Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia

AVALIAÇÃO DOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL E NO MUNDO

Manuela Madureira Rainha Silva

Dissertação orientada pela Professora Doutora Ana Paula Mecheiro de Almeida Martins Silvestre Correia e coorientada pela Professora Doutora Luciene de Oliveira Morais.

Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde

2021

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia

AVALIAÇÃO DOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL E NO MUNDO

Manuela Madureira Rainha Silva

Dissertação orientada pela Professora Doutora Ana Paula Mecheiro de Almeida Martins Silvestre Correia e coorientada pela Professora Doutora Luciene de Oliveira Morais.

Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde

2021

Resumo

A OMS define Farmacovigilância como “a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com os medicamentos”. A Farmacovigilância pós-comercialização é primordial para identificar, de forma efetiva e oportuna, possíveis problemas relacionados ao uso de medicamentos, a fim de prevenir ou minimizar riscos evitáveis para a saúde. A globalização da indústria farmacêutica exigiu práticas harmonizadas de Farmacovigilância em todo o mundo, permitindo um conhecimento aprimorado da relação benefício-risco do medicamento, comunicação de riscos, uso mais seguro de medicamentos e proteção da saúde pública. Esta dissertação pretende caracterizar e acompanhar os sistemas de Farmacovigilância da União Europeia, Portugal, Brasil, EUA, Colômbia e China, verificando quais são os elementos de uma política de vigilância pós-comercialização de medicamentos eficazes. As diferentes regiões foram escolhidas levando-se em conta a necessidade de práticas harmonizadas de Farmacovigilância. Além disso, os locais em estudo são membros do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS e possuem grande relevância na fabricação e exportação de medicamentos e, consequentemente, no contexto mundial. Para atender o objetivo do estudo foi realizada uma revisão bibliográfica exploratória e descritiva, apresentando-se, em um primeiro momento, os sistemas de Farmacovigilância de cada região. Logo após, foi realizada uma comparação direta utilizando-se indicadores da OMS (indicadores estruturais e indicadores utilizados para programas de saúde pública). Os sistemas cumprem a maioria dos indicadores estudados. A União Europeia e os EUA possuem sistemas de Farmacovigilância bem estabelecidos. O SNF português tem evoluído muito ao longo dos últimos anos, tornando-se mais robusto e eficiente. E o INFARMED tem participado ativamente no sistema europeu de Farmacovigilância. Brasil e Colômbia adotaram o sistema VigiFlow da OMS e estão implementando as orientações do ICH. Da mesma forma, a China recentemente publicou novas legislações para cumprir com as diretrizes ICH, que reforçaram ainda mais a responsabilidade dos titulares de AIM pela segurança de medicamentos. A evolução da Farmacovigilância tem sido notável em todas as regiões e a perspectiva futura é de contínuo aperfeiçoamento dos seus sistemas para harmonização das práticas.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Reação Adversa. Segurança de Medicamentos. Agência Reguladora. Notificação espontânea.

Abstract

Pharmacovigilance is defined by WHO as “the science and activities related to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse drug effects or any other possible drug-related problems”. Post-marketing Pharmacovigilance is essential to identify effectively and timely potential problems related to use of medicinal products, in order to prevent or minimize health risks that can be avoided. Globalization of the pharmaceutical industry has required harmonized Pharmacovigilance practices worldwide, allowing improved knowledge of medicinal product’s benefit-risk profile, risk communication, the safest use of medicinal products and public health protection. This dissertation intends to characterize and to monitor the Pharmacovigilance systems of the European Union, Portugal, Brazil, USA, Colombia and China, verifying which elements of a post-marketing surveillance policy of medicinal products are effective. The different regions were chosen considering the need for harmonized Pharmacovigilance practices. In addition, the regions under study are members of WHO Programme for International Drug Monitoring and they have great relevance in the manufacture and export of medicinal products and, consequently, in the global context. To fulfill the objective of this study, an exploratory and descriptive literature review was carried out, presenting, at first, the Pharmacovigilance systems of each region. Afterwards, a direct comparison was carried out using WHO indicators (structural indicators and indicators for public health programs). The systems fulfill most of the indicators studied. European Union and US have well-established Pharmacovigilance systems. The Portuguese Pharmacovigillance System has evolved a lot over the last few years, becoming more robust and efficient. Moreover, INFARMED has actively participated in the European Pharmacovigilance system. Brazil and Colombia have adopted WHO VigiFlow system and they are implementing ICH guidelines. In the same way, China recently issued new legislation to comply with ICH guidelines, which further reinforced MA holders' responsibility for safety of medicinal products. The evolution of Pharmacovigilance has been remarkable in all regions and the future perspective is the continuous improvement of its systems for harmonizing practices.

Keywords: *Pharmacovigilance. Adverse Drug Reaction. Drug Safety. Regulatory Agency. Spontaneous Reporting.*

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por sempre iluminar meus caminhos, permitindo a realização de mais essa meta em minha vida.

À minha família, em especial aos meus pais Maria Adelaide e Manuel, pelo amor e apoio incondicional.

À minha orientadora Doutora Ana Paula Mecheiro de Almeida Martins Silvestre Correia pela oportunidade de elaborar a dissertação de mestrado com um tema que muito me motivou. Obrigada pela orientação e todos os ensinamentos que foram de mais-valia para o meu aprendizado.

À minha coorientadora Doutora Luciene de Oliveira Morais pela sua disponibilidade de orientar e partilhar os seus conhecimentos.

À minha professora e tutora Paula Alexandra Gomes Barão de Souza Ferreira pelos ensinamentos e atenção dispensada para a realização deste trabalho.

E a todos que contribuíram de alguma forma para a realização desta tese. Obrigada por tudo!

Lista de Figuras

Figura 1: Ciclo de vida do medicamento de uso humano 12
Figura 2: Ciclo do medicamento – da descoberta ao acesso ao doente 13
Figura 3: O surgimento da legislação europeia de medicamentos.....27
Figura 4: Componentes do sistema EudraVigilance 31
Figura 5: Fichas de notificação.....33
Figura 6: Unidades de Farmacovigilância.....34
Figura 7: O surgimento da legislação de medicamentos em Portugal 36
Figura 8: Notificação *online* pelo novo Portal RAM.....38
Figura 9: O surgimento da legislação de medicamentos no Brasil.....42
Figura 10: Acesso ao sistema de notificação pelos cidadãos e profissionais liberais 44
Figura 11: Acesso ao sistema de notificação pelos serviços de saúde e Vigilâncias Sanitárias 44
Figura 12: O surgimento da legislação de medicamentos nos EUA 49
Figura 13: Organização da FDA.....50
Figura 14: Formas da FDA receber as notificações de eventos adversos 51
Figura 15: Acesso ao sistema MedWatch pelos profissionais de saúde, pacientes e consumidores.....52
Figura 16: O surgimento da legislação de medicamentos na Colômbia.....56
Figura 17: Organização do INVIMA.....57
Figura 18: Pirâmide de conformação da RNF.....58
Figura 19: FOREAM.....59
Figura 20: Formulário *online* (FOREAM) e cadastro na RNF.....60
Figura 21: Acesso ao sistema de notificação VigiFlow – eReporting 61
Figura 22: O surgimento da legislação de medicamentos na China 65
Figura 23: Estrutura organizacional do sistema de Farmacovigilância na China.....66
Figura 24: Acesso ao sistema de notificação espontânea CADRMS.....67
Figura 25: Prazos para notificação de RAM na China 68

Lista de Quadros

Quadro 1: Membros e Observadores do ICH 19
Quadro 2: Constituição do PRAC 28
Quadro 3: Principais atividades do PRAC 29
Quadro 4: Capítulos das GVP 32
Quadro 5: Enquadramento legal em relação à Farmacovigilância na UE e Portugal 35
Quadro 6: Composição e competências da Câmara Técnica de Farmacovigilância 42
Quadro 7: Principais responsabilidades do NCADRM 65
Quadro 8: Comparação dos sistemas de Farmacovigilância das diferentes regiões 70
Quadro 9: Avaliação dos sistemas de Farmacovigilância através de indicadores da OMS...72

Lista de Acrónimos

AEMPS – *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CADRMS – *China ADR Monitoring System*

CAT – *Committee for Advanced Therapies*

CBER – *Center for Biologics Evaluation and Research*

CDER – *Center for Drug Evaluation and Research*

CE – Comissão Europeia

CEE – Comunidade Económica Europeia

CFDA – *China Food and Drug Administration*

CFR – *Code of Federal Regulations*

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CHPS – *Hospital Pharmacovigilance System*

CIOMS – *Council for International Organizations of Medical Sciences*

CMDh – *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*

CNF – Centro Nacional de Farmacovigilância

CNMM – Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos

COMP – *Committee for Orphan Medicinal Products*

CP – Consulta Pública

CPMP – *Committee for Proprietary Medicinal Products*

CVMP – *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*

DGAF – Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos

DL – Decreto-Lei

DMPB – *Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos*

DSC – *Drug Safety Communication*

EDBMS – *EudraVigilance Database Management System*

EDI – *Electronic Data Interchange*

EEE – Espaço Económico Europeu

EFPIA – *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EMA – *European Medicines Agency*

EMEA – *European Medicines Evaluation Agency*

EPS – *Entidades Promotoras de Salud*

EPWP – *European Pharmacovigilance Working Party*

EUA – Estados Unidos da América

EURD – *European Union Reference Dates*

EVCTM – *EudraVigilance Clinical Trial Module*

EVDAS – *EudraVigilance Data Analysis System*

EVPM – *EudraVigilance Post-authorisation Module*

EVWEB – *EudraVigilance Web application*

FAERS – *FDA Adverse Event Reporting System*

FDA – *Food and Drug Administration*

FDAAA – *Food and Drug Administration Amendments Act*

FI – Folheto Informativo

FORAM – *Formato de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos*

FOREAM – *Formato de Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos*

GFARM – Gerência de Farmacovigilância

GFIMP – Gerência de Monitoramento da Qualidade e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade

GVP – *Good Pharmacovigilance Practices*

HMPC – *Committee on Herbal Medicinal Products*

ICH – *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

ICSRs – *Individual Case Safety Reports*

IFPMA – *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*

IN – Instrução Normativa

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

INVIMA – *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*

IOM – *Institute of Medicine*

IPS – *Instituto Prestador de Salud*

MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MHRA – *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*

NCADRM – *National Center for ADR Monitoring*

NMPA – *National Medical Products Administration*

OMS – Organização Mundial de Saúde

OND – *Office of New Drugs*

OSE – *Office of Surveillance and Epidemiology*

PAES – *Post-Authorisation Efficacy Studies*

PASS – *Post-Authorisation Safety Studies*

PDCO – *Paediatric Committee*

PGR – Plano de Gestão de Riscos

PIMM – Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos

PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RAM – Reação(ões) Adversa(s) a Medicamento

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

REMS – *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*

RNF – *Red Nacional de Farmacovigilancia*

RPS – Relatório Periódico de Segurança

SIVICOS – *Sistema de Vigilancia Sanitaria*

SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

UE – União Europeia

UMC – *Uppsala Monitoring Centre*

URF – Unidade Regional de Farmacovigilância

VAERS – *Vaccine Adverse Event Reporting System*

WHO-ART – *WHO Adverse Reaction Terminology*

Índice

1. Introdução 12
1.1. O Ciclo de Vida de um Medicamento 12
1.2. Limitações dos Ensaios Clínicos e a Farmacovigilância 14
1.3. Evolução da Farmacovigilância 15
1.4. Farmacovigilância e a Notificação Espontânea de RAM 17
1.5. A Necessidade de Harmonização dos Requisitos Regulamentares 18
2. Objetivos 20
2.1. Objetivo Geral 20
2.2. Objetivos Específicos 21
3. Materiais e Métodos 21
4. Resultados e Discussão 22
4.1. Revisão Bibliográfica 22
4.1.1. União Europeia 22
4.1.1.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos 22
4.1.1.2. Descrição do Sistema Europeu de Farmacovigilância 27
4.1.2. Portugal 32
4.1.2.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos 32
4.1.2.2. Descrição do Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal 37
4.1.3. Brasil 39
4.1.3.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos 39
4.1.3.2. Descrição do Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil 43
4.1.4. Estados Unidos da América 46
4.1.4.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos 46
4.1.4.2. Descrição do Sistema de Farmacovigilância nos EUA 49
4.1.5. Colômbia 54
4.1.5.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos 54
4.1.5.2. Descrição do Sistema Nacional de Farmacovigilância na Colômbia 56
4.1.6. China 63
4.1.6.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos 63
4.1.6.2. Descrição do Sistema Nacional de Farmacovigilância na China 65
4.2. Comparação dos Sistemas de Farmacovigilância 70
5. Conclusões 74
6. Referências Bibliográficas 75

1. Introdução

1.1. O Ciclo de Vida de um Medicamento

O ciclo de vida de um medicamento é composto por diversas etapas fundamentais para a caracterização da sua qualidade, eficácia e segurança. Esse ciclo possui duas fases: pré-comercialização e pós-comercialização, que são divididas pela Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento, conforme ilustrado na figura que se segue.[1]

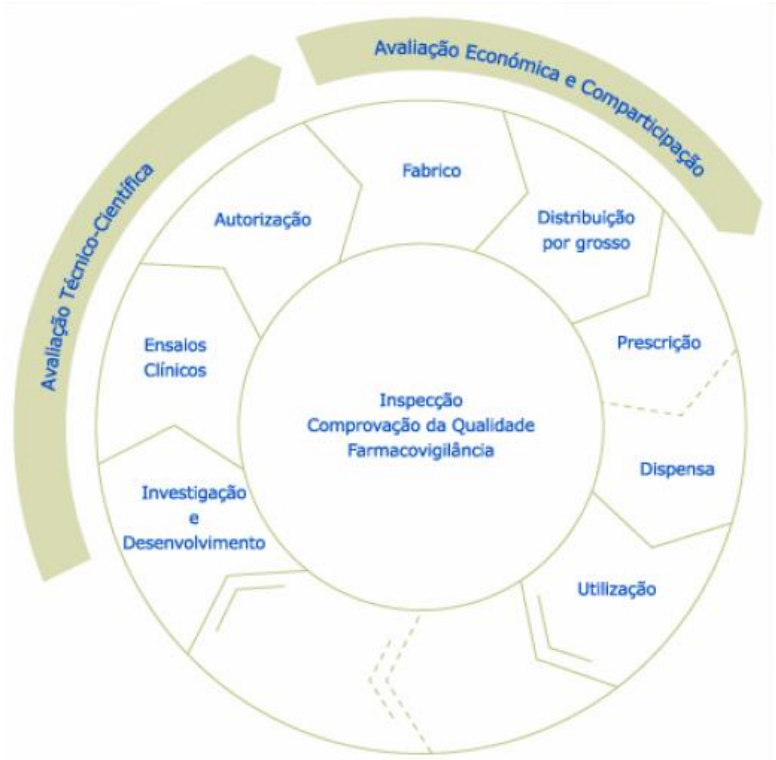


Figura 1: Ciclo de vida do medicamento de uso humano (Fonte: adaptado do sítio eletrónico do INFARMED [2])

Durante a fase pré-comercialização fazem-se estudos de investigação e desenvolvimento de novas moléculas. A etapa de investigação e desenvolvimento envolve um programa pré-clínico no qual o medicamento é estudado em animais e visa definir o seu perfil farmacológico, farmacocinético e toxicológico, seguindo-se o desenvolvimento clínico através de ensaios clínicos, onde são reunidos os dados que comprovam a eficácia e segurança do fármaco, culminando no pedido de AIM.[1]

Quando um medicamento chega ao mercado, terá decorrido cerca de 12 a 13 anos desde a primeira síntese da nova substância ativa (Figura 2). É importante ressaltar que, apenas uma ou duas em cada 10.000 moléculas sintetizadas em laboratórios passam com êxito por todos os estágios de desenvolvimento e chegam a ser comercializadas efetivamente.

O custo de pesquisa e desenvolvimento de uma nova molécula foi estimado em 1.926 milhões de euros em 2016.[3]

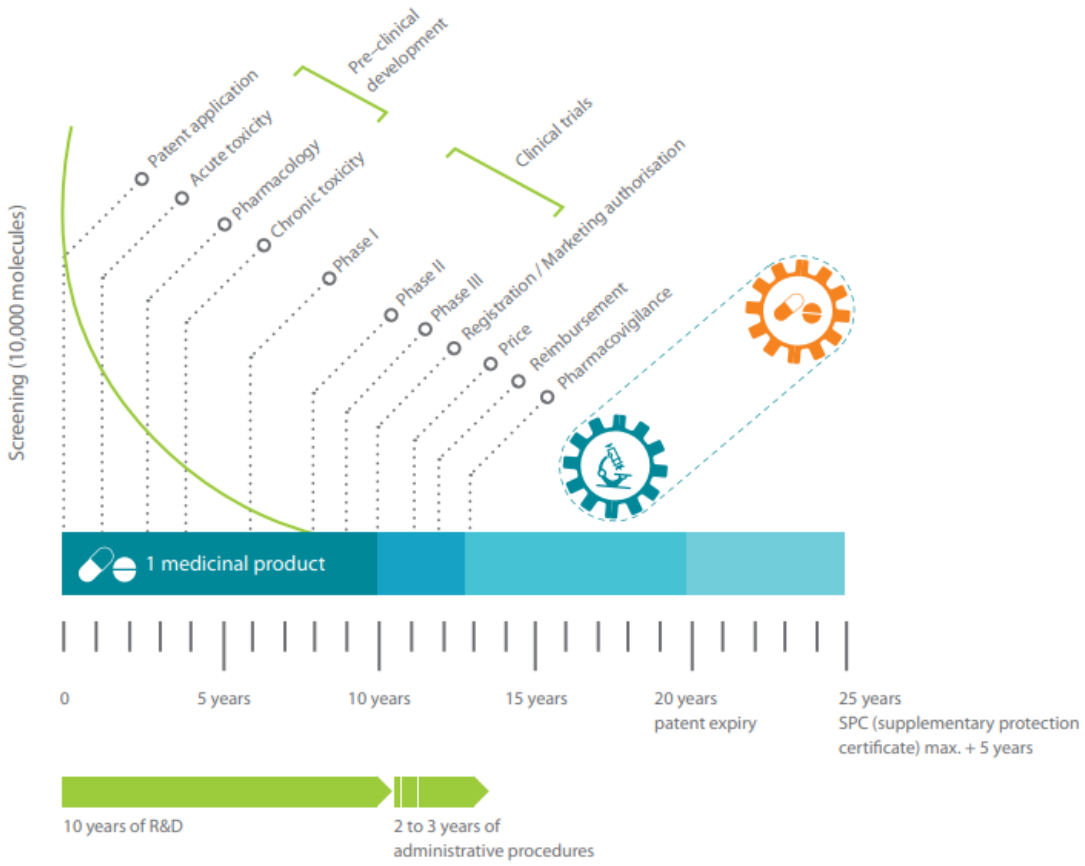


Figura 2: Ciclo do medicamento – da descoberta ao acesso ao doente (Fonte: adaptado do sítio eletrónico da EFPIA [3])

Os ensaios clínicos são frequentemente divididos em quatro fases temporais (Fase I–IV). Entretanto, a fase de desenvolvimento fornece uma base inadequada para a classificação de ensaios clínicos já que um tipo de ensaio pode ocorrer em várias fases. Além disso, as fases temporais não implicam uma ordem fixa de estudos, pois para alguns medicamentos, a sequência típica não será apropriada ou necessária. As fases encontram-se descritas a seguir:[4]

- ✓ **Fase I (tipo de estudo mais típico: Farmacologia Humana):** os ensaios nessa fase envolvem uma população reduzida de indivíduos saudáveis. Os objetivos principais são a avaliação da segurança e da tolerabilidade inicial do medicamento experimental (determina-se a tolerabilidade da faixa de dose esperada para estudos clínicos posteriores e a natureza das reações adversas que podem ser esperadas), assim como, o estabelecimento do perfil farmacocinético e farmacodinâmico.

