvisa.gov.br](mailto:vigimed@anvisa.gov.br).
- **Patrocinadores de Ensaio Clínicos:** notifique aqui eventos adversos graves em ensaios clínicos com medicamentos ou produtos biológicos.



1-Dados do usuário do medicamento ou vacina

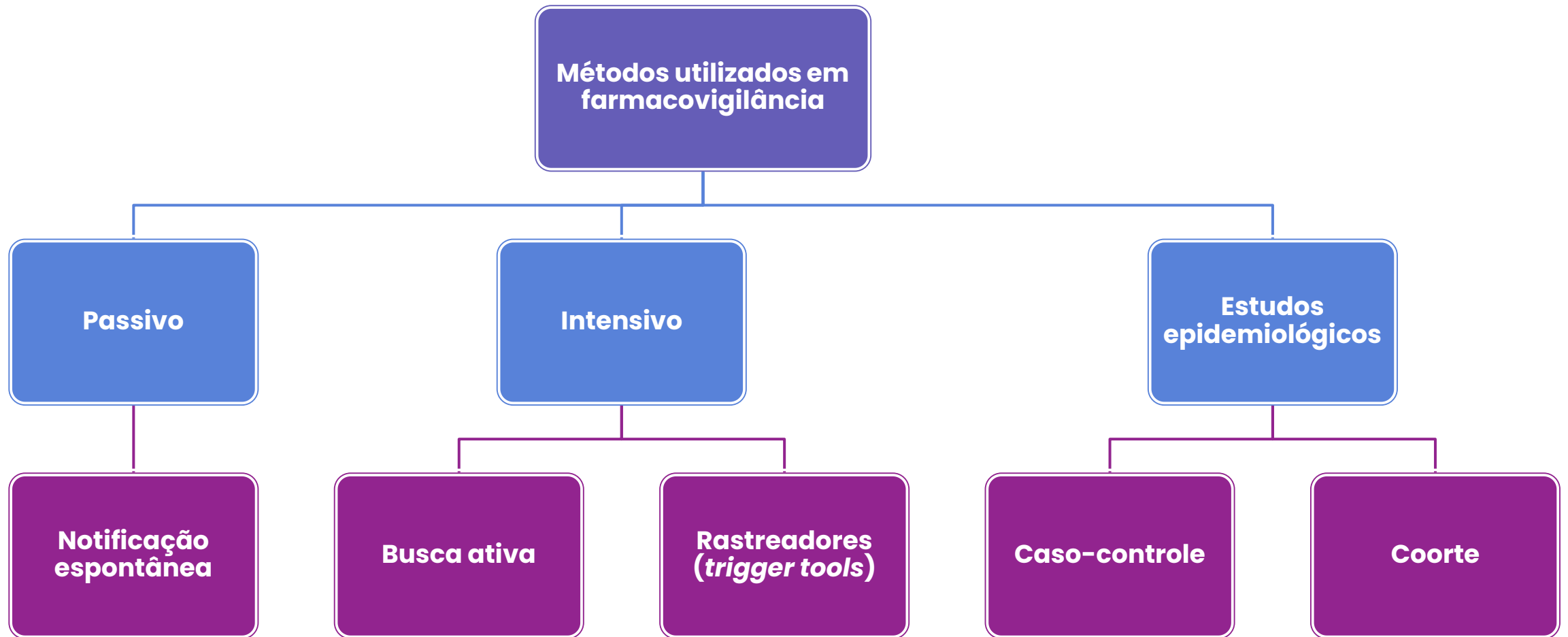
2-Dados do EAM

3-Dados do medicamento ou vacina

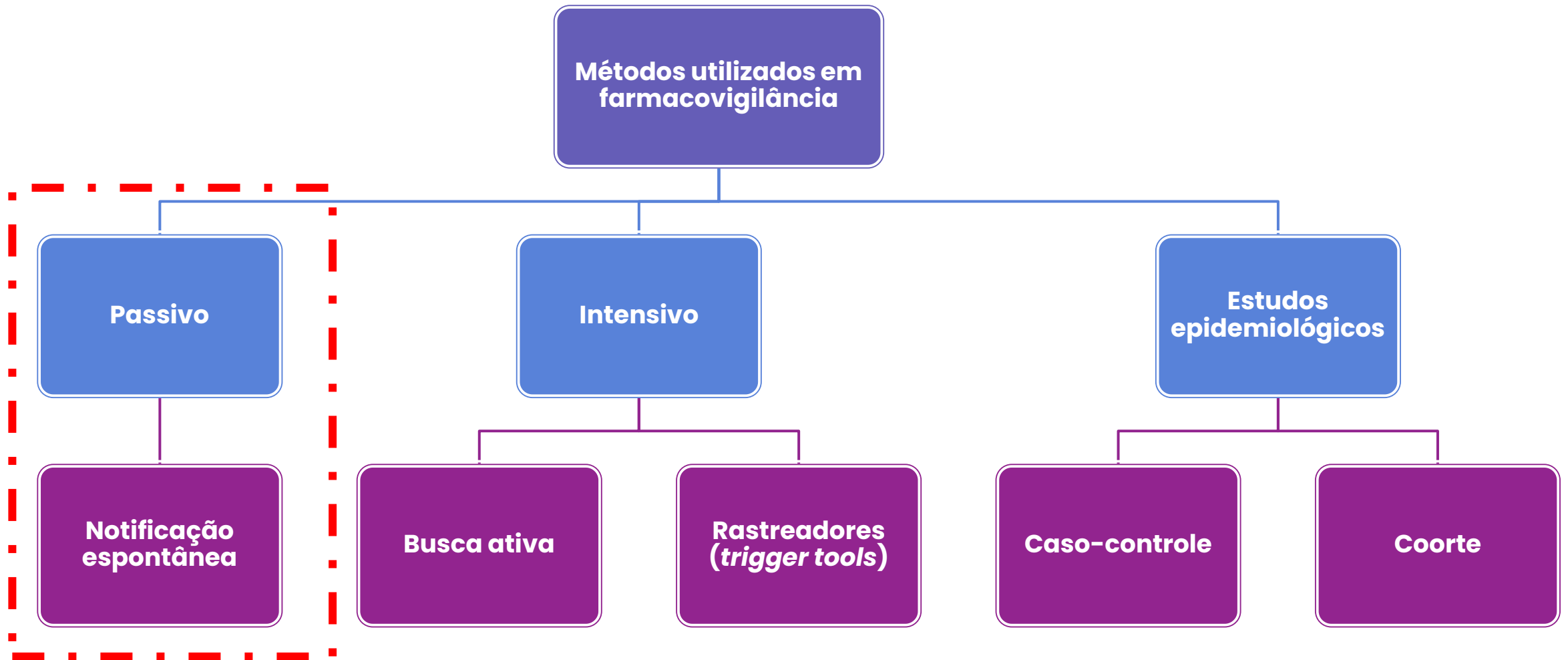
4-Dados do notificador



# Métodos em Farmacovigilância para detecção de EAM



# Métodos em Farmacovigilância para detecção de EAM



### QUADRO 3.1

#### Vantagens e desvantagens do método passivo (notificação espontânea) de detecção de eventos adversos a medicamentos

| Vantagens   | Desvantagens   |
|---|--|
| <p>Amplo espectro, pois permite identificar RAM, suspeita de inefetividade terapêutica, erros de medicação e desvio da qualidade de medicamentos.</p> <p>Efetivo, pois é capaz de identificar os EAMs, que não foram descritos na pesquisa clínica.</p> <p>Rápido e contínuo, pois à medida que os profissionais da saúde identificam as suspeitas de EAM, realizam o relato, o qual é encaminhado para as agências regulatórias.