- ✓ **Fase II (tipo de estudo mais típico: Exploratório Terapêutico):** os ensaios na fase II abrangem um número superior de voluntários doentes e são geralmente randomizados e em dupla ocultação para avaliar a eficácia do medicamento e sua segurança para uma indicação terapêutica específica. Os estudos são normalmente conduzidos em um grupo de pacientes que são selecionados através de critérios rigorosos, conduzindo a uma população relativamente homogénea sujeita a uma monitorização cuidada. Um objetivo importante para esta fase é determinar a(s) dose(s) e o regime terapêutico mais adequado. Como objetivos adicionais, os ensaios realizados na fase II pretendem avaliar potenciais desfechos do estudo, regimes terapêuticos (incluindo medicamentos concomitantes) e populações-alvo (por exemplo, doença leve versus doença grave) para estudos adicionais na Fase II ou III.
- ✓ **Fase III (tipo de estudo mais típico: Confirmatório Terapêutico):** são ensaios maiores, que envolvem maior número de voluntários doentes. Os estudos da Fase III são projetados para confirmar a evidência preliminar acumulada na Fase II de que um medicamento é seguro e eficaz para uso na indicação pretendida e na população recetora. Através da comparação do medicamento experimental com o tratamento *standard* e/ou com o placebo, realiza-se uma avaliação do risco-benefício, estabelece-se o valor terapêutico do medicamento experimental e caracterizam-se as reações adversas mais frequentes. Esses estudos têm como objetivo fornecer uma base adequada para a aprovação de comercialização.
- ✓ **Fase IV:** essa fase do estudo é efetuada após a comercialização do medicamento e incide, sobretudo, na recolha de informação adicional sobre o comportamento do medicamento quando utilizado em larga escala, na prática clínica normal (dados de efetividade). Através destes ensaios, os investigadores recolhem informação adicional acerca dos riscos em longo prazo, benefícios e otimização do seu uso. É na fase IV, pós-comercialização, que a Farmacovigilância tem a sua maior atuação, monitorizando o uso dos medicamentos, de forma a garantir seu uso seguro, efetivo e racional pela população.

1.2. Limitações dos Ensaios Clínicos e a Farmacovigilância

Os estudos pré-clínicos e clínicos, realizados durante o desenvolvimento de novos medicamentos, possuem limitações, especialmente no que se refere ao conhecimento sobre o perfil de segurança do produto, devido às condições de delineamento em que os ensaios são realizados, nomeadamente quanto à sua validade externa, por via de amostra com critérios de inclusão restritos, dimensões reduzidas e tempo de exposição ao fármaco que habitualmente não permite detetar efeitos de longa duração. Assim, as informações

disponíveis sobre o medicamento, quando a AIM é aprovada, são limitadas, pois as reações adversas mais frequentes são conhecidas, mas as raras, tardias ou crônicas não são.[5]

Portanto, a Farmacovigilância pós-comercialização é fundamental para identificar de forma efetiva e oportuna possíveis problemas relacionados ao uso de medicamentos, a fim de prevenir ou minimizar riscos evitáveis para a saúde.[6]

1.3. Evolução da Farmacovigilância

Os medicamentos não são totalmente isentos de riscos e nem todos esses riscos são conhecidos antes de um medicamento ser comercializado. Alguns episódios ocorreram ao longo dos anos, destacando a gravidade potencial de reações adversas (RAM) e a necessidade de acompanhamento contínuo e vigilância dos medicamentos.[7]

A fase inicial da Farmacovigilância pode ser considerada a partir do desastre causado pela utilização do clorofórmio como anestésico. O clorofórmio foi amplamente utilizado após a rainha Vitória do Reino Unido ter sido anestesiada com essa substância para o nascimento de seu oitavo filho em 1853. O uso do clorofórmio popularizou-se e até mesmo superou a utilização do éter, principalmente em Reino Unido e em França. Alguns anos mais tarde, suspeitou-se que o clorofórmio pudesse estar associado a acidentes fatais sob a forma de síncope. Motivada por uma preocupação crescente do público em geral e dos médicos, a revista *The Lancet* criou uma comissão incitando os médicos do Reino Unido e suas colônias a notificar quaisquer mortes relacionadas à anestesia geral, permitindo a compilação de dados e publicando os seus resultados em 1893. Esse acidente foi o primeiro apelo conhecido à notificação espontânea, que visou a recolha de dados para a estimativa de incidências.[8,9]

Em 1937, houve um incidente nos EUA que causou 107 mortes devido ao uso de um elixir de sulfanilamida (agente anti-estreptocócico) que continha dietilenoglicol como solvente. Foi estabelecida uma causalidade entre o solvente e as mortes por insuficiência renal, resultando em uma mudança na legislação. Em 1938, ocorre então a publicação da primeira Lei Federal (*Food, Drug and Cosmetic Act*) que obriga a apresentação de dados de segurança para que um medicamento novo fosse introduzido no mercado.[10,11] Com base na sua avaliação, as Autoridades tinham 60 dias para se opor a esta comercialização. No entanto, o medicamento estava aprovado uma vez ultrapassado esse período. Essa fase seria o início da era pré-clínica.[8]

Em 1954, ocorreu um desastre na França com o “Stalinon”, um composto orgânico utilizado no tratamento de furúnculos. Esse medicamento disponibilizava sais de estanho, na forma de pérola, e originou 102 casos de morte, a maior parte dos quais por encefalopatia resultante da neurotoxicidade do produto. A seguir, em 1955, a administração do antibiótico Lipocina, com um defeito de fabrico, causou 5 casos de intoxicação grave em crianças, duas

das quais resultaram em morte no Fundão (Portugal). Logo após, foi estabelecido o Decreto nº 41448 de 1957, que estabeleceu a necessidade legal e regulamentar da implementação de sistemas de alerta e vigilância da utilização de novas especialidades farmacêuticas em Portugal.[9]

Em 1938, Douthwaite supôs que o ácido acetilsalicílico poderia causar melena, mas o estudo da toxicidade gastrointestinal do medicamento apresentou resultados diferentes. Porém, em 1955, foi comprovada a sua toxicidade gastrointestinal e que o mesmo pode causar hemorragias gástricas.[10]

No entanto, o marco histórico da Farmacovigilância no mundo foi a tragédia da Talidomida em 1961 que tornou evidente a importância das reações adversas a medicamentos como um problema de Saúde Pública. Inicialmente, no final dos anos 1950, a talidomida foi lançada e comercializada como sedativo e hipnótico por uma empresa farmacêutica alemã. Em seguida, passou a ser utilizada para os enjoos matinais em mulheres grávidas, como uso *off-label*.[11] A administração daquele medicamento a grávidas provocou milhares de casos de focomelia em crianças expostas ao fármaco, durante o período gestacional. Na Europa, ocorreram cerca de 4000 casos de malformações congénitas. Entretanto, não foi observada essa tragédia nos EUA, pois a talidomida não recebeu a aprovação federal da *Food and Drug Administration* (FDA) e não foi comercializada, devido às dúvidas sobre seu perfil de toxicidade e a oposição da inspetora Frances Kelsey da FDA.[10,11,12] Em 1962, os EUA aprovam uma alteração à legislação (“emendas Kefauver-Harris”), exigindo a realização de uma extensa avaliação farmacológica não clínica e toxicológica antes da comercialização de um medicamento, bem como a demonstração da segurança e eficácia através de ensaios clínicos em seres humanos.[8,9]

Após a tragédia causada pela talidomida, houve uma preocupação global em relação à segurança dos medicamentos. A 16ª Assembleia Mundial da Saúde (1963) reafirmou a necessidade de ações imediatas, que disseminassem, rapidamente, informações sobre RAM a medicamentos. Em 1968, foi estabelecido o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (PIMM) pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esse programa foi constituído inicialmente por dez membros: Austrália, Canadá, EUA, Irlanda, Reino Unido, Holanda, República Federal da Alemanha, Suécia, Checoslováquia e Nova Zelândia. Esse projeto tinha o objetivo de desenvolver um sistema a nível mundial, de forma a viabilizar a disseminação rápida de informações sobre reações adversas a medicamentos, principalmente as reações adversas relacionadas a medicamentos novos ou pouco estudados. O PIMM é coordenado, desde 1978, pelo centro internacional de monitorização (*Uppsala Monitoring Centre* – UMC) localizado em Uppsala, na Suécia, que mantém o banco de dados internacional de RAM (VigiBase) e presta serviço aos centros nacionais de Farmacovigilância associados ao programa da OMS. Atualmente, o PIMM conta com 142

países.[10,12,13,14] É importante destacar que o VigiBase constitui, desde 1968, uma importante fonte de informação para as autoridades reguladoras nacionais no subsídio de ações de monitorização da segurança de medicamentos e de prevenção de outras possíveis tragédias.[15,16]

Assim, cada país membro do PIMM desenvolveu o seu próprio sistema para recolha e avaliação de casos individuais de RAM a nível nacional, dando origem à prática da Farmacovigilância. Em 1964, o Reino Unido implementou um sistema de notificação espontânea de RAM através do preenchimento de um formulário amarelo ("*Yellow Card*"). Para além do Reino Unido, outros sistemas de notificação espontânea foram criados, como é o caso do Formulário 1639 da FDA que surgiu em 1969 nos EUA.[9,17]

Em suma, as décadas de 60 e 70 do passado século XX constituem um período crucial para o desenvolvimento metodológico e conceptual no âmbito da epidemiologia das reações adversas a medicamentos e da sua vigilância.[18] Em 1966, surgiu a primeira definição de Farmacovigilância, sendo definida pela Organização Mundial de Saúde como "a notificação, o registo e a avaliação sistemática das reações adversas aos medicamentos dispensados com ou sem prescrição". Mais tarde, em 1972, a definição é ampliada, passando a ser definida como "toda a atividade tendente a obter indicações sistemáticas sobre os laços de causalidade provável entre medicamentos e reações adversas numa população". Inicialmente, tinha-se um conceito expectante e passivo de recolha das notificações voluntárias. Mais tarde, o conceito foi associado a vertente dinâmica (inclusive através do recurso a estudos específicos, como ensaios clínicos, estudos de coorte, de caso controlo, entre outros) e decisória para a evolução da Farmacoepidemiologia.[9,19] Atualmente, a OMS define Farmacovigilância como "a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com os medicamentos".[20]

1.4. Farmacovigilância e a Notificação Espontânea de RAM

A notificação espontânea de RAM é primordial para a recolha de informações de segurança na fase de pós-comercialização do medicamento. A sua função principal é permitir a deteção precoce de sinais de reações adversas inesperadas, raras ou graves. Além disso, o processo de notificação também permite: a identificação do aumento na frequência das RAM conhecidas, a identificação de fatores de risco, a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado e a disseminação de informações necessárias ao aprimoramento da prescrição e regulação dos medicamentos, promovendo o uso racional e seguro destes produtos. [16]

1.5. A Necessidade de Harmonização dos Requisitos Regulamentares

Nas décadas de 1960 e 1970, muitos países tiveram um rápido aumento nas leis, regulamentos e diretrizes para relatar e avaliar os dados sobre segurança, qualidade e eficácia de novos medicamentos. Nessa época, a indústria também estava se internacionalizando e buscando novos mercados globais. No entanto, a divergência nos requisitos técnicos de um país para outro era tal que a indústria achou necessário duplicar muitos procedimentos de testes demorados e caros, a fim de comercializar novos produtos internacionalmente. A necessidade urgente de racionalizar e harmonizar a regulamentação foram impulsionados por preocupações como, o aumento dos custos dos cuidados de saúde, o custo de pesquisa e desenvolvimento e a necessidade de atender à expectativa do público de que deveria haver um mínimo de atraso na disponibilização de novos tratamentos seguros e eficazes para pacientes necessitados.[21] De salientar que a globalização da indústria farmacêutica exigiu um nível mais eficiente de Farmacovigilância com práticas harmonizadas em todo o mundo, permitindo um conhecimento aprimorado da relação benefício-risco do medicamento, comunicação de riscos, uso mais seguro de medicamentos e proteção da saúde pública.[22]

A harmonização dos requisitos regulamentares foi iniciada pela Europa, na década de 1980, quando a Comissão Europeia (CE) avançou em direção ao desenvolvimento de um mercado único para produtos farmacêuticos. O sucesso alcançado na Europa demonstrou que a harmonização era viável. Ao mesmo tempo, ocorreram discussões sobre as possibilidades de harmonização entre a Europa, o Japão e os EUA. Foi na Conferência das Autoridades Reguladoras de Medicamentos da OMS em 1989, em Paris, que planos específicos de ação começaram a se materializar. Logo em seguida, as autoridades abordaram a Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas (IFPMA) para discutir uma iniciativa conjunta regulamentar da indústria sobre harmonização internacional.[21]

O Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (do inglês *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* – ICH) foi criado em 1990 e sua missão é alcançar uma maior harmonização em todo o mundo para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registados da maneira mais eficiente possível.[23]

Dessa forma, o ICH reúne as autoridades competentes e a indústria farmacêutica para discutir os aspetos científicos e técnicos dos produtos farmacêuticos e desenvolver normas de orientação. Atualmente, o ICH possui 17 membros e 32 observadores, conforme indicado no Quadro 1.[23,24]

Quadro 1: Membros e Observadores do ICH

Membros	Observadores
Membros Reguladores Fundadores	**Observadores Permanentes**
CE, Europa	IFPMA
FDA, EUA	OMS
MHLW / PMDA, Japão	
	Autoridades Legislativas ou Administrativas
Membros Fundadores da indústria	ANMAT, Argentina
EFPIA	CDSCO, India
JPMA	CECMED, Cuba
PhRMA	COFEPRIS, México
	CPED, Israel
Membros Reguladores Permanentes	INVIMA, Colômbia
Health Canada, Canadá	JFDA, Jordânia
Swissmedic, Suíça	MMDA, Moldávia
	MOPH, Líbano
Membros Reguladores	National Center, Cazaquistão
ANVISA, Brasil	NPRA, Malásia
HSA, Singapura	NRA, Irã
MFDS, República da Coréia	Roszdravnadzor, Rússia
NMPA, China	SAHPRA, África do Sul
TITCK, Turquia	SCDMTE, Armênia
TFDA, Taipé Chinês	SFDA, Arábia Saudita
	TGA, Austrália
Membros Indústria	
BIO	**Regional Harmonization Initiatives (RHIs)**
Global Self-Care Federation	APEC
IGBA	ASEAN
	EAC
	GHC
	PANDRH
	SADC
	Organização Internacional da Indústria Farmacêutica
	APIC
	Organização Internacional regulamentada ou afetada pela(s) Diretriz(es) ICH
	Bill & Melinda Gates Foundation
	CIOMS
	EDQM
	IPEC
	PIC/S
	USP

Fonte: adaptado do sítio eletrónico do ICH [24]

Os Guias do ICH são divididos em quatro categorias: Guias de Qualidade, Guias de Segurança, Guias de Eficácia e Guias Multidisciplinares. Os assuntos específicos da Farmacovigilância estão descritos na categoria de Eficácia (E2A a E2F).[25]

O ICH desenvolveu, no final da década de 1990, o Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* – MedDRA), com o objetivo de padronizar as diferentes terminologias médicas, facilitando assim, a partilha de informações

sobre os medicamentos a nível internacional. O MedDRA foi baseado em uma terminologia pertencente à Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido (anteriormente denominada Agência de Controle de Medicamentos) e foi desenvolvido pelos membros do ICH, incluindo a OMS.[26]

Dessa forma, o MedDRA é uma terminologia médica padronizada, rica e altamente específica, que é utilizada para registo, documentação e monitorização da segurança de um medicamento ao longo de todas as fases do seu ciclo de vida (ou seja, desde os ensaios clínicos até a vigilância pós-comercialização). Os produtos abrangidos pelo âmbito do MedDRA incluem medicamentos, biológicos, vacinas e produtos combinados de medicamentos e dispositivos. Hoje, a sua grande utilização por Autoridades Reguladoras, titulares de AIM, organizações de investigação clínica e profissionais de saúde tem permitido uma maior especificidade e confiabilidade, permitindo assim, uma melhor proteção da saúde do paciente a nível global.[27]

Além da tradução original em inglês e japonês, o dicionário MedDRA está disponível atualmente, em diversos idiomas: chinês, tcheco, holandês, francês, alemão, húngaro, italiano, coreano, português, português do Brasil, russo e espanhol. Cada termo MedDRA é associado a um código numérico de 8 dígitos que permanece o mesmo, independentemente do idioma. Portanto, os usuários podem compreender as informações geradas e outro idioma através dos códigos numéricos idênticos.[27]

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Caracterizar e acompanhar os Sistemas de Farmacovigilância da União Europeia, Portugal, Brasil, EUA, Colômbia e China, verificando quais são os elementos de uma política de vigilância pós-comercialização de medicamentos eficazes. Foram escolhidas diferentes regiões levando-se em consideração a globalização da indústria farmacêutica e a necessidade de práticas harmonizadas de Farmacovigilância em todo o mundo. As regiões escolhidas neste estudo possuem grande relevância na fabricação e exportação de medicamentos e, consequentemente, no contexto mundial. Deve-se ressaltar também que os locais em estudo são membros efetivos do PIMM e reconhecidos de forma internacional pela OMS.

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Descrever os sistemas de Farmacovigilância da União Europeia, Portugal, Brasil, EUA, Colômbia e China, o quadro de competência e a ação de cada Agência Reguladora/ Órgão responsável pela Farmacovigilância;
- ✓ Caracterizar e comparar o processo de recolha, registo e análise das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos nas regiões citadas acima, visto que é um método considerado bastante eficiente em termos de geração de sinais e comum a todos;
- ✓ Comparar a organização e a legislação dos sistemas de Farmacovigilância e os requisitos das Autoridades de Saúde com as recomendações feitas pela OMS.

3. Materiais e Métodos

A presente investigação foi sustentada através de uma revisão bibliográfica exploratória e descritiva. Primeiramente, foi realizada uma descrição detalhada do sistema de Farmacovigilância de cada região em estudo, do quadro de competência e ação de cada Agência Reguladora/Órgão responsável pela Farmacovigilância e da legislação. Logo após, foi realizada uma comparação direta da organização dos sistemas e da legislação de Farmacovigilância destas regiões, assim como, uma comparação dos requisitos das Autoridades de Saúde com as recomendações feitas pela OMS.

As variáveis do estudo analisadas estão relacionadas com as notificações espontâneas de Reações Adversas a Medicamentos, visto que é um método considerado bastante eficiente em termos de geração de sinais e comum a todos os países em estudo. Nesse estudo, foram utilizados indicadores estruturais e indicadores de programas de saúde pública presentes no Manual para Avaliação dos Sistemas de Farmacovigilância da OMS.

Para atender o objetivo do estudo, as produções científicas referentes ao tema foram pesquisadas nas bases de dados eletrônicas: PubMed, BVS/LILACS, SciELO e Periódicos CAPES. Foram realizadas, também, buscas no sítio eletrónico da ANVISA e das principais Agências Reguladoras da América do Norte, América Latina, Europa e Ásia, assim como, no sítio eletrónico da OMS e do ICH.

As palavras-chave utilizadas foram “farmacovigilância”, “reação adversa”, “segurança de medicamentos”, “agência reguladora” e “notificação espontânea”. O levantamento nas bases de dados foi conduzido utilizando-se frases construídas a partir da combinação do conjunto de palavras-chave (unitermos) com operadores booleanos AND e OR, para relacionar, unir ou excluir os termos da pesquisa. Foram utilizadas, ainda, aspas (“ “) para a integração de termos compostos.

A seleção dos artigos científicos estabeleceu os seguintes critérios de inclusão: apresentar como objeto as políticas e programas de Farmacovigilância de medicamentos adotadas pelas Agências Reguladoras da União Europeia, Portugal, Brasil, EUA, Colômbia e China, e terem sido publicados entre os anos 2000 e 2021.

No sítio eletrónico das Agências Reguladoras dos países que fazem parte do escopo deste trabalho, foram pesquisados guias e legislações relacionadas à vigilância pós-comercialização de medicamentos.

Foram considerados como critérios de exclusão: artigos publicados antes de 2000 e artigos que não se refiram à vigilância pós-comercialização de medicamentos.

4. Resultados e Discussão

4.1. Revisão Bibliográfica

4.1.1. União Europeia

4.1.1.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos

Na Europa, o desastre da Talidomida estimulou o desenvolvimento da legislação farmacêutica europeia, com a Diretiva 65/65/CEE, de 26 de janeiro de 1965. Essa Diretiva da União Europeia foi a primeira legislação na área farmacêutica e estabeleceu o primeiro conjunto de normas relativas aos medicamentos, especialmente no que se refere à segurança dos mesmos.[11] Na década de 70, foi publicada a Diretiva nº 75/319/CEE, de 20 de maio de 1975, “com o objetivo de facilitar a adoção de uma atitude comum por parte dos Estados-Membros…” e foi criado um Comité de Especialidades Farmacêuticas, chamado CPMP – *Committee for Proprietary Medicinal Products*, composto por representantes dos Estados-Membros e da Comissão Europeia (o CHMP substituiu o antigo CPMP em maio de 2004). Nessa mesma época, foi acrescentado o princípio da troca de informações entre os Estados-Membros na Diretiva 65/65/CEE, conforme o artigo 30º do Capítulo VI (“Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que as autoridades competentes interessadas transmitam entre si as informações apropriadas para garantir o respeito pelas exigências fixadas para a autorização referida no artigo 16º ou para a autorização de colocação no mercado”) e o artigo 33º do mesmo Capítulo (“Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que as decisões de autorização de colocação no mercado, de recusa ou de revogação de autorização de colocação no mercado, de proibição de

fornecimento, de retirada do mercado e os seus motivos sejam imediatamente levados ao conhecimento do Comité").[19]

A Diretiva do Conselho da Europa nº 93/39/CEE alterou a Diretiva nº 75/319/CEE, ao introduzir-lhe um Capítulo Va com 9 sub-artigos no seu artigo 29º, onde pela primeira vez oficialmente, se estabelecem normas sobre a Farmacovigilância e ratificam as definições de "reações adversas", "reações adversas graves", "reações adversas inesperadas" e "reações adversas graves e inesperadas". Logo após, em 22 de junho de 1993, foi publicado o Regulamento do Conselho nº 2309/93, que estabelece os procedimentos para a autorização e a vigilância dos medicamentos para uso humano e para uso veterinário, referindo-se expressamente à regulamentação e "controlo das reações adversas dos medicamentos (Farmacovigilância)". Além disso, o Regulamento nº 2309/93 institucionaliza a EMEA – *European Medicines Evaluation Agency* (a Agência Europeia do Medicamento passou a se chamar EMA a partir de 2004).[19]

A Farmacovigilância europeia começou realmente no dia 1 de janeiro de 1995, com o início das atividades da EMEA em Londres. A partir desse momento que realmente se procuram recolher e regular todas as informações provenientes dos Estados-Membros, da OMS e dos titulares de AIM, acerca das reações adversas registadas, e se trocam tais informações com os diversos Estados-Membros e a OMS. Essa atividade era de responsabilidade do CPMP que, para a área de Farmacovigilância, criou o Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (*European Pharmacovigilance Working Party* – EPWP).[19]

Em 6 de novembro de 2001, foi criada a Diretiva nº 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano e, que no seu Título IX definiu as obrigações legais da Farmacovigilância. Foi também criada a regulamentação destas obrigações legais através do Regulamento nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, que tem por objetivo estabelecer procedimentos comunitários de autorização, fiscalização e Farmacovigilância no que respeita aos medicamentos para uso humano e veterinário. A Diretiva nº 2001/83/CE adapta os sistemas nacionais de Farmacovigilância às exigências do progresso científico e técnico e favorece a utilização de redes eletrónicas para a transmissão de dados, facilitando a partilha de informações entre as autoridades nacionais competentes. Dessa forma, esta legislação fez com que fosse criada a base de dados EudraVigilance pela Comunidade Europeia em 2001, um sistema para gerir e processar a informação recebida, permitindo avaliar as reações adversas que possam ter ocorrido durante o desenvolvimento do medicamento assim como, após a comercialização dos medicamentos.[18,19]

Uma grande mudança na Farmacovigilância europeia foi observada com a Diretiva nº 2010/84/UE e o Regulamento (UE) nº 1235/2010 publicados em dezembro de 2010, mas implementados apenas em 21 de julho de 2012 e 2 de julho de 2012, respetivamente. A

legislação foi acompanhada pelo Regulamento de Execução (UE) nº 520/2012 da Comissão, de 19 de junho de 2012, um ato juridicamente vinculativo que prevê detalhes sobre os aspetos operacionais. As alterações ao sistema de Farmacovigilância foram tão grandes e com tantos constrangimentos financeiros e de recursos que foi necessária uma implementação de forma gradual. Por isso, foram estabelecidos critérios de prioridade para a implementação da nova legislação: as atividades que contribuem para a proteção da saúde pública receberam a maior prioridade, seguidas das atividades para aumentar a transparência e melhorar a comunicação e, por último, das atividades para simplificação de procedimentos.[18]

Dessa forma, no ano de 2012, entrou em vigor uma nova legislação europeia que visa essencialmente reforçar o papel da Farmacovigilância durante o ciclo de vida do medicamento, deixando uma postura reativa, baseada na notificação espontânea e na sua capacidade de deteção e avaliação de sinais e na tomada de ação baseada na reavaliação do benefício-risco do medicamento e passando a assegurar uma atitude proativa que identifica as áreas importantes de incerteza relativas ao risco do medicamento e aciona as medidas necessárias para a minimização desses eventuais riscos.[19,28]

Com a nova legislação, o termo “reação adversa” foi alterado para garantir que abrangesse os efeitos nocivos e não intencionais resultantes da utilização do produto dentro ou fora dos termos da AIM. Assim, passaram a estar incluídos os casos de erros de medicação, utilização *off-label*, de abuso, de uso indevido, de overdose e de exposição ocupacional. Portanto, a nova definição de reação adversa passou a ser “uma resposta a um medicamento que é nociva e não intencional”, salientando que resposta neste contexto significa que uma relação causal entre um medicamento e um evento adverso é pelo menos uma possibilidade razoável.[29] Além da modificação da definição de reações adversas a medicamentos, as principais alterações na legislação foram: maior envolvimento dos doentes e profissionais de saúde nas atividades de Farmacovigilância, aumento da transparência e informações acessíveis a todos, planos de gestão de risco necessários para todos os novos pedidos de AIM e proporcionais aos riscos, os estudos de segurança e eficácia pós-autorização (PASS – *Post-Authorisation Safety Studies* e PAES – *Post-Authorisation Efficacy Studies*), a criação de uma lista de todos os medicamentos para uso humano autorizados na União, obrigatoriedade de elaboração dos Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) e criação do PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*).[10]

Os principais objetivos apresentados com a nova legislação são: aumentar a eficiência e proatividade do sistema europeu, desenvolver atividades de Farmacovigilância baseadas no risco evidenciado e proporcionais ao mesmo, reduzir a duplicação de esforços e simplificar procedimentos, clarificar as responsabilidades dos vários intervenientes no sistema, garantir a decisão rápida e a ação harmonizada a nível europeu, aumentar a transparência do sistema europeu de Farmacovigilância, melhorar a informação sobre medicamentos que é

disponibilizada aos parceiros, aumentar a participação dos profissionais de saúde e envolver os doentes no sistema. Para o aumento da transparência do sistema, cada Estado-Membro deve criar e gerir um portal nacional sobre medicamentos, conectado ao portal europeu. Os Estados-Membros devem publicar para cada medicamento, pelo menos as seguintes informações: o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI), o resumo do Plano de Gestão de Riscos (PGR), a referência caso pertença à lista de medicamentos em monitorização adicional, os relatórios de avaliação e respetivos resumos e informação para profissionais de saúde e doentes sobre como notificar reações adversas a medicamentos.[19]

No entanto, a legislação de Farmacovigilância foi atualizada novamente com a publicação da Diretiva nº 2012/26/UE e do Regulamento (UE) nº 1027/2012 em 25 de outubro de 2012. Essa nova alteração teve o objetivo de fortalecer a proteção da saúde pública, permitindo a pronta notificação e avaliação dos problemas de segurança relacionados aos medicamentos, assim como a possibilidade de tomar medidas imediatas, antes mesmo de ser tomada uma decisão a nível da União. Os outros objetivos dessa nova alteração são: melhorar a transparência no âmbito da vigilância de medicamentos autorizados e obrigar o titular da AIM a informar a EMA das razões para retirada ou interrupção da colocação de um medicamento no mercado, assim como qualquer situação relacionada com os riscos ou os benefícios de um medicamento autorizado na Europa.[30,31]

Logo, os requisitos legais relacionados com o sistema de Farmacovigilância para medicamentos humanos na União Europeia são estabelecidos no Regulamento (CE) nº 726/2004 e na Diretiva 2001/83/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, alterado em 2010 pelo Regulamento (UE) nº 1235/2010 e Diretiva 2010/84/UE, respetivamente e, alterado novamente em 2012 pelo Regulamento (UE) nº 1027/2012 e Diretiva 2012/26/UE, respetivamente, bem como no Regulamento de Execução (UE) nº 520/2012 da Comissão. Percebe-se que o Capítulo 3 do Regulamento (CE) nº 726/2004, o Título IX da Diretiva 2001/83/CE, nas suas redações atuais, e o Regulamento de Execução contêm a maioria das disposições de Farmacovigilância da legislação, encontrando-se as restantes medidas, também relevantes para a Farmacovigilância, noutros capítulos e títulos do presente Regulamento e da Diretiva. A supramencionada legislação de 2010 e 2012, juntamente com o respetivo regulamento de execução, é geralmente denominada “nova legislação de Farmacovigilância”.[19]

É importante destacar que, em 7 de março de 2013, foi publicado o Regulamento (UE) nº 198/2013, de 7 de março de 2013, relativo à seleção de um símbolo de identificação dos medicamentos para uso humano sujeitos a monitorização adicional. Segundo este Regulamento, os medicamentos sujeitos a monitorização adicional são identificados com um triângulo preto invertido no RCM e FI, com a frase explicativa “Esse medicamento está sujeito

a monitorização adicional". Esse símbolo permite que os doentes e os profissionais de saúde identifiquem facilmente os medicamentos sujeitos a monitorização adicional, promovendo desta forma, a notificação de suspeitas de reações adversas associadas a esses fármacos.[32,33]

Os medicamentos sujeitos a monitorização adicional são monitorizados com uma maior atenção pelas autoridades reguladoras. O artigo 23º do Regulamento (CE) nº 726/2004, cita que a EMA, em colaboração com os Estados-Membros, elabora, gere e publica uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Essa lista encontra-se publicada no sítio eletrónico da EMA e é revista mensalmente pelo PRAC. A monitorização adicional é aplicada a todos os medicamentos nos seguintes casos:[33,34]

- ✓ Medicamentos que contêm uma nova substância ativa autorizada na UE após 1 de janeiro de 2011;
- ✓ Medicamentos biológicos autorizados na UE após 1 de janeiro de 2011;
- ✓ Têm uma autorização condicional (quando o titular da AIM é obrigado a fornecer mais informações sobre o medicamento durante a sua comercialização) ou foram autorizados sob circunstâncias excecionais (existem motivos específicos que justificam o não fornecimento de um conjunto relevante de dados pela empresa);
- ✓ Necessitam de estudos de segurança pós-autorização (PASS), por exemplo, devem aportar mais dados sobre a utilização a longo prazo ou sobre uma reação adversa rara observada nos ensaios clínicos;
- ✓ Outros medicamentos também podem ser sujeitos a monitorização adicional por decisão do PRAC.

Existem outras legislações europeias importantes, como o Regulamento Delegado (UE) nº 357/2014 de 3 de fevereiro de 2014, que completa a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) 726/2004 no que diz respeito às situações em que podem ser exigidos estudos de eficácia após autorização e, também, o Regulamento nº 658/2014 de 15 de maio de 2014, relativo às taxas cobradas pela EMA pela realização de atividades de Farmacovigilância relativas aos medicamentos para uso humano.[35,36]

Em 26 de setembro de 2017, ocorreu a primeira Audiência Pública do PRAC sobre medicamentos contendo valproato e sua utilização na gravidez, permitindo à EMA um relacionamento mais próximo com os cidadãos europeus, no que respeita à supervisão de medicamentos.[9]

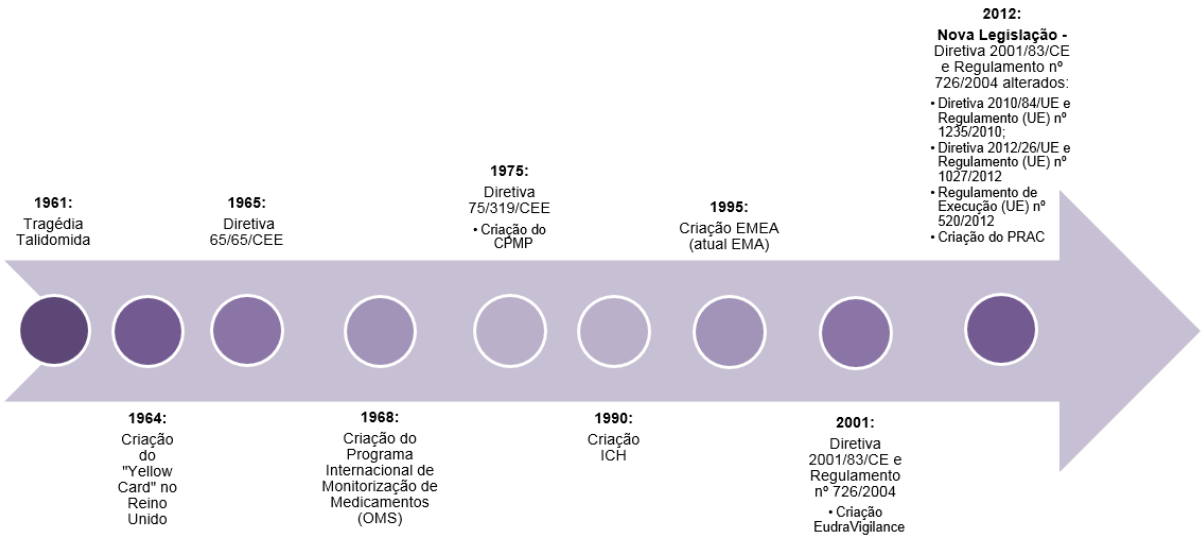


Figura 3: O surgimento da legislação europeia de medicamentos (Fonte: Não aplicável – elaborado pelo autor)

4.1.1.2. Descrição do Sistema Europeu de Farmacovigilância

O sistema de Farmacovigilância da UE é sustentado por uma rede de regulamentação composta pelas Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros, a EMA e a Comissão Europeia além de um quadro jurídico que estabelece funções e responsabilidades, princípios e procedimentos.[28] A EMA é uma agência descentralizada responsável pela avaliação científica, supervisão e monitorização da segurança dos medicamentos na União Europeia e é ela quem coordena o sistema de Farmacovigilância europeu, operando todos os serviços e processos em conformidade com a legislação europeia.[37,38]