</p> | <p>Preenchimento inadequado da ficha, o que inviabiliza a análise detalhada do caso e, consequentemente, reduz a sensibilidade do método.</p> <p>Atraso da notificação, fato que está intrinsecamente relacionado ao preenchimento inadequado, ou pela inabilidade em preencher a ficha de notificação ou, ainda, pelo esquecimento de fatos importantes para que a análise do caso seja conclusiva e efetiva.</p> <p>Não permite o monitoramento do paciente, uma vez que se trata de um relato de evento adverso a medicamento pontual, que ocorreu em determinado instante. Caso haja a necessidade de avaliar a evolução clínica do paciente, em relação aos efeitos adversos notificados, será necessário entrar em contato com o profissional que notificou.</p> <p>Subnotificação, ou seja, os profissionais de saúde nem sempre notificam os EAMs.</p> |

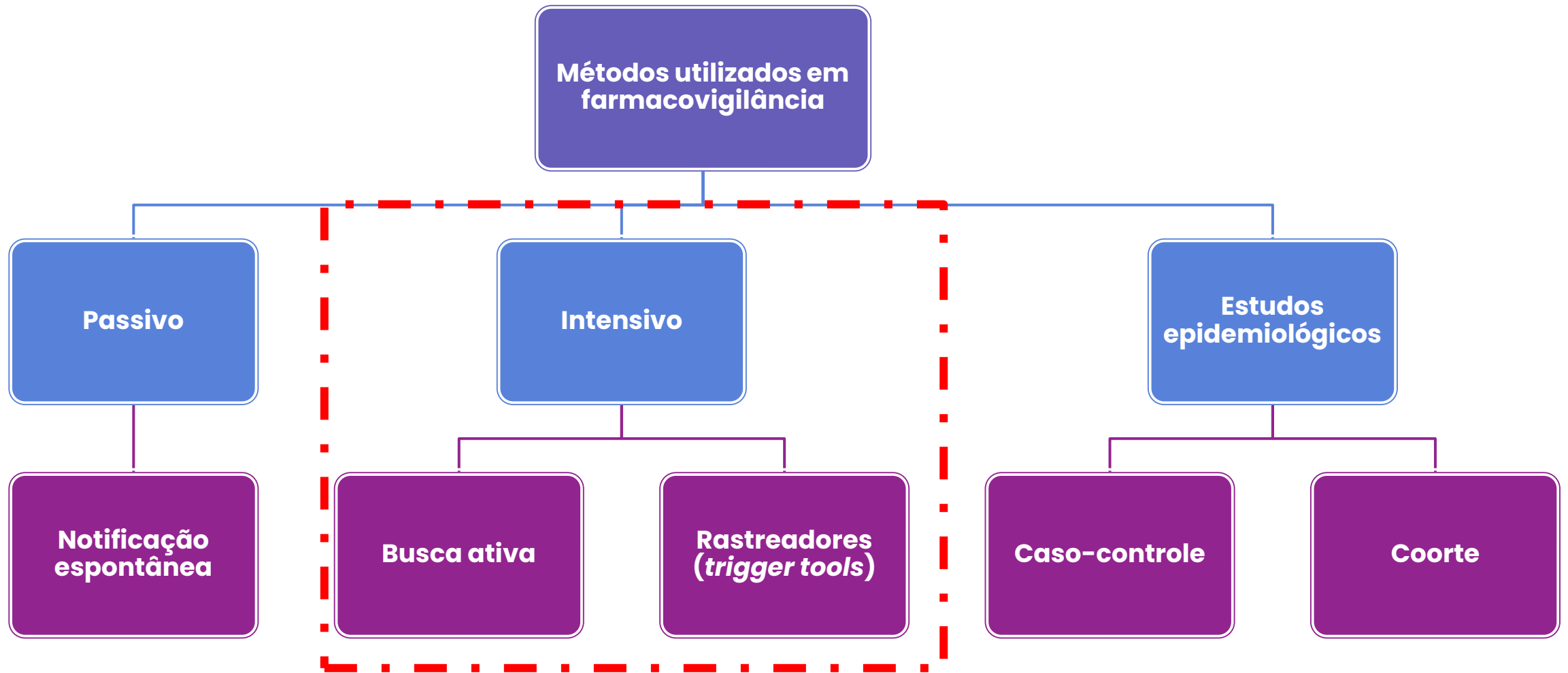
Fonte: Adaptado de Meyboom e colaboradores.<sup>3</sup>



Barato!