A EMA possui sete Comités Científicos que avaliam os medicamentos ao longo do seu ciclo de vida, desde os estágios iniciais de desenvolvimento, passando pela autorização de comercialização até a monitorização da segurança, uma vez que estejam no mercado. Os Comités que existem atualmente são: *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* (CVMP), *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC), *Pediatric Committee* (PDCO), *Committee for Advanced Therapies* (CAT) e *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).[39]

Os recursos científicos e especialistas dedicados ao desempenho das atividades de Farmacovigilância definidas pela legislação europeia incluem, em particular, o PRAC, juntamente com o CHMP e o CMDh. O PRAC é responsável por avaliar todos os aspetos relacionados com as atividades de Farmacovigilância e gestão de risco de medicamentos para uso humano, incluindo a deteção, avaliação, minimização e comunicação do risco de RAM, tendo em consideração o efeito terapêutico do medicamento, a conceção e a avaliação de estudos de segurança pós-autorização e auditorias de Farmacovigilância. O CHMP é

responsável por preparar os pareceres da Agência sobre todas as questões relativas aos medicamentos para uso humano e desempenha um papel fundamental na monitorização da alteração na relação benefício-risco dos medicamentos, fazendo, quando necessário, recomendações à CE relativamente às alterações de AIM de um medicamento ou a sua suspensão/ retirada do mercado. O CMDh é responsável pela análise de quaisquer questões relativas às AIM e às variações dos termos de AIM de medicamentos autorizados através do procedimento descentralizado ou de reconhecimento mútuo.[40]

O PRAC deve fornecer recomendações ao CHMP (no caso de medicamentos autorizados centralmente e no caso de procedimentos de arbitragens), ao CMDh (no caso de medicamentos autorizados nacionalmente), ao secretariado da EMA, ao Conselho de Administração e à Comissão Europeia, conforme aplicável.[41] Vale a pena salientar que é necessária uma interação adequada entre os Comités científicos da EMA e tendo em vista as tarefas específicas do PRAC, reconhece-se que a interação com o CHMP e CMDh é essencial. As recomendações do PRAC devem ser adotadas pelo CHMP e CMDh, entretanto, está prevista a emissão de justificação quando não se verifica.[42]

Assim, o sistema de Farmacovigilância tem como núcleo o PRAC, que é constituído por especialistas em segurança de medicamentos das Autoridades Reguladoras dos Estados-Membros, além de especialistas científicos e representantes de doentes e profissionais de saúde nomeados pela Comissão Europeia. O Quadro 2 abaixo apresenta a constituição do PRAC.[41,42]

Quadro 2: Constituição do PRAC

Constituição do PRAC
Um presidente, eleito pelos membros do PRAC
Um membro e um suplente nomeados por cada um dos Estados-Membros da União Europeia
Um membro e um suplente indicados pela Islândia e pela Noruega
Seis peritos científicos independentes nomeados pela Comissão Europeia
Um membro e um suplente em representação das associações de doentes nomeados pela Comissão Europeia
Um membro e um suplente em representação dos profissionais de saúde nomeados pela Comissão Europeia

Fonte: adaptado do sítio eletrónico da EMA [41]

Cabe ressaltar que, os membros e suplentes do PRAC são nomeados por um período de três anos, podendo ser prorrogado uma vez. Após esse segundo mandato, a nomeação deve ser renovada de acordo com o procedimento de nomeação descrito no artigo 61a do Regulamento nº 726/2004 e pode ser prorrogada mais uma vez.[42]

Com o objetivo de aumentar a transparência, os nomes e as habilitações dos membros e suplentes do PRAC são publicados no sítio eletrónico da EMA na internet, juntamente com a respetiva declaração de interesses atualizada. Além disso, o PRAC publica as agendas e as atas das reuniões plenárias mensalmente assim como as suas avaliações e

recomendações. Esta publicação costuma ser efetuada em simultâneo e em conjunto com as opiniões CHMP e/ou com as posições do CMDh, o que permite garantir uma publicação harmonizada e a atualização constante da informação. As principais atividades do PRAC encontram-se detalhadas no Quadro 3.[42]

Quadro 3: Principais atividades do PRAC

Principais Atividades do PRAC
Atividades comuns a produtos autorizados centralmente e não centralmente
Para procedimentos urgentes da União, procedimentos de arbitragens (artigos 31º e 20º) desencadeados por razões de segurança: o PRAC deve emitir recomendações.
Para avaliação única dos RPS: o PRAC deve emitir recomendações.
Para protocolos PASS: o PRAC deve emitir uma carta de endosso ou objeção.
Para resultados dos estudos PASS: o PRAC deve emitir recomendações.
Para gestão de sinais: o PRAC deve emitir uma recomendação.
Para o estabelecimento e posterior atualização da lista de datas de referência da UE e a periodicidade da apresentação dos RPS (Lista EURD): o PRAC deve ser consultado.
Para a atualização da lista de medicamentos que requerem monitorização adicional: o PRAC deve ser consultado.
Para inspeções de Farmacovigilância: o PRAC deve emitir um parecer.
Atividades específicas para produtos autorizados centralmente
Para Planos/ sistemas de Gestão de Risco: o PRAC deve emitir um parecer.
Para RPS de produtos individuais autorizados centralmente: o PRAC deve emitir uma recomendação.
Para renovações, reavaliações anuais: o PRAC deve emitir um parecer.
Para variações de segurança do tipo II: o PRAC pode emitir um conselho, a pedido do CHMP.
Atividades específicas para produtos não autorizados centralmente
Para avaliação única do RPS: o PRAC deve emitir uma recomendação.
Para Planos/ sistemas de Gestão de Risco, renovações, variações do tipo II de segurança: o PRAC pode emitir um parecer, a pedido de um Estado-Membro.
Para os anúncios e comunicações de segurança dos Estados-Membros: o PRAC deve emitir um parecer, a pedido do Secretariado da EMA, sobre o calendário e o conteúdo da mensagem.
Outras atividades
Para as funcionalidades da base de dados EudraVigilance e do repositório de RPS: o PRAC emite um parecer.
Para a escolha do símbolo preto para monitorização adicional: o PRAC deve emitir um parecer.
Para monitorização de literatura médica (RAM): o PRAC pode emitir um parecer, a pedido do Secretariado da EMA.

Fonte: adaptado do sítio eletrónico da EMA [42]

A Agência Europeia de Medicamentos também é responsável pelo desenvolvimento e manutenção do EudraVigilance, um sistema de análise e gestão de informações sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos autorizados no Espaço Económico Europeu (EEE). É importante citar que essa base de dados eletrónica é única para notificações de suspeitas de RAM observadas tanto na prática clínica quanto em ensaios clínicos. O sistema EudraVigilance é utilizado pelas Autoridades Nacionais dos Estados-Membros, pela EMA,

pelos titulares de AIM e pelos promotores de ensaios clínicos, de forma a monitorizar a segurança dos medicamentos.[37,43]

O sistema facilita o intercâmbio eletrónico de relatórios de casos de segurança (*Individual Case Safety Reports* – ICSRs) entre diferentes bases de dados, a deteção precoce e avaliação de possíveis sinais de segurança e o fornecimento de informações sobre os medicamentos autorizados no EEE.[44] Dessa forma, a base de dados europeia está disponível em um portal de acesso público (www.adrreports.eu) e foi concebida para pesquisar e visualizar dados extraídos do EudraVigilance sobre suspeitas de reações adversas de medicamentos autorizados no EEE. Os usuários podem procurar as informações pelo nome do medicamento, quando este for autorizado centralmente, ou pelo nome da substância ativa.[45]

A composição do sistema EudraVigilance facilita a notificação eletrónica de suspeitas de reações adversas relacionadas com medicamentos e a análise efetiva dos dados. Assim, é possível realizar uma deteção antecipada de possíveis problemas de segurança. A Figura 4 indica os diferentes componentes do sistema que realizam tarefas específicas em todo o processo de notificação.[45]

O “EudraVigilance gateway” suporta todo o processo de transmissão eletrónica de dados (EDI), que é baseado na troca segura de mensagens de segurança entre um remetente e um destinatário. Essas mensagens de segurança contêm relatórios de casos de segurança (ICSRs). Depois de se iniciar o processo, o remetente recebe uma mensagem de confirmação que valida a receção do caso e conclui o processo EDI. O processo “gateway” segue a recomendação ICH M2 Gateway Recommendation for the Electronic Transfer of Regulatory Information (ESTRI-Gateway). Isso garante a proteção das mensagens contra diversos riscos, como por exemplo: acesso não autorizado, divulgação, alteração, destruição e perda. Essa aplicação “EudraVigilance Web” (EVWEB) é a interface para o sistema de gestão do banco de dados EudraVigilance (EDBMS) e permite aos usuários registados criar, enviar e visualizar os ICSRs. O EVWEB também permite que os usuários façam consultas. O sistema de gestão de dados EudraVigilance (EDBMS) inclui o Módulo de pós-autorização EudraVigilance (EVPM), que é destinado à recolha de ICSRs relacionados com todos medicamentos autorizados na UE, o módulo de ensaios clínicos EudraVigilance (EVCTM) dedicado à recolha de ICSRs de suspeitas de reações adversas graves inesperadas. Dessa forma, o EDBMS é a fonte de dados que permite a análise de dados EudraVigilance (EVDAS).[45]

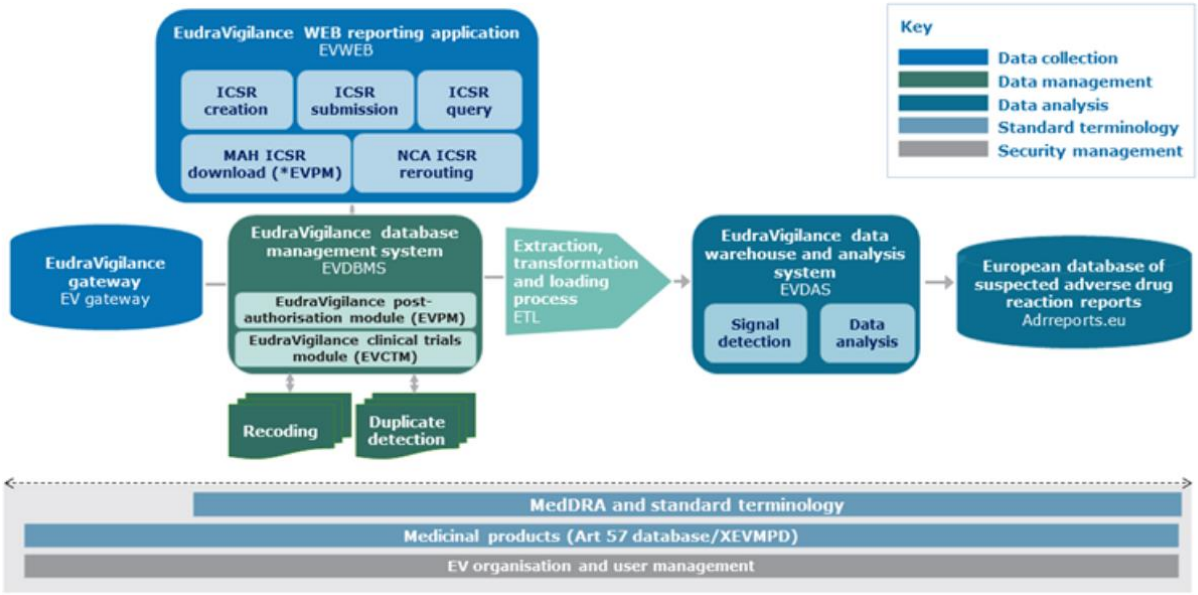


Figura 4: Componentes do sistema EudraVigilance (Fonte: adaptado do sítio eletrónico da EMA [45])

Foi desenvolvido um conjunto de Boas Práticas de Farmacovigilância (*Good Pharmacovigilance Practices* – GVP) para a conduta de Farmacovigilância na UE, por especialistas da EMA e das Autoridades Nacionais Competentes, como orientação para apoiar a implementação e conformidade com os requisitos legais estabelecidos na legislação.[28] Assim, após a aplicação da nova legislação de Farmacovigilância, o Volume 9a do Eudralex, com diretrizes de Farmacovigilância para medicamentos é substituído pelas diretrizes de GVP publicadas pela EMA. No entanto, nos casos em que os módulos GVP ainda não foram desenvolvidos, o Volume 9a continua sendo a referência.[29]

As GVP aplicam-se aos titulares de AIM, à EMA e às Autoridades Reguladoras de medicamentos dos Estados-Membros e abrangem medicamentos autorizados centralmente através da Agência Europeia, bem como medicamentos autorizados a nível nacional. As GVP estão em permanente atualização desde a sua criação e são disponibilizadas no sítio da EMA, na internet. As GVP são divididas em capítulos que se enquadram em duas categorias: os módulos que cobrem os principais processos de Farmacovigilância (módulos I a XVI encontram-se concluídos e os módulos XI, XII, XIII e XIV permanecem nulos, pois seus tópicos planeados foram tratados em outros documentos de orientação) e as considerações específicas de produto ou de população (vacinas, medicamentos biológicos e população pediátrica).[46]

Quadro 4: Capítulos das GVP

GVP
Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems
Module II – Pharmacovigilance system master file
Module III – Pharmacovigilance inspections
Module IV – Pharmacovigilance audits
Module V – Risk Management systems
Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products
Module VI Addendum I – Duplicate management of suspected adverse reaction
Module VII – Periodic safety update report
Module VIII – Post-authorisation safety studies
Module VIII Addendum I – Requirements and recommendations for the submission of information on non-interventional post-authorisation safety studies
Module IX – Signal Management
Module IX Addendum I – Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions
Module X – Additional monitoring
Module XV – Safety communication
Module XVI – Risk minimization measures: selection of tools and effectiveness indicators
Module XVI Addendum I – Educational materials
Product- or population-specific considerations I – Vaccines for prophylaxis against infectious diseases
Product- or population-specific considerations II – Biological medicinal products
Product- or population-specific considerations IV – Paediatric population
Annex I – Definitions
Annex II – Templates
Annex III – Other pharmacovigilance guidance
Annex IV – ICH Guidelines for pharmacovigilance
Annex V – Abbreviations

Fonte: adaptado do sítio eletrónico da EMA [46]

4.1.2. Portugal

4.1.2.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos

No espaço europeu, os serviços Nacionais de Farmacovigilância foram criados em diversos países, como: Holanda (1963), Reino Unido (1964), Dinamarca (1968), Irlanda (1969), Bélgica (1976), Alemanha (1978), Itália (1980), França (1982), Espanha (1984) e Grécia (1985). Ao contrário dos restantes países europeus, até o final da década de 80, não existia em Portugal qualquer atividade organizada relacionada com a Farmacovigilância.[19,47] Em 1984, a Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) foi criada pelo Decreto-Lei nº 103-A/84, que era uma estrutura dedicada à regulação e supervisão do medicamento, sob a tutela do Ministério da Saúde. Este organismo representou a primeira tentativa portuguesa de criar uma agência reguladora do medicamento, à semelhança do que se tinha feito noutros países europeus na década de 1970.[9,48]

Apenas após a entrada de Portugal para a Comunidade Económica Europeia em 1986, foram criadas condições para a criação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância. Em

1991, surgiu a primeira legislação a formalizar as regras respeitantes à Farmacovigilância, através do Decreto-Lei nº 72/91 de 8 de fevereiro (o "Estatuto do Medicamento"), que refere no seu artigo 94º que: "os titulares de AIM, médicos, diretores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde devem comunicar à DGAF as reações adversas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos".[9,49] Mas foi em 1992 que surgiu o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), bem como o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) em Portugal, através do Despacho Normativo nº 107/92 de 27 de junho. O SNF surge inicialmente como um sistema centralizado. Ainda em 1992, foi criada a primeira Ficha para notificação espontânea de RAM, inspirada no "*Yellow Card*" do sistema britânico. A ficha de notificação era em papel amarelo e destinava-se exclusivamente aos médicos. Posteriormente, as fichas de notificação foram estendidas a outros profissionais de saúde: as fichas roxas foram introduzidas em 1995, destinada aos farmacêuticos e, mais tarde, em 1999, apareceram as fichas brancas para a notificação por parte dos enfermeiros. Assim, a ficha apresentava 3 cores diferentes, de acordo com a classe do profissional, tendo sido, em outubro de 2009, reestruturada para um formato único dirigida igualmente a todos os profissionais de saúde.[9,47,50]

Figura 5: Fichas de notificação (Fonte: adaptado do sítio eletrónico do INFARMED [50])

Em 1993, foi criado o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), atualmente designado como Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., através da publicação do Decreto-Lei nº 10/93, de 15 de janeiro, que veio substituir a DGAF e passou a ser responsável pelo Centro Nacional de Farmacovigilância, órgão coordenador do SNF. Nesse mesmo ano, Portugal passou a integrar o PIMM da OMS.[9,13]

Em 1997, foi publicada a primeira edição do Boletim de Farmacovigilância, com distribuição nacional a todos os médicos e farmacêuticos, em formato de papel e com

periodicidade trimestral. A publicação do Boletim mantém-se até a atualidade, mas em suporte digital e com periodicidade mensal.[9]

Em 1999, ocorreu a reorganização do Sistema de Farmacovigilância, com a publicação da Portaria nº 605/99, que instituiu a necessidade da descentralização do Sistema em unidades regionais e criou a figura do Delegado de Farmacovigilância. Os delegados de Farmacovigilância estão definidos nessa Portaria como "profissionais de saúde, pertencentes ou não ao Serviço Nacional de Saúde, a quem compete, no âmbito da estrutura de saúde a que pertençam: divulgar junto dos profissionais de saúde o SNF e promover, junto dos profissionais de saúde da estrutura a que pertençam, o envio, às unidades de Farmacovigilância e ao serviço de Farmacovigilância do INFARMED, das notificações de RAMs por aqueles identificadas".[9,51] Dessa forma, em 2000, foram criadas as primeiras 4 Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): a Unidade de Farmacovigilância do Norte, o Núcleo de Farmacovigilância do Centro, a Unidade de Farmacovigilância do Sul e a Unidade de Farmacovigilância dos Açores. A criação dessas unidades tornou o SNF num sistema descentralizado e mais próximo dos notificadores e das Universidades.[12,50]

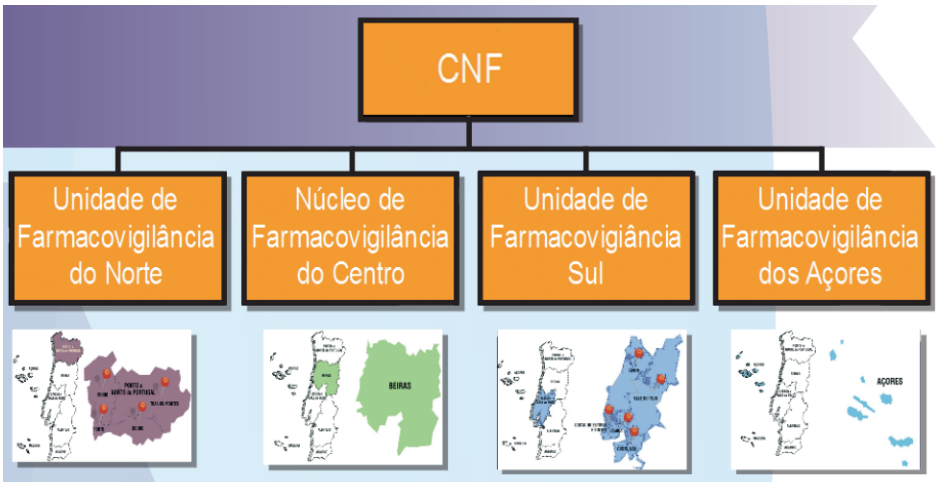


Figura 6: Unidades de Farmacovigilância (Fonte: adaptado do sítio eletrónico do INFARMED [50])

No ano de 2002, foi publicado o Decreto-Lei nº 242/2002, de 05 de novembro, e revogada a Portaria nº 605/99, de forma a regularizar e harmonizar, em Portugal, as normas de acordo com as constantes na Diretiva nº 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Em 2006, foi aprovado o Novo Estatuto do Medicamento, com a publicação do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Este Decreto revogou o Decreto-Lei nº 242/2002, unificando a legislação da área do medicamento de uso humano, de modo a transpor a legislação comunitária e agrupar a legislação sobre esta matéria.[9,12]

Em 2012, entrou em vigor a nova legislação europeia da UE, que alterou substancialmente toda a estrutura e processos de Farmacovigilância e como grande medida,

destaca-se a inclusão dos doentes no sistema de notificação espontânea de RAM. Deste modo, os doentes poderiam comunicar as RAM diretamente ao INFARMED, às Unidades Regionais de Farmacovigilância ou aos titulares de AIM. Para tal, foi criado o Portal RAM, que permitiu a notificação eletrónica e o processamento dos casos de suspeitas de efeitos indesejáveis recebidos de profissionais de saúde e doentes. Os casos do Portal RAM nesta fase tinham de ser enviados para a base de dados SVIG para posterior envio ao EudraVigilance.[9,50] O Quadro 5 a seguir apresenta um resumo das legislações europeias relacionadas com a Farmacovigilância e as suas respetivas transposições para a legislação Nacional.

Quadro 5: Enquadramento legal em relação à Farmacovigilância na UE e Portugal

Diploma	Data	Âmbito	Transposição
Diretiva 2001/83/CE	06 novembro 2001	Estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano	Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto
Regulamento nº 726/2004	31 março 2004	Estabelece procedimentos comunitários de autorização e supervisão de medicamentos de uso humano e veterinário e institui a Agência Europeia do Medicamento	Não aplicável
Regulamento nº 1235/2010	15 dezembro 2010	Altera no que diz respeito à Farmacovigilância de medicamentos para uso humano	Não aplicável
Diretiva 2010/84/UE	15 dezembro 2010	Altera a Diretiva 2001/83/CE no que diz respeito à Farmacovigilância	Decreto-Lei nº 20/2013 de 14 de fevereiro que procede à sétima alteração do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto
Regulamento de Execução nº 520/2012	19 junho 2012	Relativo à realização das atividades de Farmacovigilância previstas no Regulamento (CE) nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho e na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho	Não aplicável
Regulamento nº 1027/2012	25 outubro 2012	Altera o Regulamento 726/2004 no que diz respeito à Farmacovigilância	Não aplicável
Diretiva 2012/26/UE	25 outubro 2012	Altera a Diretiva 2001/83/CE no que diz respeito à Farmacovigilância	Decreto-Lei nº 128/2013 de 5 de setembro que procede à oitava alteração do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto
Regulamento nº 198/2013	07 março 2013	Relativo à seleção de um símbolo de identificação dos medicamentos para uso humano sujeitos a monitorização adicional	Não aplicável
Regulamento Delegado nº 357/2014	03 fevereiro 2014	Completa a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito às situações em que podem ser exigidos estudos de eficácia após autorização	Não aplicável
Regulamento nº 658/2014	15 maio 2014	Relativo às taxas cobradas pela Agência Europeia de Medicamentos pela realização de atividades de Farmacovigilância relacionadas com medicamentos para uso humano	Não aplicável

Fonte: Não aplicável (elaborado pelo autor)

Em 2017, ocorreu uma restruturação do SNF, com a criação de novas Unidades Regionais, aumentando a sua descentralização. O SNF passou a contar com 7 unidades no total: Guimarães, Porto, Beira Interior, Coimbra, Lisboa, Setúbal e Santarém, Algarve e Alentejo. É também valorizada a importância do delegado de Farmacovigilância como facilitador do processo de notificação. Essa restruturação aproximou a Unidade do profissional de saúde, assegurando um processo de notificação mais adequado e abrangente em todo o território nacional. Além disso, a restruturação provocou ainda uma maior ligação a universidade e aos centros de investigação, permitindo o desenvolvimento de massa crítica, fundamental à investigação na área de farmacovigilância e farmacoepidemiologia. Nesse mesmo ano, foi lançado o novo Portal RAM, que substituiu as bases de dados Portal RAM e SVIG, agregando três funcionalidades essenciais: notificação *online* (*front office*), acesso, gestão e processamento em tempo real das notificações (*back office*) e o envio centralizado dos casos para o EudraVigilance. O Novo Portal possui uma ferramenta informática adequada aos novos tempos de comunicação e análise de dados. Além disso, permite acompanhar, com segurança e qualidade, a evolução da base de dados europeia EudraVigilance, com a qual tem de comunicar. O Novo Portal RAM também apresenta várias vantagens que permitem diminuir a subnotificação e favorecem uma notificação mais eficiente por parte dos profissionais de saúde ou dos doentes, como a simplificação no preenchimento dos dados, a rapidez da notificação e a existência de "ajuda" na maioria dos campos. Vale ressaltar que as URF que até então tinham apenas acesso aos casos ocorridos na sua área geográfica, passam a ter acesso à totalidade dos casos de RAM registados na base de dados nacional, tornando mais eficiente a atividade de deteção de sinal. O INFARMED passa também a ter acesso, em tempo real, a qualquer caso submetido, independentemente do local da sua ocorrência.[9,50]

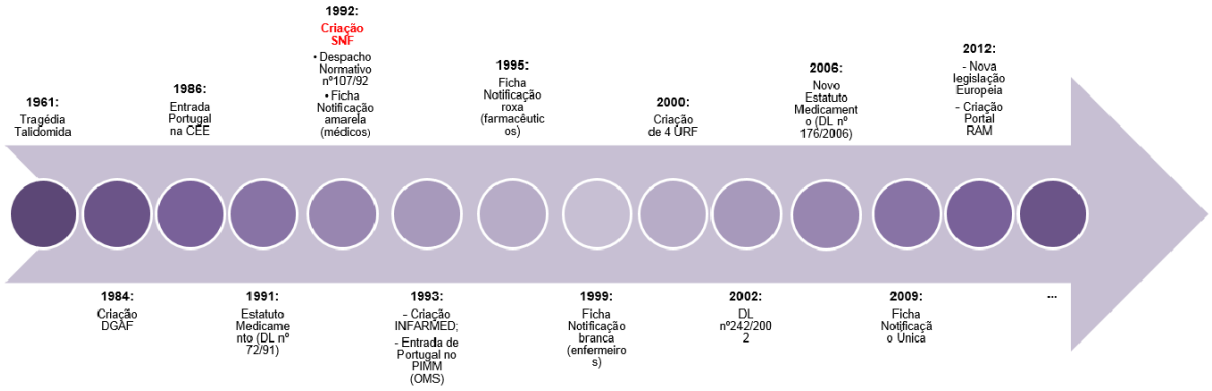


Figura 7: O surgimento da legislação de medicamentos em Portugal (Fonte: Não aplicável – elaborado pelo autor)

4.1.2.2. Descrição do Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal

Atualmente, o SNF é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) do INFARMED que o coordena e por dez Unidades Regionais de Farmacovigilância localizadas em Guimarães, Porto, Braga, Coimbra, Beira Interior (Covilhã), Lisboa, Setúbal e Santarém, Norte Alentejo (Évora), Algarve e Baixo Alentejo, Açores e Madeira.[52] A nova URF dos Açores entrou em funcionamento em maio de 2018 e é responsável pelo processamento das notificações de casos ocorridos neste arquipélago (a antiga URF dos Açores, que foi criada em 2000, cessou a sua atividade em julho de 2013). Já a URF da Madeira foi criada recentemente, no ano de 2019, no Funchal.[19] O Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto, nas suas redações atuais, cita que a estrutura do SNF de medicamentos para uso humano integra: o serviço responsável pelas atividades de Farmacovigilância do INFARMED, as URFs, os profissionais de saúde, os serviços de saúde, os titulares de AIM e os doentes.[53]

Cada uma das Unidades Regionais de Farmacovigilância promove ações de formação junto dos notificadores e receciona e avalia as notificações de RAM ocorridas nas áreas geográficas que são da sua responsabilidade. Além disso, as URFs permitem a elaboração de estudos nas áreas de Farmacovigilância e de farmacoepidemiologia, uma melhor monitorização na utilização dos medicamentos, de forma a conhecer com mais pormenor o perfil de segurança dos medicamentos que fazem parte do arsenal terapêutico nacional e possibilitam a implementação de medidas de minimização de risco em defesa da saúde pública.[19]

Assim, o SNF em Portugal é, atualmente, de caráter descentralizado e de notificação obrigatória. O artigo 169º do Decreto-Lei nº 176/2006, nas suas redações atuais, diz que “os profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, comunicam, tão rápido quanto possível, às unidades de Farmacovigilância ou ao serviço responsável pela Farmacovigilância do INFARMED, quando aquelas não existam, as reações adversas e suspeitas de reações adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos”.[53]

Da mesma forma, o artigo 171º do referido Decreto-Lei, diz que os titulares de AIM devem transmitir por meios eletrónicos à base de dados EudraVigilance, informações sobre todas as suspeitas de reações adversas graves ocorridas na União Europeia e em países terceiros no prazo de 15 dias, a contar do dia seguinte àquele em que tiveram conhecimento do sucedido. No caso das suspeitas de reações adversas não graves ocorridas na União Europeia, o prazo para notificação é de 90 dias. Já o INFARMED deve remeter, por meios eletrónicos, à base de dados EudraVigilance, as notificações de suspeitas de reações adversas graves no prazo de 15 dias, a contar da sua receção e as notificações de suspeitas de reações adversas não graves no prazo de 90 dias.[53]

A notificação espontânea de RAM pode ser efetuada pelos profissionais de saúde e utentes à Autoridade Nacional, através de preenchimento de formulário *online* ou em suporte de papel (enviado por correio, fax ou *email*) ou ainda através do telefone.[12]

O Novo Portal RAM permite aos profissionais de saúde e utentes comunicarem ao INFARMED suspeitas de RAM. O portal é de acesso público e encontra-se disponível no sítio do INFARMED. Os formulários de notificação são diferentes, de acordo com o tipo de notificador: profissional de saúde (formulário vertical) ou utente (formulário horizontal, com preenchimento por etapas através da visualização de uma barra de progressão). Para uma notificação ser válida é apenas necessário fornecer quatro informações: a(s) reação(ões) adversa(s), o(s) medicamento(s) suspeito(s) de ter(em) causado a RAM, os dados do doente (como iniciais, ou idade ou sexo), os meios de contacto do notificador da RAM. No entanto, para facilitar a avaliação do caso, a informação fornecida deve ser o mais completa possível.[54]

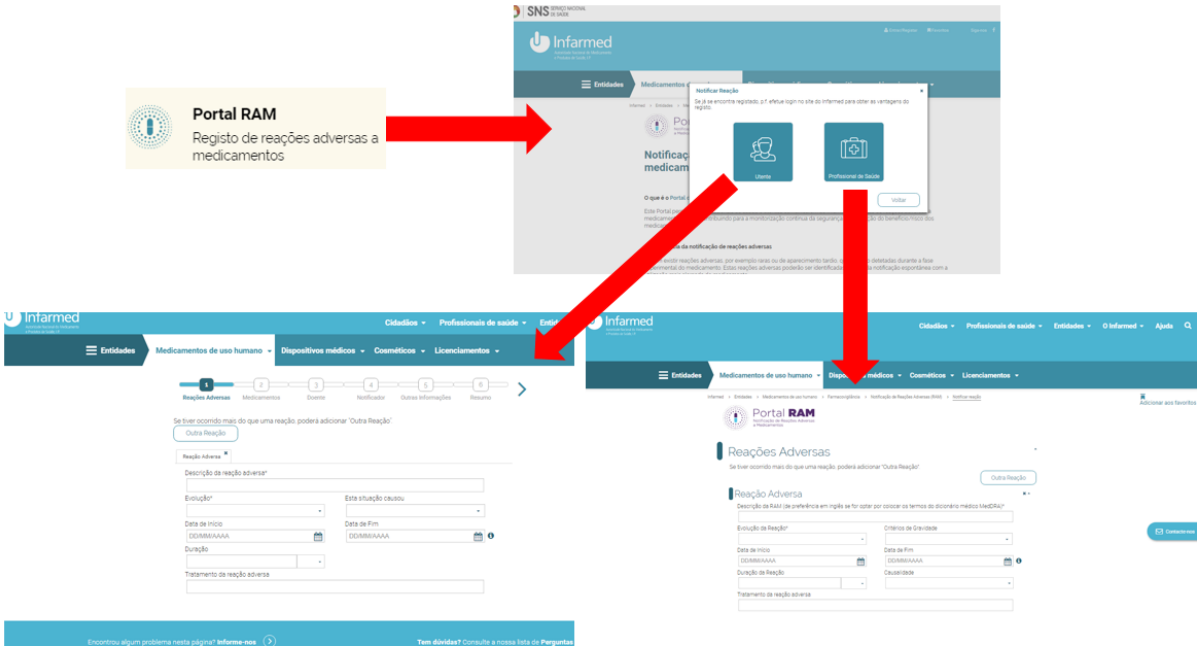


Figura 8: Notificação *online* pelo novo Portal RAM (Fonte: adaptado do sítio eletrónico do INFARMED [54])

Após receção e validação da notificação, a informação é avaliada por uma equipa de farmacêuticos e médicos especialistas em segurança de medicamentos. A informação do caso, totalmente anonimizada, é enviada para as bases de dados europeia (EudraVigilance) e mundial da OMS (Vigibase) para efeito de uma avaliação permanente mais abrangente do perfil de segurança do medicamento.[54]

4.1.3. Brasil

4.1.3.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos

No Brasil, a legislação sanitária de medicamentos surgiu na década de 70 e vigora até hoje, com destaque ao artigo 79 da Lei Federal nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que estabelece que "todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos devem ser transmitidos à autoridade sanitária competente".[55] Em 20 de dezembro de 1978, a Portaria nº 577 do Ministério da saúde foi publicada e recomendava à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde adotar as providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, que teria por finalidade a notificação, registo e avaliação das reações adversas dos medicamentos registados pelo Ministério da Saúde.[56]

Em 1998, foi aprovada a Política Nacional de Medicamentos através da Portaria nº 3.916 de 30 de outubro, e em 26 de janeiro de 1999 foi criada a ANVISA por meio da Lei 9.782. Isso possibilitou que os medicamentos de uso humano passassem a ser regulados, controlados e fiscalizados, viabilizando a implantação de um programa nacional de Farmacovigilância.[57,58,59] O Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da ANVISA, foi instituído em 2001, pela Portaria nº 696/2001, mesmo ano em que o Brasil passou a integrar o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS como país membro.[60,61]

Em 2006, foi desenvolvido um sistema informatizado no sítio eletrónico da ANVISA, chamado NOTIVISA, dedicado ao recebimento das notificações de eventos adversos a medicamentos e queixas técnicas (sistema previsto na Portaria nº 1.660 do Ministério da Saúde, de 22 de julho de 2009). Nesse sistema, poderiam ser notificados como eventos adversos a medicamentos, as suspeitas de reações adversas, casos de inefetividade terapêutica, erros de medicação, suspeitas de interação medicamentosa, além de problemas decorrentes do uso não aprovado de medicamentos e do uso abusivo dos mesmos. Já as queixas técnicas poderiam ser consideradas as suspeitas de alteração ou irregularidade de um produto ou empresa, relacionadas a aspetos técnicos ou legais, que não causaram dano à saúde individual e coletiva até o momento da notificação. O NOTIVISA podia ser acedido pelos profissionais de saúde liberais e pelos profissionais que representassem alguma instituição de saúde ou empresa detentora de registo de medicamentos.[60,62]

Em 2009, foi aprovada a RDC nº 4, que foi a primeira norma exclusiva de Farmacovigilância no âmbito nacional. A partir de sua publicação, a notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos passou a ser compulsória a todos os

detentores de registo de medicamentos em território nacional. Além disso, essa RDC estabeleceu a inspeção em Farmacovigilância e o envio de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância, Planos de Farmacovigilância e Planos de Minimização de Risco pelos detentores de registo de medicamentos. Para fins de orientação em relação ao cumprimento da norma, a ANVISA publicou a Instrução Normativa (IN) nº 14, de 27 de outubro de 2009, que aprovou quatro guias técnicos de Farmacovigilância, sobre os seguintes assuntos: Anexo I – Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registo de Medicamentos; Anexo II – Relatório Periódico de Farmacovigilância; Anexo III – Plano de Farmacovigilância e Minimização de Risco e Anexo IV – Glossário. A publicação dos guias foi importante para o estabelecimento de uma padronização dos documentos que passaram a ser exigidos pela RDC nº 04/09, além de fornecer orientações práticas para o cumprimento das obrigações regulamentares estabelecidas pela norma.[58,63,64]

Em 2012, foi publicado o primeiro Boletim de Farmacovigilância no sítio eletrónico da ANVISA com o objetivo de divulgar conhecimento e orientações sobre Farmacovigilância aos profissionais de saúde, às instituições de saúde e às Vigilâncias Sanitárias dos Estados, Municípios e do Distrito Federal. No entanto, a sua publicação foi interrompida em meados de 2013. Em 2018, a GFARM decidiu retornar as publicações, já que os boletins são uma importante fonte de informação sobre a segurança dos medicamentos comercializados.[60,65]