Treinamento!!

# Métodos em Farmacovigilância para detecção de EAM



# Método intensivo: Busca ativa

- Consiste em investigar e monitorar pacientes hospitalizados.
- Análise de prontuário, prescrições, exames laboratoriais, entrevistas com a equipe de saúde e com o próprio paciente.
- Notificação do EAM.

# Método intensivo: Rastreadores



- Consiste em utilizar rastreadores/indicadores (medicamentos, exames laboratoriais alterados, evolução clínica) para detectar a ocorrência de EAM em pacientes hospitalizados.
- Busca em prontuários médicos, exames laboratoriais e prescrições.
- Podem indicar EAM ou não! O caso deverá ser analisado.
- Notificação do EAM.

## Lista de rastreadores e processos identificados (Rozich e colaboradores, 2003)

### *Medicamentos*

| RASTREADORES             | PROCESSOS   |
|--------------------------|---|
| 1. Difenidramina         | Reação de hipersensibilidade a medicamento                    |
| 2. Vitamina K            | Intoxicação por varfarina                                     |
| 3. Flumazenil            | Intoxicação por benzodiazepínico                              |
| 4. Droperidol            | Náusea e vômito relacionada ao uso de medicamento             |
| 5. Naloxona              | Intoxicação por opioides                                      |
| 6. Antidiarreico         | Diarreia relacionada a medicamento                            |
| 7. Poliestireno de sódio | Hipercalemia por toxicidade renal ou intoxicação por potássio |

**Lista de rastreadores e processos identificados (Rozich e colaboradores, 2003)**

**Exames laboratoriais alterados**

| <b>RASTREADORES</b>   | <b>PROCESSOS</b>  |
|---|---|
| 8. Tempo de protrombina superior a 100 segundos   | Intoxicação por heparina  |
| 9. Valor de INR superior a 6  | Intoxicação por anticoagulantes                                     |
| 10. Leucócitos inferior a 3000/mm <sup>3</sup>  | Neutropenia relacionada ao uso de medicamentos                      |
| 11. Concentração sérica de glicose inferior a 50 mg/dL  | Hipoglicemia relacionada ao uso de insulina                         |
| 12. Aumento de creatinina sérica  | Insuficiência renal relacionada ao uso de medicamentos nefrotóxicos |
| 13. Cultura positiva de <i>Clostridium difficile</i>  | Exposição a antibiótico   |
| 14. Concentração sérica de digoxina superior a 2 ng/mL  | Intoxicação por digitálico  |
| 15. Concentração de lidocaína superior a 5 ng/mL  | Intoxicação por lidocaína   |
| 16. Picos máximo e mínimo de gentamicina e tobramicina superiores a 10 µL/mL e 2 µL/mL, respectivamente | Intoxicação por gentamicina e tobramicina                           |
| 17. Picos máximo e mínimo de amicacina superiores a 30 µL/mL e 10 µL/mL, respectivamente                | Intoxicação por amicacina   |
| 18. Concentração de vancomicina superior a 26 µL/mL   | Intoxicação por vancomicina   |
| 19. Concentração de teofilina superior a 20 µL/mL   | Intoxicação por teofilina   |



## Lista de rastreadores e processos identificados (Rozich e colaboradores, 2003)

### *Evolução clínica*

| RASTREADORES  | PROCESSOS                     |
|---|-------------------------------|
| 20. Sedação, quedas, letargia                         | Evento adverso ao medicamento |
| 21. <i>Rash</i>                                       | Evento adverso ao medicamento |
| 22. Retirada abrupta de medicamento                   | Evento adverso ao medicamento |
| 23. Transferência para nível de atenção mais complexo | Evento adverso ao medicamento |
| 24. Personalizado para a instituição                  | Evento adverso ao medicamento |

## Qual o melhor rastreador?

De 20 prontuários avaliados:

| Rastreador                                 | Nº de vezes encontrado | Nº de vezes que levou a um EAM |
|--|------------------------|--------------------------------|
| Antidiarreico                              | 13                     | 5                              |
| Difenidramina                              | 10                     | 8                              |
| Leucócitos inferior a 3000/mm <sup>3</sup> | 2                      | 1                              |
| Aumento de creatinina sérica               | 5                      | 4                              |
| <i>Rash</i>                                | 12                     | 10                             |

## Calculando o rendimento de um rastreador....

Valor preditivo positivo (%):  $\frac{\text{n}^\circ \text{ de vezes que um determinado rastreador identificou um EA}}{\text{n}^\circ \text{ de vezes que o rastreador foi identificado}} \times 100$

SHAREK PJ et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. Pediatrics, v. 118, n. 4, p. 1332-1340, 2006.