Em 2014, a RDC nº 51 de 29 de setembro foi publicada e, dispõe sobre a Rede Sentinela para o sistema nacional de vigilância sanitária. A Rede Sentinela é um conjunto de instituições de saúde que atuam na vigilância de eventos adversos e queixas técnicas relativas aos produtos sujeitos à vigilância sanitária utilizados na atenção à saúde com o objetivo de identificar, analisar, avaliar, tratar, monitorizar e comunicar os riscos decorrentes do uso desses produtos. Essa rede é coordenada pela ANVISA em articulação com todos os entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Portanto, o objetivo do projeto Rede Sentinela é aumentar a taxa de notificação de RAM pelos profissionais de saúde no ambiente hospitalar.[66,67]

Em novembro de 2016, o Brasil, por intermédio da ANVISA, foi inserido no grupo de membros reguladores do ICH. No âmbito da Farmacovigilância, a ANVISA assumiu, como compromissos a serem cumpridos em um prazo de cinco anos, a adoção de três guias do ICH, sendo estes o E2B(R3), o M1 e o E2D.[65] De forma a harmonizar a legislação nacional de Farmacovigilância aos Guias internacionais do ICH, no final de 2018, foram propostas atualizações da RDC nº 4 de 10/02/2009 e da IN nº 14 de 27/10/2009, por meio de duas Consultas Públicas (CP), respetivamente: CP nº 551, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registo de Medicamentos de uso humano, e CP nº 552, que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco a ser submetido

à ANVISA pelos Detentores de Registo de Medicamentos. Nessas CPs foram propostas as seguintes atualizações:[58,67]

- ✓ Enfoque em Boas Práticas de Farmacovigilância;
- ✓ Inclusão e alteração de algumas definições, conforme Guia do ICH: exemplo de definições alteradas: evento adverso e reação adversa;
- ✓ Utilização do dicionário MedDRA: o artigo 9º da RDC nº 4/2009 estabelecia como padrão para o envio de notificações de eventos adversos, a utilização do WHO-ART (terminologia de reações adversas da OMS) e o Guia do ICH M1 estabelece a terminologia MedDRA como padrão;
- ✓ Possibilidade de realização de atividades de Farmacovigilância entre empresas do mesmo grupo, sem ser considerada terceirização;
- ✓ Envio das notificações de eventos adversos pelos Detentores de Registo de Medicamentos, por meio de sistemas compatíveis com o sistema da ANVISA, de forma agrupada ou individual;
- ✓ Novos prazos para notificação de eventos adversos graves;
- ✓ Adoção da data de nascimento internacional do medicamento para envio dos Relatórios Periódicos de Avaliação de Benefício-Risco, conforme periodicidade estabelecida por princípio ativo.

Dessa forma, em 29 de julho de 2020, foram publicadas no Diário Oficial da União as novas Resoluções de Farmacovigilância: RDC nº 406/2020 e IN nº 63/2020.[68] A partir de 10 de dezembro de 2018, o sistema eletrónico VigiMed substituiu o NOTIVISA para a notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas. O VigiMed é a versão adaptada para o Brasil do sistema VigiFlow, oferecido pela OMS aos centros nacionais de Farmacovigilância dos países-membros do PIMM.[65]

A adoção do VigiMed como sistema de notificação voluntária, facilitou tanto as notificações de eventos por profissionais de saúde e cidadãos, quanto a análise dos dados brasileiros e o seu envio para o UMC para compor a base de dados mundial da OMS (VigiBase). Outras vantagens do sistema são: facilitar a geração de informações para tomada de decisões e unificar as bases de dados de notificação de Farmacovigilância de todo o Brasil.[65,68] Cabe ressaltar que, com a adoção do sistema VigiMed pela ANVISA foi implementado o Guia para transmissão de dados E2B(R3) e adotada a terminologia MedDRA (Guia M1) nas notificações sobre a segurança dos medicamentos e vacinas. Além disso, o conteúdo do Guia E2D está contemplado nas novas RDC e IN de Farmacovigilância.[58]

Outra medida importante foi a criação da Câmara Técnica de Farmacovigilância pela Portaria nº 1.856 do Ministério da Saúde, de 7 de novembro de 2017, que tem o papel de assessorar tecnicamente a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária da ANVISA, no âmbito da Farmacovigilância.[56]

Quadro 6: Composição e competências da Câmara Técnica de Farmacovigilância

Composição da Câmara Técnica de Farmacovigilância
Dois representantes da Gerência de Farmacovigilância
Um representante da Gerência Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária
7 (sete) membros externos ao quadro da ANVISA
Competências da Câmara Técnica de Farmacovigilância
Contribuir em caráter consultivo para a implementação das ações de Farmacovigilância;
Participar da regulamentação, da monitorização e da avaliação das ações de Farmacovigilância;
Participar da investigação de eventos adversos relacionados aos medicamentos;
Produzir análises e relatórios para subsidiar a tomada de decisão da Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária;
Dar suporte técnico à Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária na proposição de ações que visem a aumentar a segurança dos medicamentos;
Participar da formação e atualização de recursos humanos em Farmacovigilância;
Auxiliar a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária na comunicação de informações técnicas sobre Farmacovigilância;
Participar do processo de integração dos diferentes atores envolvidos no processo de Farmacovigilância e do intercâmbio com instituições nacionais e internacionais para a vigilância dos medicamentos;
Participar da elaboração de material técnico-científico para a notificação, a monitorização e a investigação de eventos adversos relacionados aos medicamentos;
Participar da elaboração e padronização de indicadores de estudos e pesquisas de interesse do SUS, no âmbito da Farmacovigilância;
Participar da seleção e incorporação de métodos e abordagens para o desenvolvimento das atividades;
Subsidiar a Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária em outras ações que se fizerem necessárias e pertinentes ao tema da Farmacovigilância.

Fonte: adaptado da Portaria n° 1.856, de 7 de novembro de 2017 [69]

Os membros da Câmara Técnica de Farmacovigilância são nomeados pelo Diretor-Presidente da ANVISA e eles possuem mandatos com duração de três anos, que podem ser renovados por mais três anos. A Câmara Técnica possui um coordenador geral e um coordenador geral substituto, integrantes da Gerência de Farmacovigilância. E sempre que necessário, a Câmara Técnica poderá convidar técnicos do âmbito público ou privado, do setor regulado ou da sociedade civil, com o objetivo de contribuir para o aprimoramento dos trabalhos realizados.[69]

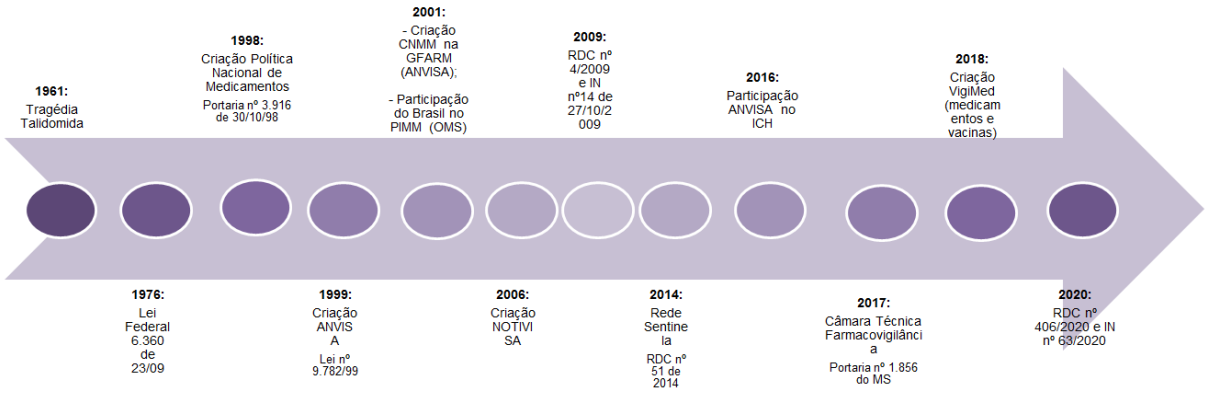


Figura 9: O surgimento da legislação de medicamentos no Brasil (Fonte: Não aplicável – elaborado pelo autor)

4.1.3.2. Descrição do Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil

No Brasil, as atividades de Vigilância Sanitária são competência do SNVS, que se encontra vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e atua de forma integrada e descentralizada em todo o território nacional. As responsabilidades são compartilhadas entre as três esferas de governo (União, Estados e Municípios), sem relação de subordinação entre elas. Dentro do SNVS, a ANVISA é a responsável pela coordenação do sistema e atua em questões de âmbito federal, acompanhando e coordenando a execução de ações sanitárias em todo o país. A ANVISA é uma autarquia sob regime especial (ou seja, com independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira), vinculada ao Ministério da Saúde, com sede e foro no distrito federal e com atuação me todo o território nacional.[59]

Atualmente, o Programa Nacional de Farmacovigilância é coordenado pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, sediado na GFARM da ANVISA e responsável por representar o Brasil no PIMM da OMS. O sistema de Farmacovigilância atualmente implementado é considerado centralizado, pois consiste de um único centro nacional que recolhe todas as notificações no país. A GFARM recebe notificações dos profissionais de saúde, dos pacientes (cidadãos), dos hospitais da Rede Sentinela, dos elementos do SNVS e dos detentores de registo de medicamentos.[60]

Como citado anteriormente, o novo sistema de notificações VigiMed substituiu o NOTIVISA para a notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas. Entretanto, a transição entre os dois sistemas está a ocorrer de forma gradual e, inicialmente, as páginas dos dois sistemas encontram-se vinculadas.[65]

O VigiMed conta com três versões destinadas a públicos diferentes. A primeira versão, utilizada por meio do módulo conhecido internacionalmente como eReporting, foi disponibilizada no portal eletrónico da ANVISA em dezembro de 2018 e é destinada aos pacientes (cidadãos) e profissionais de saúde não vinculados a nenhuma instituição (profissionais liberais). O acesso nesse módulo é fácil e rápido, sem necessidade de cadastro. Após aceder ao *link* do VigiMed, o usuário deve preencher um formulário com algumas informações necessárias à análise da notificação, tais como dados do notificador, do paciente, do evento adverso e do medicamento suspeito, conforme Figura 10.[68]

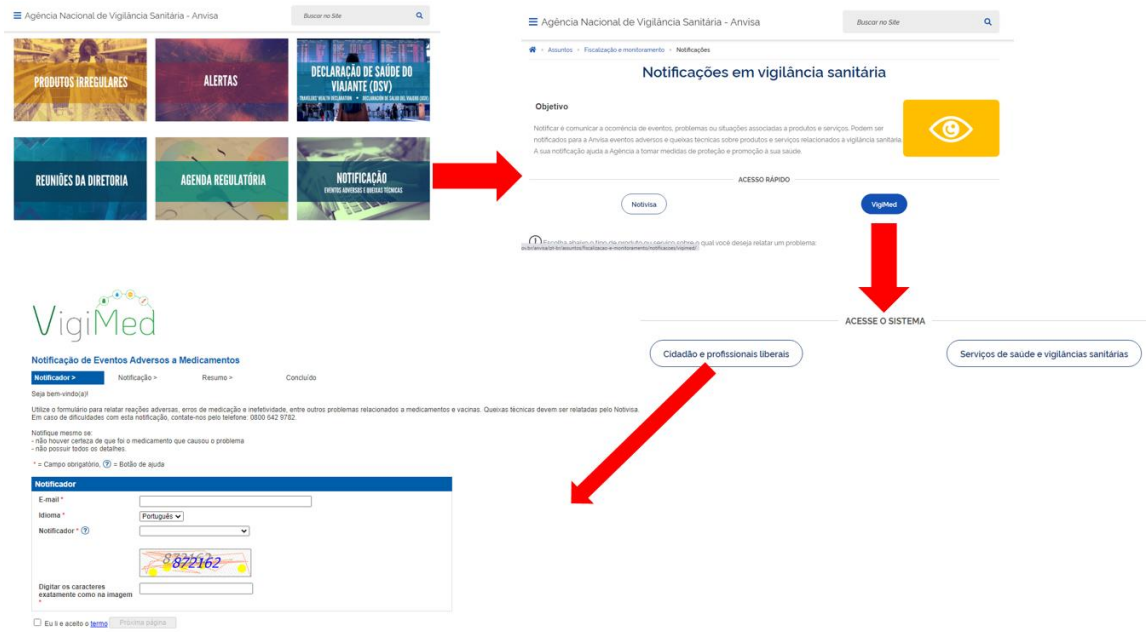


Figura 10: Acesso ao sistema de notificação pelos cidadãos e profissionais liberais (Fonte: adaptado do sítio eletrónico da ANVISA [70])

A segunda versão do VigiMed é destinada aos serviços de saúde, assim como aos órgãos regionais de vigilância sanitária, conforme Figura 11. O cadastro é fácil e rápido, a partir da solicitação via correio eletrónico (vigimed@anvisa.gov.br). E a terceira versão é dedicada aos detentores de registo de medicamentos, entretanto a sua implementação ainda não foi finalizada. Enquanto isso, os detentores de registo devem continuar a notificar eventos adversos pelo sistema NOTIVISA. Da mesma forma, todas as queixas técnicas são relatadas pelo NOTIVISA.[68]

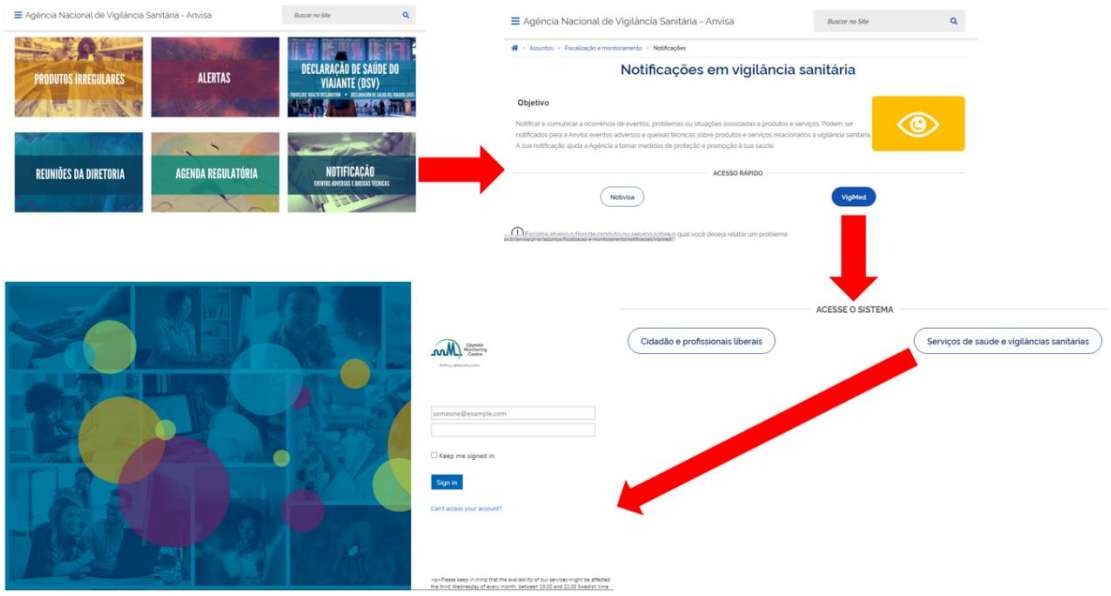


Figura 11: Acesso ao sistema de notificação pelos serviços de saúde e Vigilâncias Sanitárias (Fonte: adaptado do sítio eletrónico da ANVISA [70])

Vale ressaltar que, para a notificação ser considerada válida deve conter a maior quantidade de informações possível, estando presentes, no mínimo, os seguintes dados: identificação do notificador, identificação do paciente (nome ou iniciais; ou gênero; ou idade; ou data de nascimento), descrição do evento adverso e nome do medicamento suspeito.[71]

Cabe à GFARM a avaliação das notificações de eventos adversos a medicamentos. As queixas técnicas são avaliadas pela Gerência de Monitoramento da Qualidade e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade (GFIMP). As notificações recebidas são mantidas sob sigilo e só podem ser acedidos pela ANVISA e pelas Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais, além do próprio notificante.[60,65]

A GFARM analisa e processa diariamente as notificações recebidas no VigiMed e as envia periodicamente ao UMC para compor a base mundial VigiBase. No caso de a notificação ser sustentada por outras notificações ou fontes de informação, é gerado um sinal de segurança sobre o medicamento (outras fontes de deteção de sinais são os dados gerados pela Farmacovigilância ativa, como os estudos de coorte e caso-controle, e a literatura científica). Logo após, ocorre a abertura de um processo administrativo para a investigação do sinal gerado. Durante a investigação, são pesquisadas evidências adicionais para o fortalecimento do sinal, como: verificação da ocorrência daquele mesmo sinal em algum dos Hospitais Sentinelas, levantamentos bibliográficos em plataformas de pesquisa, consultas aos sítios eletrónicos de autoridades competentes internacionais e consulta ao VigiLyze (ferramenta de busca e análise de eventos adversos associados a medicamentos na VigiBase, de uso restrito aos centros nacionais de Farmacovigilância dos países membros do PIMM). Caso haja evidências suficientes para a confirmação do sinal, indicando alteração na relação benefício-risco do medicamento, algumas medidas podem ser tomadas, dependendo do caso, como a publicação de alerta e/ou carta aos profissionais de saúde e pacientes (cidadãos) e/ou medidas regulamentares complementares, como por exemplo, a alteração do FI e do RCM do medicamento, a adoção de medidas cautelares (suspensão da fabricação ou de comercialização) e o cancelamento do registo sanitário.[68]

De acordo com o artigo 30 da nova RDC nº 406 de 22 de julho de 2020, “os detentores de registo de medicamentos devem notificar por meio do sistema eletrónico de notificação disponibilizado pela ANVISA, todos os eventos adversos graves (esperados e inesperados), relatados de forma espontânea ou solicitada, ocorridos em território nacional, no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos, contados da data de recebimento da informação relacionada à ocorrência”. O mesmo artigo cita no parágrafo 1 que “os casos de inefetividade terapêutica que representem risco à vida, segundo avaliação do próprio detentor de registo de medicamentos, bem como todos aqueles relacionados a vacinas e contracetivos, devem ser notificados no prazo estabelecido no caput deste artigo”. Já o artigo 31 diz que “as demais

notificações não contempladas no artigo 30 devem estar contempladas no Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, incluindo-se casos de literatura".[71]