Ex.: Em 20 prontuários avaliados, 10 constavam o uso de difenidramina e em 8 casos o motivo do uso foi o tratamento de RAM.

$$\frac{8}{10} \times 100 = 80\%$$

## Qual o melhor rastreador?

De 20 prontuários avaliados:

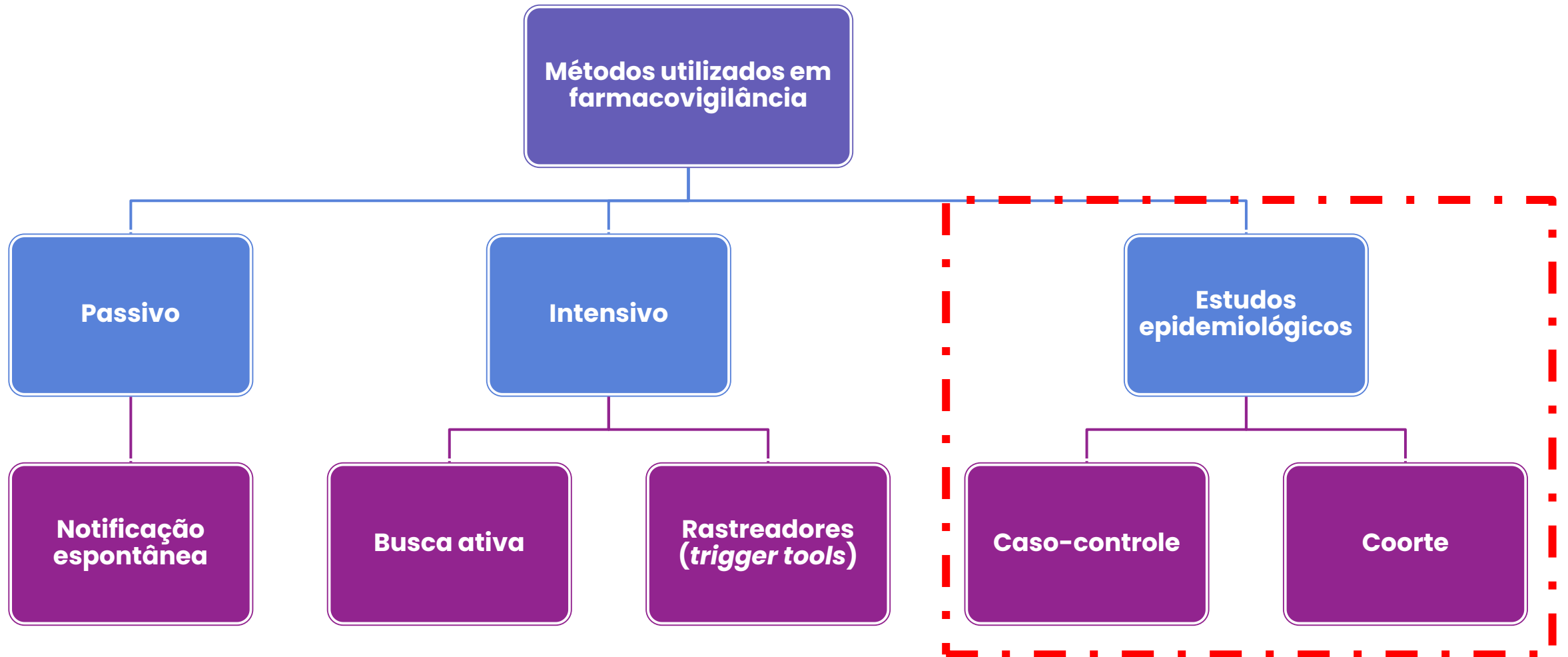
| Rastreador                                 | Nº de vezes encontrado | Nº de vezes que levou a um EAM | VPP (%) |
|--|------------------------|--------------------------------|---------|
| Antidiarreico                              | 13                     | 5                              | ?       |
| Difenidramina                              | 10                     | 8                              | ?       |
| Leucócitos inferior a 3000/mm <sup>3</sup> | 2                      | 1                              | ?       |
| Aumento de creatinina sérica               | 5                      | 4                              | ?       |
| <i>Rash</i>                                | 12                     | 10                             | ?       |

# Método intensivo



- **Vantagens:**
  - Elevada efetividade, sensibilidade e confiabilidade
  - Qualidade das informações
- **Desvantagens:**
  - Onerosos e demanda tempo (*em especial, a busca ativa*)