4.1.4. Estados Unidos da América

4.1.4.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos

A Lei Federal de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drugs Act*) de 1906 foi a primeira de mais de 200 leis e constitui uma das redes mais abrangentes e eficazes do mundo no que diz respeito à saúde pública e proteção ao consumidor. Seu objetivo principal era proibir o comércio interestadual de medicamentos e alimentos adulterados e marcas falsas, fornecendo elementos básicos de proteção aos consumidores. Embora não fosse conhecida por seu nome atual até 1930, a agência FDA foi criada em 1906, com a finalidade de impor critérios de qualidade na fabricação de medicamentos.[72,73]

Em 1938, foi aprovada a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*) em consequência das 107 mortes provocadas pelo elixir de sulfanilamida tóxico, comercializado legalmente nos EUA. A lei Federal de 1938 reformou completamente o sistema de saúde pública e, entre outras disposições, autorizou a FDA a exigir evidências de segurança para novos medicamentos e conduzir inspeções de fábrica.[73]

Em 1962, as emendas "Kefauver-Harris" foram aprovadas, inspiradas pela tragédia da talidomida na Europa (a vigilância da FDA impediu a comercialização do medicamento nos EUA), que fortaleceram as regras para a segurança dos medicamentos e exigiram que os titulares de AIM comprovassem a segurança e a eficácia para o uso pretendido dos seus medicamentos antes da comercialização. As alterações também estabeleceram regras para a investigação de novos medicamentos, incluindo a exigência do consentimento informado aos participantes dos estudos clínicos, formalizaram as boas práticas de fabrico e exigiram que eventos adversos fossem relatados.[73,74]

Em 1969, a FDA iniciou a recolha e análise das notificações de reações adversas a medicamentos e produtos biológicos pós-comercializados, através do Formulário 1639 (*Form FDA 1639*).[17]

Em 1993, a FDA lançou o MedWatch, um sistema para profissionais de saúde, pacientes e consumidores relatarem eventos adversos de forma voluntária. Além de contar com o MedWatch, o *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) avalia os relatórios de notificação obrigatórios das empresas farmacêuticas.[74]

Em 2005, a FDA formou o Conselho de Supervisão da Segurança de Medicamentos ("*Drug Safety Oversight Board*") para aconselhar o CDER. Os membros do conselho incluem funcionários da FDA e representantes de Institutos Nacionais (*National Institute of Health and the Veterans Administration*).[74]

Em novembro de 2004, a FDA lançou um plano para fortalecer seu programa de segurança dos medicamentos comercializados. O plano incluía que o Instituto do Medicamento (*Institute of Medicine* – IOM) avaliasse o sistema de segurança de medicamentos existente na Agência. O IOM observou que a FDA dedicava mais atenção e recursos à revisão da segurança dos medicamentos na fase pré-comercialização do que na fase pós-comercialização. Dessa forma, em 2006, o IOM publicou um relatório onde identificava oportunidades para o desenvolvimento de ferramentas científicas mais eficazes em detetar e avaliar questões emergentes de segurança dos medicamentos comercializados. O relatório também citava que a FDA precisava de autoridades legais adicionais e recursos para tratar com eficácia tais questões de segurança.[75]

No entanto, em setembro de 2007, foi aprovada nova lei, *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA), que representou um acréscimo muito significativo à autoridade da FDA. Algumas das importantes disposições de segurança da FDAAA foram estimuladas pelo relatório de 2006 do IOM.[75]

Desde que a FDAAA foi sancionada, a FDA realizou um conjunto abrangente de melhorias que fortaleceram e modernizaram o programa de segurança de medicamentos da Agência. Essas melhorias incluem: novos recursos para detetar e responder rapidamente a problemas de segurança de medicamentos que surgem após AIM; maior qualidade, velocidade e transparência das decisões da FDA sobre como abordar questões específicas da segurança de medicamentos; comunicação mais rápida e eficaz ao público sobre segurança dos medicamentos e proteção mais forte dos pacientes contra erros de medicação evitáveis.[76]

Desde que a FDAAA foi aprovada em 2007, a FDA fez avanços significativos em quatro áreas principais para efetuar as mudanças necessárias na segurança dos medicamentos após a comercialização. As quatro áreas são: Segurança primeiro (*Safety First*), Uso seguro (*Safe Use*), Comunicação de Segurança de Medicamentos e Fortalecimento da Ciência de Segurança de Medicamentos.[75]

Em 2008, a FDA criou o programa "*Safety First*", que estabelece iniciativas e procedimentos internos para garantir a revisão de segurança do medicamento durante a pré-comercialização e a monitorização da segurança durante a pós-comercialização com o mesmo foco (igualdade de prioridade). Esse projeto proporcionou uma equipe multidisciplinar maior e mais aprimorada no Escritório de Vigilância e Epidemiologia (*Office of Surveillance and Epidemiology* – OSE), responsável pela monitorização da segurança de medicamentos

na fase de pós-comercialização. Além disso, o *Office of New Drugs* (OND) estabeleceu posições de segurança específicas dentro de cada uma de suas 18 divisões que analisam os pedidos de novos medicamentos. Com o programa "*Safety First*" também foi possível criar a "*Equal Voice Initiative*", que garante que todas as opiniões relevantes dentro das diferentes equipes do CDER sejam consideradas em processos de tomada de decisão.[75,76]

Através das iniciativas do programa "*Safety First*" foi possível implementar disposições da FDAAA, como:[75,76]

- ✓ A FDA passou a ter autoridade para exigir que os titulares de AIM conduzam estudos de segurança e testes clínicos durante ou após a aprovação do medicamento (antes, esses estudos eram conduzidos pelos titulares de AIM como compromissos voluntários);
- ✓ A FDA passou a ter autoridade para exigir que os titulares de AIM alterem o rótulo de um medicamento para incluir novas informações de segurança, quando necessário;
- ✓ A FDA passou a ter autoridade para exigir que os titulares de AIM implementem programas de gestão de risco chamados "*Risk Evaluation and Mitigation Strategies*" (REMS) para seus produtos, de forma a garantir que os benefícios dos medicamentos superem seus riscos; e
- ✓ A FDA passou a publicar relatórios trimestrais que listam quaisquer sinais potenciais de riscos graves ou novas informações de segurança, identificados utilizando a base de dados FAERS.

Em 2009, a FDA lançou a iniciativa "*Safe Use*" com o objetivo de garantir que os medicamentos sejam utilizados de forma segura e adequada e para ajudar os americanos a evitar erros de medicação que são evitáveis, como overdose não intencional e prescrição inadequada. Essa iniciativa estabeleceu parcerias com outras agências e organizações para o uso seguro e apropriado dos medicamentos.[75]

A FDA também reestruturou seu programa de comunicações de segurança de medicamentos com a criação da página *Drug Safety Communication* (DSC) na internet, de forma a fornecer informações atualizadas sobre os riscos de segurança dos medicamentos, à medida que estes surgem, aos pacientes e profissionais de saúde. Essa reestruturação do programa de comunicação permitiu uma maior transparência por parte da Agência.[75]

Além disso, a FDA desenvolveu uma variedade de ferramentas e recursos científicos para fortalecer sua capacidade de detetar, avaliar, monitorar e gerenciar a segurança de medicamentos, tanto durante o desenvolvimento quanto após a sua comercialização. Alguns exemplos importantes são: a criação de uma iniciativa chamada de "*Sentinel Initiative*" que está desenvolvendo um sistema eletrónico nacional para aceder a dados de saúde e monitorar a segurança de medicamentos e outros produtos médicos (*Sentinel System*), a colaboração

com outras Agências nas questões sobre a segurança de medicamentos, estudos da segurança de medicamentos por meio da farmacogenômica (ou seja, "medicina personalizada"), recursos aprimorados de análise estatística, a expansão de um programa dedicado para conduzir estudos epidemiológicos e a vigilância aprimorada de eventos adversos (com uma maior consciência da importância de relatar eventos adversos, o número de notificações enviadas ao sistema FAERS dobrou em um período recente de cinco anos e, por isso, para melhorar a gestão das informações, a FDA desenvolveu algoritmos de mineração de dados eficazes para identificar potenciais eventos adversos entre o grande número de notificações do FAERS).[75,76]

Por fim, é importante ressaltar que o Código de Regulamentos Federais (*Code of Federal Regulations* – CFR) é a codificação das regras e regulamentos gerais e permanentes publicados no Registo Federal pelos departamentos executivos e agências do governo federal dos EUA. O CFR é dividido em 50 títulos que representam amplas áreas sujeitas à regulamentação federal. A parte relacionada à FDA está descrita no Título 21 do CRF, que interpreta a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*) e estatutos relacionados, incluindo a Lei de Serviço de Saúde Pública (*Public Health Service Act*). As regulamentações farmacêuticas ou relacionadas à qualidade de medicamentos para uso humano aparecem em várias partes do Título 21, incluindo seções nas partes 1-99, 200-299 e 300-499.[77,78]

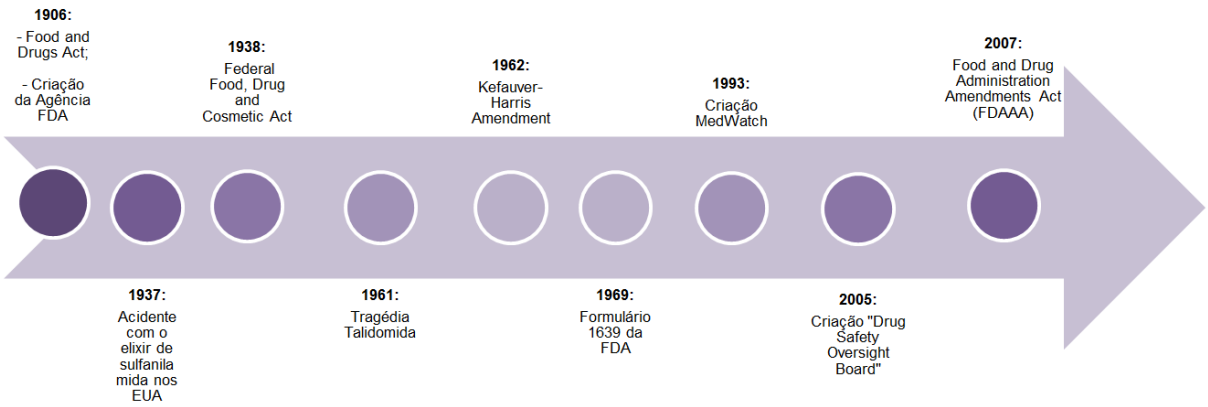


Figura 12: O surgimento da legislação de medicamentos nos EUA (Fonte: Não aplicável – elaborado pelo autor)

4.1.4.2. Descrição do Sistema de Farmacovigilância nos EUA

A FDA é uma agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (*Departament of Health and Human Services*) e é ela que regula o sistema de Farmacovigilância com a ajuda do *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) e do *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER).[79,80]

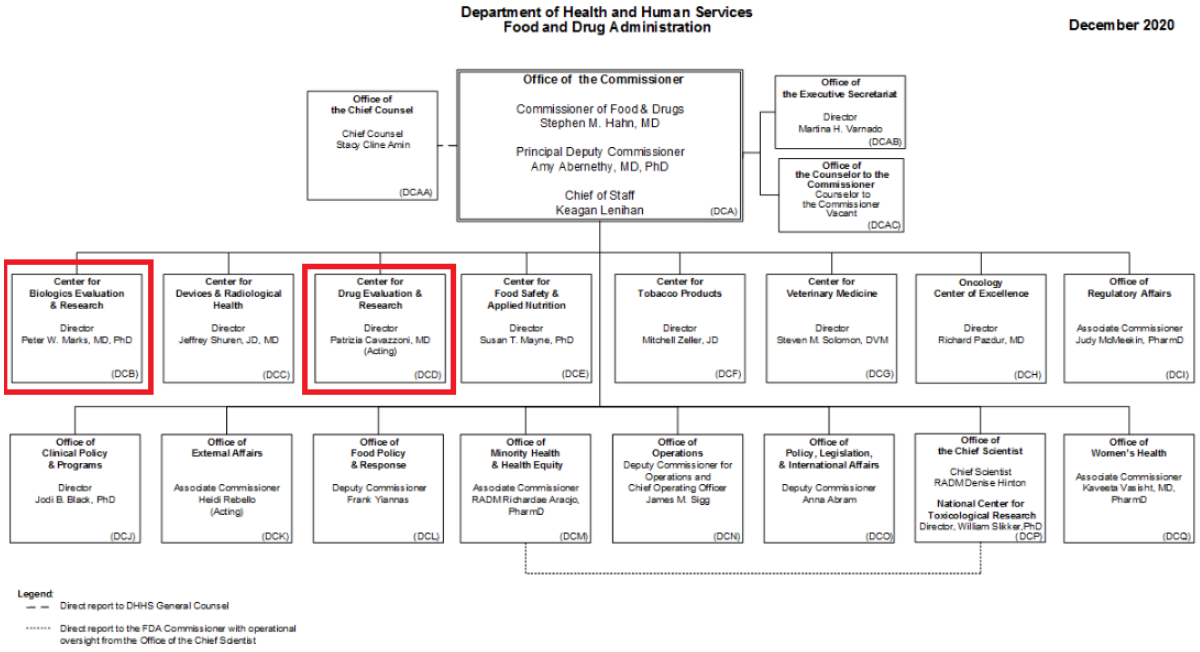


Figura 13: Organização da FDA (Fonte: adaptado do sítio eletrónico da FDA [79])

A responsabilidade central pela gestão, supervisão e coordenação dos esforços de segurança de medicamentos é do CDER. O CDER avalia novos medicamentos antes que possam ser comercializados e mantém um programa de vigilância de segurança pós-comercialização rigoroso, monitorizando o uso de medicamentos comercializados para riscos à saúde inesperados. O Escritório de Vigilância e Epidemiologia (OSE) do CDER possui revisores clínicos que monitorizam a segurança de todos os medicamentos comercializados, de forma a detetar precocemente possíveis sinais de segurança.[80]

A FDA recebe os ICSRs de duas fontes principais: a indústria regulamentada e o público. Os ICSRs da indústria são enviados de forma obrigatória através do formulário 3500A pelos requerentes, fabricantes licenciados, embaladores, distribuidores, importadores e pessoas responsáveis. O público em geral (profissionais de saúde, pacientes e consumidores) pode notificar voluntariamente um evento adverso diretamente à FDA por meio do formulário 3500 (para os profissionais de saúde) ou do formulário 3500B (para os pacientes e consumidores). Entretanto, o público pode optar por notificar o evento adverso ao requerente em vez de notificar diretamente à FDA, sendo assim, o requerente deve notificar este evento à Agência de acordo com os requisitos regulamentares.[81,82]

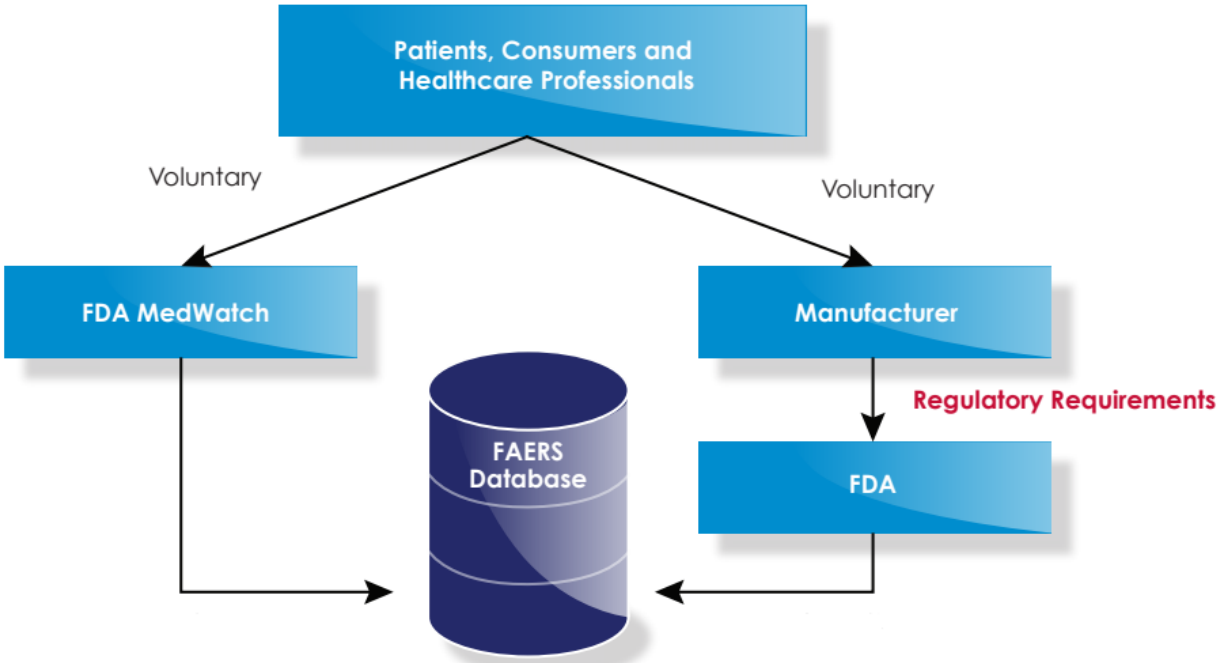


Figura 14: Formas da FDA receber as notificações de eventos adversos (Fonte: adaptado do sítio eletrónico da FDA [83])

Se os profissionais de saúde, pacientes e consumidores optarem por notificar os eventos adversos diretamente à FDA, podem o fazer de forma *online* através do sistema MedWatch, conforme Figura 15. É possível notificar eventos adversos, problemas de qualidade do produto, erros de uso e falhas terapêuticas. Os tipos de produtos regulamentados pela FDA que podem ser notificados por meio do MedWatch são: medicamentos, produtos biológicos, dispositivos médicos, produtos combinados (seringa pré-cheia de medicamento, lentes de contato com medicamento, spray nasal, entre outros), produtos nutricionais especiais (suplementos dietéticos, alimentos médicos e fórmulas infantis), cosméticos e comida (como bebidas e ingredientes adicionados aos alimentos). Existem outros produtos regulamentados pela FDA que utilizam vias de notificação diferentes, como é o caso das vacinas, tabaco e medicamentos e rações para animais. Além da forma eletrónica, o público pode notificar os eventos adversos de diversas outras formas, como telefone, fax ou papel.[82]