# Métodos em Farmacovigilância para detecção de EAM



# Estudos Epidemiológicos

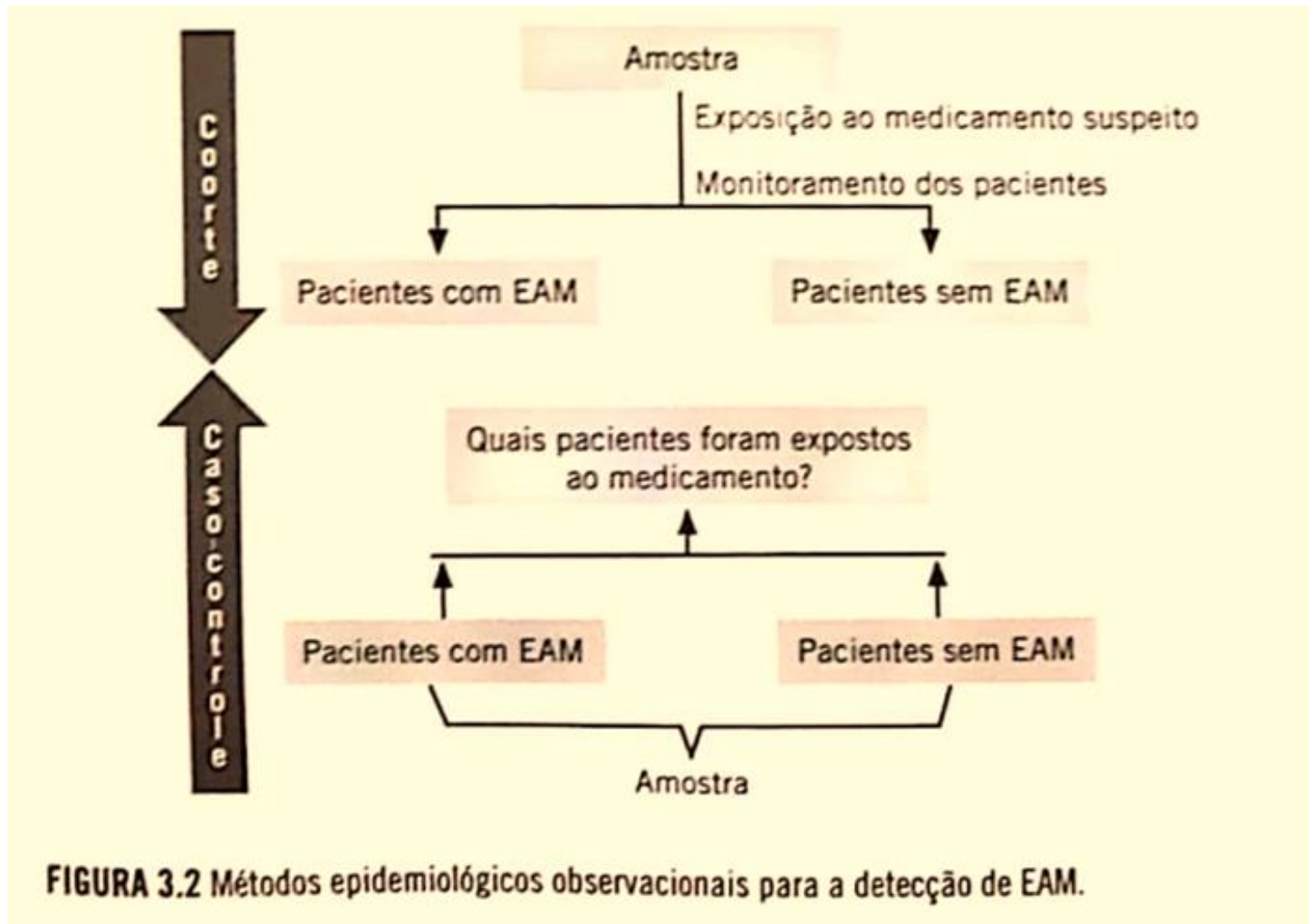


FIGURA 3.2 Métodos epidemiológicos observacionais para a detecção de EAM.

# Estudos Epidemiológicos

## Vantagens:

- Detectar diferentes EAMs;
- Avaliar incidência;
- Avaliar óbitos por medicamentos.

## Desvantagens:

- Ineficiente para EAMs raros ou aqueles com longos períodos de latência;
- Caro.

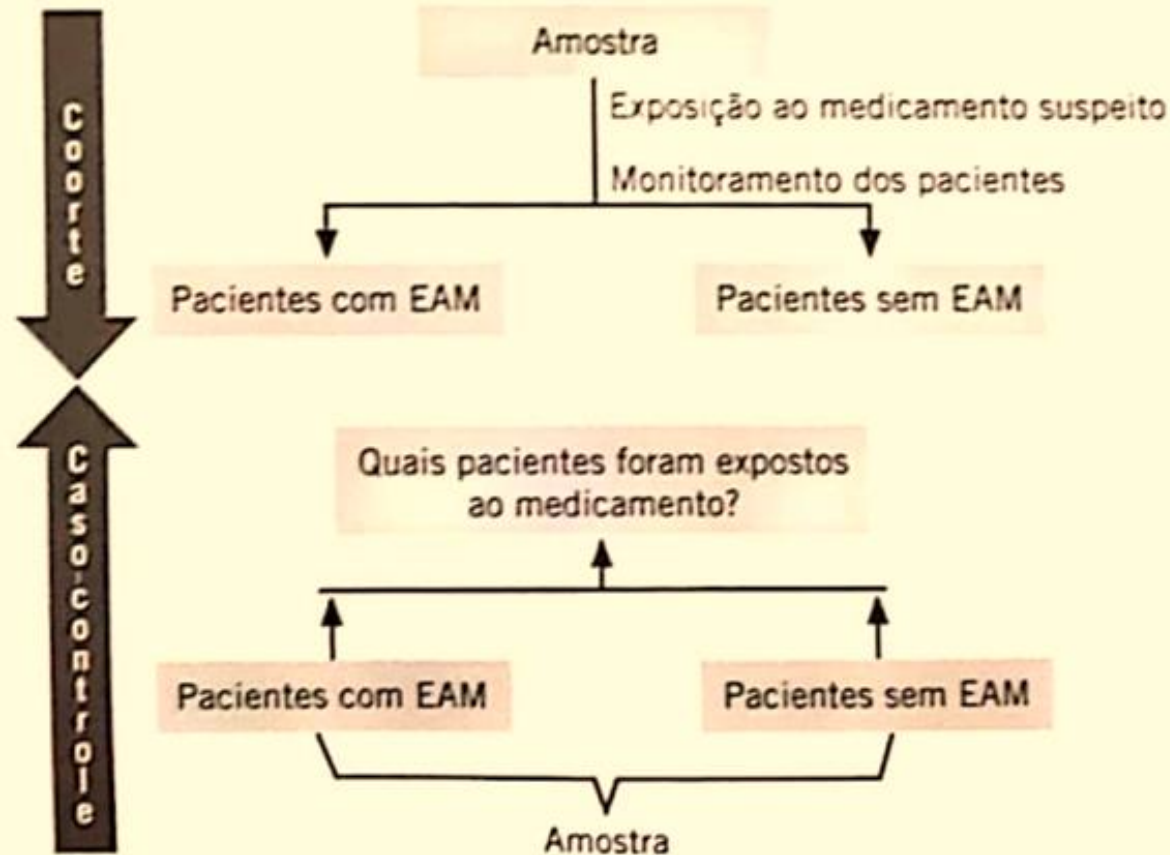
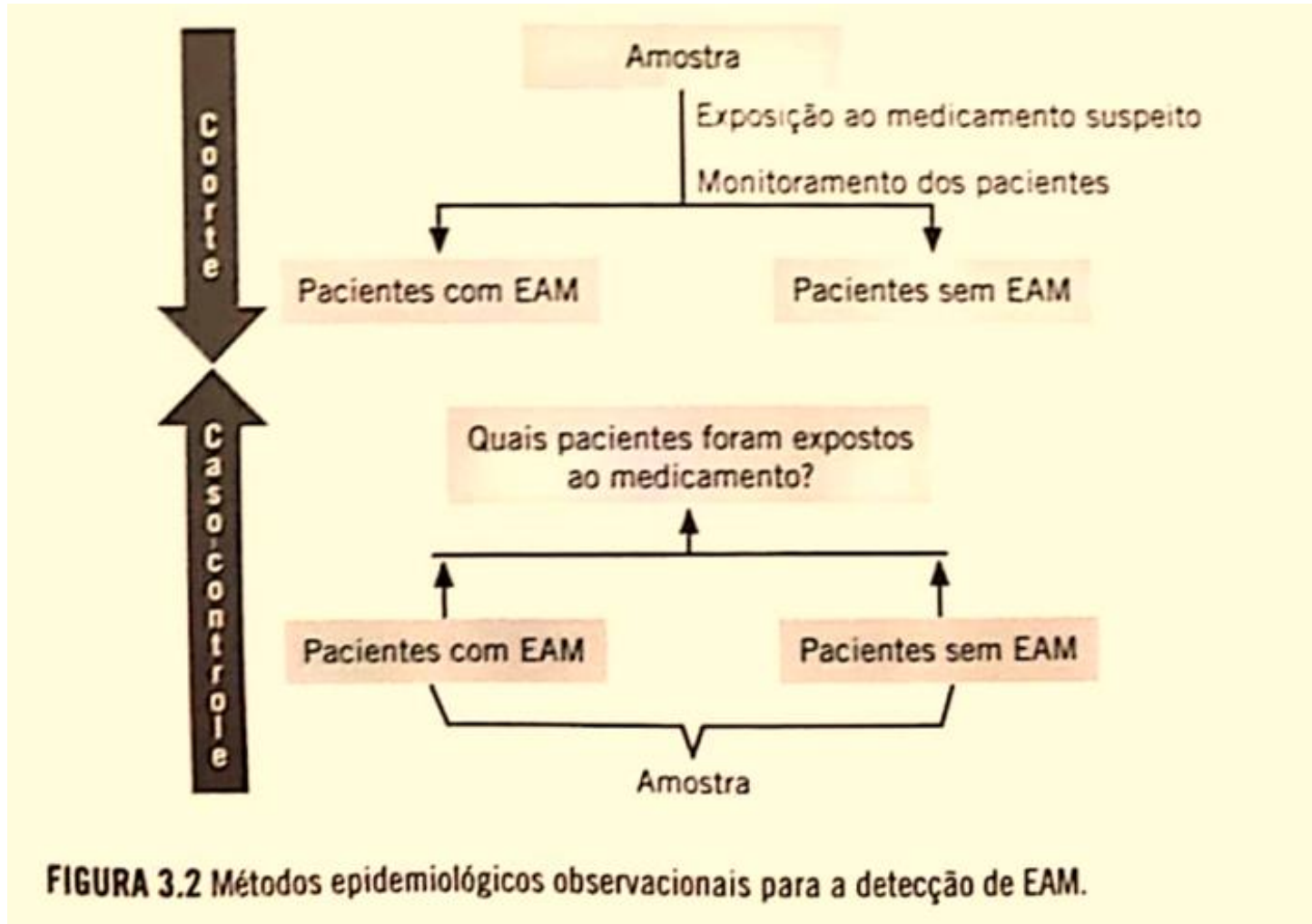


FIGURA 3.2 Métodos epidemiológicos observacionais para a detecção de EAM.



# Estudos Epidemiológicos



## Vantagens:

- É possível estudar vários fatores de risco;
- Ideal para EAMs raros ou com longo período de latência.

## Desvantagens:

- Avalia apenas um EAM;
- Viés de memória.

FIGURA 3.2 Métodos epidemiológicos observacionais para a detecção de EAM.



**“Hidroclorotiazida causa câncer de pele não melanoma?”**

**Como seria um estudo coorte e um estudo caso-controle para responder essa pergunta?**



---

## Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark



Sidsel Arnsjang Pedersen, MD,<sup>a,b,c</sup> David Gaist, PhD,<sup>a,b</sup> Sigrun Alba Johannesdottir Schmidt, PhD,<sup>d</sup> Lisbet Rosenkrantz Hölmich, DMSc,<sup>c</sup> Søren Friis, MD,<sup>d,f,g</sup> and Anton Pottgård, PhD<sup>c</sup>  
*Odense, Aarhus, Herlev, and Copenhagen, Denmark*

**Background:** Hydrochlorothiazide, one of the most frequently used diuretic and antihypertensive drugs in the United States and Western Europe, is photosensitizing and has previously been linked to lip cancer.

**Objective:** To examine the association between hydrochlorothiazide use and the risk of basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC).

**Methods:** From the Danish Cancer Registry, we identified patients (cases) with nonmelanoma skin cancer (NMSC) during 2004-2012. Controls were matched 1:20 by age and sex. Cumulative hydrochlorothiazide use (in 1995-2012) was assessed from the Danish Prescription Registry. Using conditional logistic regression, we calculated odds ratios (ORs) for BCC and SCC associated with hydrochlorothiazide use.

**Results:** High use of hydrochlorothiazide ( $\geq 50,000$  mg) was associated with ORs of 1.29 (95% confidence interval [CI], 1.23-1.35) for BCC and 3.98 (95% CI, 3.68-4.31) for SCC. We found clear dose-response relationships between hydrochlorothiazide use and both BCC and SCC; the highest cumulative dose category ( $\geq 200,000$  mg of HCTZ) had ORs of 1.54 (95% CI, 1.38-1.71) and 7.38 (95% CI, 6.32-8.60) for BCC and SCC, respectively. Use of other diuretics and antihypertensives was not associated with NMSC.

**Limitations:** No data on sun exposure were available.

**Conclusions:** Hydrochlorothiazide use is associated with a substantially increased risk of NMSC, especially SCC. (J Am Acad Dermatol 2018;78:673-81.)



## HIDROCLOROTIAZIDA

FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP

25mg  
Comprimido



### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Advertências

##### **Câncer de pele não melanoma:**

Foi observado um aumento do risco de câncer de pele e labial não melanoma (carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma de células escamosas (CCE)) com aumento acumulativo da dose de exposição à hidroclorotiazida em dois estudos epidemiológicos baseados nos registros de câncer Nacional Dinamarquês. Ações fotossensibilizantes da hidroclorotiazida poderiam agir como um possível mecanismo para o câncer de pele e labial não melanoma.

Os pacientes em uso de hidroclorotiazida devem ser informados do risco de câncer de pele e labial não melanoma e aconselhados a verificar sua pele regularmente quanto a quaisquer novas lesões e reportar imediatamente quaisquer lesões de pele suspeitas.

É recomendado atenção especial para paciente com fatores de risco conhecidos para câncer de pele, como: fototipos de pele I e II (pele branca pálida e clara), histórico familiar de câncer de pele, histórico de dano na pele pela exposição ao sol/ irradiação UV e radioterapia, fumantes e em tratamento fotossensibilizante.

Devem ser recomendadas aos pacientes possíveis medidas preventivas, como exposição limitada à luz do sol e raios ultravioletas e adequada proteção quando exposto aos raios solares, com o intuito de minimizar o risco de câncer de pele.

Lesões suspeitas na pele devem ser prontamente examinadas, potencialmente incluindo exames histológicos de biópsia. O uso de hidroclorotiazida também pode precisar ser reconsiderado em pacientes que tiveram câncer de pele e labial não melanoma previamente (vide "Reações adversas").

# Pontos de Atuação



HOSPITAL



FARMÁCIAS



UBS



INDÚSTRIAS  
FARMACÊUTICAS

VIGILÂNCIA  
SANITÁRIA



# Pontos de Atuação



HOSPITAL



FARMÁCIAS



UBS



INDÚSTRIAS  
FARMACÊUTICAS

VIGILÂNCIA  
SANITÁRIA



# Pontos de Atuação



HOSPITAL



FARMÁCIAS



UBS



INDÚSTRIAS  
FARMACÊUTICAS

VIGILÂNCIA  
SANITÁRIA



# Farmacovigilância nas Drogarias e Farmácias



## Programa implantado em 2005

### Objetivo:

- 1 - sensibilizar os profissionais farmacêuticos que atuam em farmácias e drogarias, sobre a importância da vigilância dos EAM, estimulando-os à prática da notificação;
- 2 - provocar a notificação voluntária por parte do usuário de medicamentos, que poderá procurar o farmacêutico daquele estabelecimento para relatar qualquer problema relacionado a medicamentos.

O farmacêutico diante de queixas de consumidores, deve notificar EAM na ANVISA



# Pontos de Atuação



HOSPITAL



FARMÁCIAS



UBS



INDÚSTRIAS  
FARMACÊUTICAS

VIGILÂNCIA  
SANITÁRIA



# Pontos de Atuação



HOSPITAL



FARMÁCIAS



UBS



INDÚSTRIAS  
FARMACÊUTICAS

VIGILÂNCIA  
SANITÁRIA



## 2009: primeiro marco regulatório da Farmacovigilância no Brasil para Detentor de Registro de Medicamento



Ministério da Saúde  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**RESOLUÇÃO Nº 4, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2009**

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

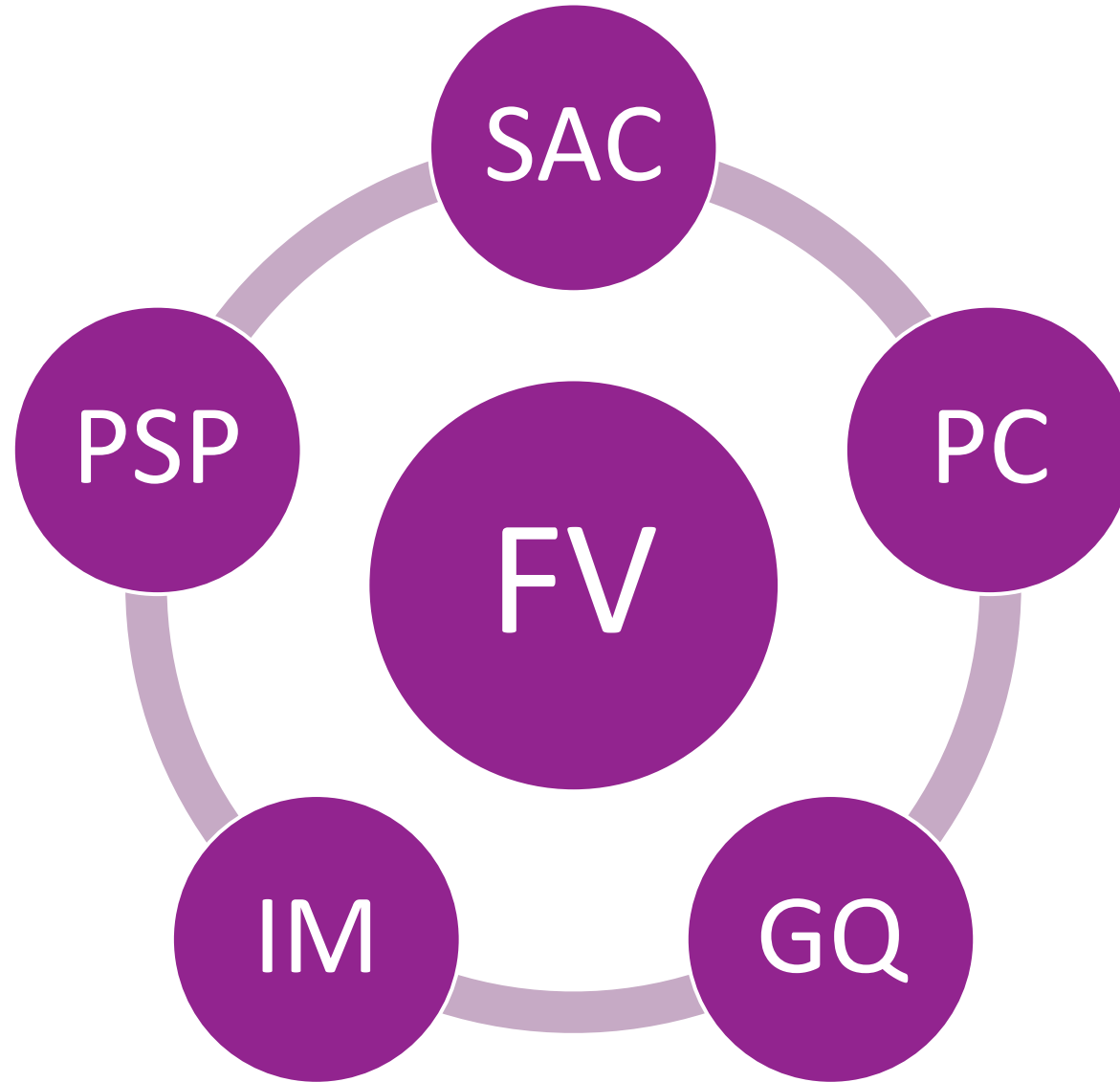


**Revogada pela:**

**2020: novo marco regulatório**

**RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 406, DE 22 DE JULHO DE 2020**

Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.



**FV:** Farmacovigilância

**SAC:** Serviço de Atendimento ao Cliente

**PC:** Pesquisa Clínica

**GQ:** Garantia da Qualidade

**IM:** Informações Médicas

**PSP:** Programa de Suporte ao Paciente

## *Fale com a Roche*

### *Farmacovigilância - Relatos de eventos adversos de medicamentos*



#### **Farmacovigilância**

 [brasil.farmacovigilancia@roche.com](mailto:brasil.farmacovigilancia@roche.com)



 0800-7720-289

Você pode notificar à Roche sempre que tomar conhecimento de uma suspeita de reação adversa ou de situações ocorridas durante ou após o uso do medicamento.

É importante que seu relato contenha:

- ◆ Nome completo ou iniciais do paciente envolvido
- ◆ Nome do relator (caso não seja o próprio paciente)
- ◆ Medicamento envolvido (preferencialmente a marca comercial)
- ◆ Número de lote do medicamento envolvido
- ◆ Relato do evento adverso com o máximo de detalhes possível

## Programas de Suporte ao Paciente

Suporte ao paciente  Suporte ao Diagnóstico 



### Suporte ao Paciente



Portal Hemofilia  
& Programa ELO

#### Portal Hemofilia

Programa destinado a pacientes diagnosticados com:  
Hemofilia A e B

Utilizando o medicamento:  
Hemclira® (emicizumabe)

Saiba mais



Portal Hemofilia  
& Programa ELO

#### Programa Elo

Programa destinado a pacientes diagnosticados com:  
Hemofilia A e B

Utilizando o medicamento:  
Hemclira® (emicizumabe)

Saiba mais



#### Programas Vem Seguir

Programa destinado a pacientes diagnosticados com:  
Esclerose Múltipla

Utilizando o medicamento:  
Ocrevus® (ocrelizumabe)

Saiba mais





## Programa Relacionar

Programa destinado a **pacientes** diagnosticados com:

**Artrite Reumatóide**

Utilizando o medicamento:

**Actemra® (tocilizumabe) e Mabthera® (rituximabe)**

[Saiba mais](#)



## Programa Relacionar

### Objetivo:

Promover acesso às infusões para pacientes do mercado público, conceder informações para pacientes do mercado público e privado e acompanhar o tratamento deles.

### Elegibilidade:

Pacientes que receberam a prescrição de MabThera® (Rituximabe) na indicação para Artrite Reumatoide, Actemra® (Tocilizumabe) nas indicações para Artrite Reumatoide, Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica e Poliarticular.

### Central de Atendimento:

0800 770 0890

[Cadastre-se como médico](#)

[Cadastre-se como paciente](#)

[Acessar Programa](#)

# Pontos de Atuação



HOSPITAL



FARMÁCIAS



UBS



INDÚSTRIAS  
FARMACÊUTICAS

VIGILÂNCIA  
SANITÁRIA





# Carreira Promissora!

Um levantamento feito pela PageGroup apontou quais são as 39 profissões mais promissoras para 2022.

## ANALISTA DE FARMACOVIGILÂNCIA

**O que faz:** realiza estudo de casos adversos de pacientes, acompanha o desempenho dos medicamentos e vacinas, que já estão no mercado e as ações que são realizadas e compartilhada pela vigilância sanitária dos estados, municípios e pela Anvisa.

**Salário:** R\$ 5,3 mil a R\$ 7 mil



# Portanto, a Farmacovigilância visa:

- melhorar o cuidado com o paciente e a segurança em relação ao uso de medicamentos e a todas as intervenções médicas e paramédicas;
- melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos;
- contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando sua utilização de forma segura, racional e mais efetiva (inclui-se o uso custo-efetivo);
- promover a compreensão, educação e capacitação clínica em farmacovigilância e sua comunicação efetiva ao público.



**Educar a população sobre questões de farmacovigilância...**

**Capacitar profissionais da saúde para executar atividades de farmacovigilância....**

**Inserir a temática nos cursos de graduação em saúde....**