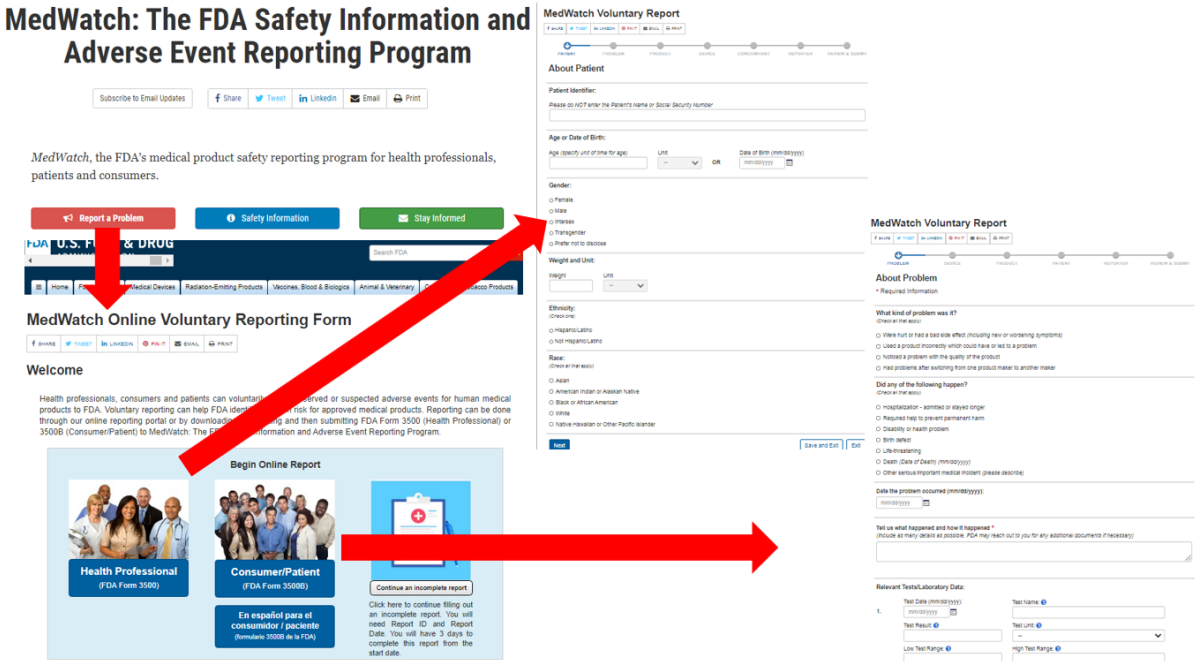


Figura 15: Acesso ao sistema MedWatch pelos profissionais de saúde, pacientes e consumidores (Fonte: adaptado do sítio eletrónico da FDA [82])

As notificações voluntárias pelo sistema MedWatch devem conter, no mínimo, as seguintes informações: a descrição do evento adverso ou do problema ocorrido, o nome do produto médico suspeito, o nome do dispositivo suspeito (se for um relato sobre um dispositivo médico) e o nome do notificador (a FDA não divulgará sua identidade ao fabricante). Outros detalhes, como o Código Nacional de Medicamentos, número do lote e data de validade, devem ser notificados quando disponíveis, mas não são obrigatórios.[84]

O Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS) é um banco de dados que contém os relatórios de casos de segurança (ICSRs) de eventos adversos, bem como relatórios de erros de medicação e reclamações de qualidade do produto que resultaram em eventos adversos, que foram submetidos à FDA. O FAERS foi projetado para apoiar a vigilância da segurança pós-comercialização de medicamentos e produtos biológicos (para a monitorização da segurança das vacinas é utilizado o banco de dados VAERS, que é análogo ao FAERS). A estrutura informática do FAERS segue as orientações internacionais de segurança, conforme a ICH E2B. Além disso, os eventos adversos são codificados utilizando o dicionário médico MedDRA, desenvolvido pela ICH.[85]

Todos os ICSRs presentes no banco de dados são avaliados por revisores clínicos no CDER e no CBER. A monitorização dos ICSRs no banco de dados é realizada semanalmente. Se uma preocupação potencial de segurança for identificada, uma avaliação adicional é realizada, na qual pode incluir a realização de estudos usando outros grandes bancos de dados, como aqueles disponíveis no "*Sentinel System*".[85] O "*Sentinel System*" é um sistema eletrónico nacional integrado para monitorizar a segurança de medicamentos por meio de

bancos de dados de saúde compartilhados. Esse sistema permite uma vigilância ativa focada em reconhecer e caracterizar os problemas de segurança de medicamentos.[83]

Após a avaliação, a FDA considerará as ações apropriadas para melhorar a segurança do produto e proteger a saúde pública, como: comunicar novas informações de segurança ao público, atualizar as informações da rotulagem de um produto, exigir estudos pós-comercialização, exigir uma avaliação de risco e estratégia de mitigação, restringir o uso do medicamento ou retirar o produto do mercado, se necessário.[85]

Nos EUA, as reações adversas a medicamentos são notificadas de acordo com a regulamentação que aparece na seção 314.80 ("*postmarketing reporting of adverse drugs experiences*") do Título 21 do CFR. Os requerentes devem revisar imediatamente todas as informações obtidas de eventos adversos e devem notificá-las em formato eletrónico à agência FDA. De acordo com o item c da seção 314.80, "os requerentes devem notificar cada experiência adversa que seja séria e inesperada, seja estrangeira ou nacional, o mais rápido possível, mas no máximo 15 dias corridos a partir do recebimento inicial das informações" (*postmarketing 15-day "Alert reports*"). Além disso, o requerente deve investigar imediatamente todas essas experiências adversas e enviar relatórios de acompanhamento (*postmarketing 15-day "Alert reports" – followup*) dentro de 15 dias corridos após o recebimento de novas informações ou conforme solicitado pela FDA. Isso também se aplica a qualquer pessoa que não seja o requerente, cujo nome aparece no rótulo do medicamento aprovado como, por exemplo, o fabricante, o embalador ou o distribuidor. As demais experiências adversas (experiências adversas graves, esperadas e não graves) devem ser notificadas em intervalos trimestrais, por 3 anos a partir da data de aprovação do pedido e, em seguida, em intervalos anuais nos relatórios periódicos (*Periodic Adverse Drug Experience Reports*).[86]

É importante citar que os requerentes também devem enviar as notificações de alerta de 15 dias (*postmarketing 15-day "Alert reports"*) para os eventos graves e inesperados com base em informações de artigos da literatura e estudos pós-comercialização. Entretanto, as notificações de eventos adversos decorrentes de estudos pós-comercialização devem ser submetidas à FDA apenas se forem sérios e inesperados e se houver uma possibilidade razoável de que o medicamento causou o evento adverso.[86]

A FDA desenvolveu um documento chamado "*Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*" com o objetivo de fornecer orientações para a indústria sobre boas práticas de Farmacovigilância e avaliação farmacoepidemiológica de dados observacionais relacionados a medicamentos, incluindo medicamentos biológicos (excluindo sangue e componentes sanguíneos). Esse documento está disponível no sítio eletrónico da Agência e abrange os seguintes assuntos: identificação do sinal de segurança, avaliação farmacoepidemiológica e interpretação do sinal de segurança e desenvolvimento do plano de

Farmacovigilância. Além desse, a FDA disponibiliza outros documentos de orientação para a indústria, relacionados com a segurança dos medicamentos, como: "*Premarketing Risk Assessment*" e "*Development and Use of Risk Minimization Action Plans*".[87]

4.1.5. Colômbia

4.1.5.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos

A Lei 100 de 1993 criou o Sistema Geral de Segurança Social em Saúde, que alterou e reorganizou a prestação de serviços de saúde e integrou a saúde pública, o sistema de seguridade social e a prestação de serviços privados. O seu artigo 245 criou o Instituto Nacional de Vigilância de Medicamentos e Alimentos (INVIMA), como um estabelecimento público de ordem nacional, de natureza científica e tecnológica, com estatuto jurídico, autonomia administrativa e património autônomo, pertencente ao Sistema de Saúde e sujeito às disposições gerais que regulam o seu funcionamento. No cumprimento desse mandato foi expedido o Decreto 1290 de 1994, por meio do qual foi estabelecida a organização do INVIMA e foram especificadas as suas funções.[88]

Em 1995, foi publicado o Decreto 677 que regulamenta o regime de registo e licenças, controlo de qualidade, bem como o regime de vigilância sanitária de medicamentos, cosméticos, preparações farmacêuticas a base de recursos naturais, produtos de tratamento e higiene e limpeza e outros produtos para uso doméstico. O seu artigo 146 diz que "o INVIMA regulamentará os relatórios, seus conteúdos e periodicidade, os quais devem ser apresentados pelos titulares de registos sanitários, laboratórios farmacêuticos e estabelecimentos fabricantes dos produtos abrangidos por este Decreto às autoridades delegadas. O INVIMA receberá, processará e analisará as informações recebidas, as quais serão utilizadas para definir seus programas de vigilância e controle".[89]

Em 1997, foi instituído o Programa Nacional de Farmacovigilância na Colômbia, liderado pela agência reguladora INVIMA. Uma das primeiras conquistas no ano de início do programa foi a criação do formulário de notificação de suspeita de reações adversas a medicamento (*Formato de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos* – FORAM), também conhecido como "cartão azul", que teve como base o formato proposto pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences* – CIOMS). Esse formato foi posteriormente modificado em 2004, sendo então muito semelhante ao utilizado pela Agência Espanhola de Medicamentos na época.[90]

Em 2004, a Colômbia aderiu ao PIMM da OMS. A partir desse momento, todos os relatórios de casos de segurança (ICSRs) ocorridos no país começaram a ser enviados ao sistema internacional VigiBase. Nesse mesmo ano, o INVIMA publicou a primeira resolução destinada a regulamentar a notificação de eventos adversos pela indústria (Resolução nº 2004009455 de 28 de maio de 2004). Essa resolução estabeleceu a regulamentação sobre o conteúdo e a periodicidade, de que trata o artigo 146 do Decreto 677 de 1995, citado anteriormente. Além disso, foi criada uma Rede Nacional de Farmacovigilância que conta atualmente com mais de 50 instituições entre centros universitários, serviços de saúde e instituições de saúde.[13,90]

Desde 2004, o INVIMA em conjunto com a Organização Pan-Americana da Saúde e a Universidade Nacional da Colômbia, organiza eventos anuais de Farmacovigilância com a presença de especialistas de todo o mundo no assunto e têm sido espaços propícios para a troca de experiências entre todos os participantes.[90]

Em 2007, o Ministério de Proteção Social publicou a Resolução 1403, que determina o Modelo de Gestão da Assistência Farmacêutica e adota o Manual de condições e procedimentos essenciais da Assistência Farmacêutica. No item 5 do capítulo III do Manual, encontra-se toda a parte sobre Farmacovigilância e são abordados assuntos como: Programas Institucionais de Farmacovigilância, os formatos de notificação desses programas, Programa Nacional de Farmacovigilância e a periodicidade das notificações.[91]

Em 2010, foi publicada uma norma para orientar a prática de Farmacovigilância no âmbito de estudos clínicos (Resolução nº 2010020508 de 07 de julho de 2010). Essa resolução estabeleceu a regulamentação sobre o conteúdo e a periodicidade das notificações de eventos adversos na fase de pesquisa clínica, de que trata o artigo 146 do Decreto 677 de 1995.[90]

Em 2016, foi sancionado o Decreto 780 de 06 de maio de 2016 por meio do qual é publicado o Decreto Único Regulamentar do Setor de Saúde e Proteção Social. No seu capítulo 10, sobre serviço farmacêutico, é citada a importância e a obrigatoriedade da criação e desenvolvimento de um Programa de Farmacovigilância nos prestadores de serviços de saúde ou em qualquer estabelecimento farmacêutico que armazene, venda, distribua ou dispense medicamentos.[92]

Em novembro de 2019, o INVIMA adquiriu o sistema de gestão de notificações VigiFlow da OMS. O novo sistema permitiu a melhora na qualidade das informações notificadas, um desempenho eficiente e dinâmico entre os membros da Rede Nacional de Farmacovigilância, alinhamento com os padrões internacionais, um melhor compartilhamento das notificações analisadas com o banco de dados da OMS e uma participação mais efetiva na tomada de decisões no uso de medicamentos em nível global. Cabe ressaltar que, com a adoção do sistema VigiFlow pelo INVIMA foi implementado o Guia para transmissão de dados

E2B e adotada a terminologia MedDRA (Guia M1) nas notificações sobre a segurança dos medicamentos.[93,94]

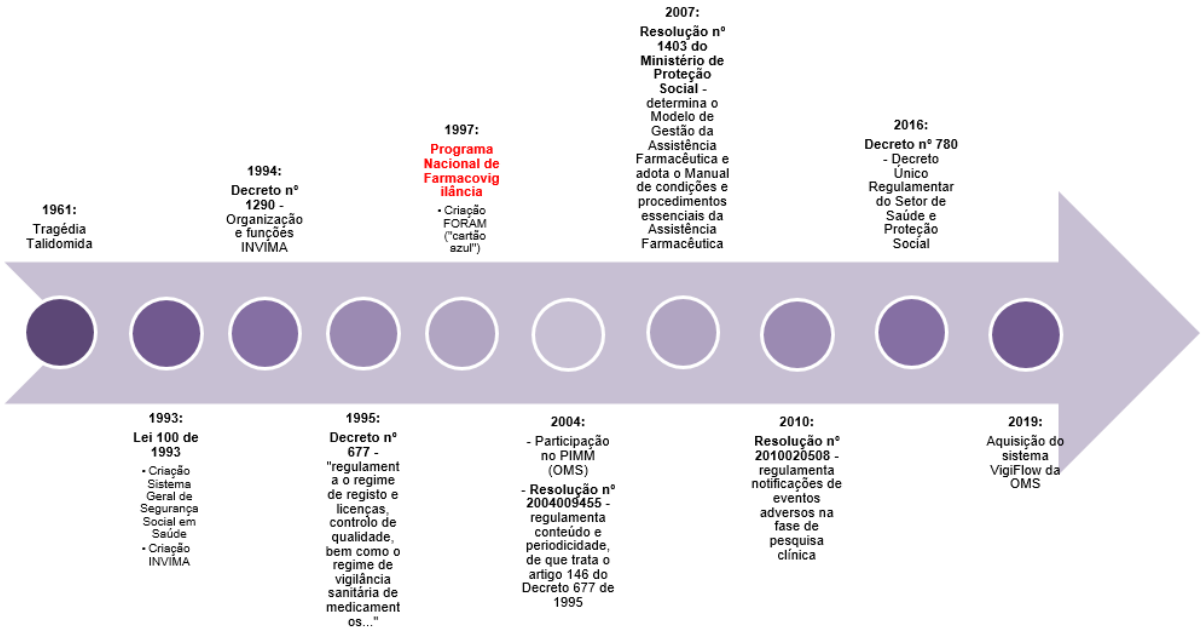


Figura 16: O surgimento da legislação de medicamentos na Colômbia (Fonte: Não aplicável – elaborado pelo autor)

4.1.5.2. Descrição do Sistema Nacional de Farmacovigilância na Colômbia

O INVIMA é um estabelecimento público da ordem nacional vinculada ao Ministério da Saúde e Proteção Social, que como agência reguladora de saúde, executa políticas de vigilância e controlo sanitário e trabalha pela proteção da saúde individual e coletiva dos colombianos, mediante a aplicação de normas sanitárias associadas ao consumo de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária. O INVIMA regula o Programa Nacional de Farmacovigilância com a ajuda do Grupo de Farmacovigilância da Direção de Medicamentos e Produtos Biológicos (DMPB).[95]

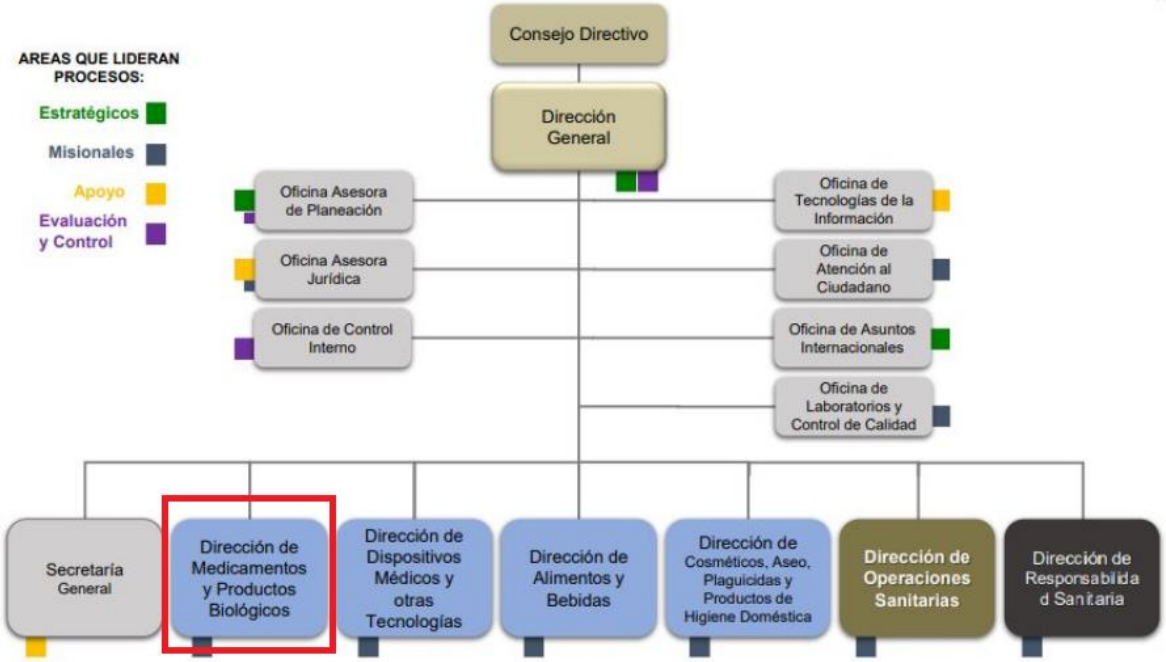


Figura 17: Organização do INVIMA (Fonte: adaptado do sítio eletrónico do INVIMA [95])

O principal objetivo do Programa Nacional de Farmacovigilância é monitorizar a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos durante a fase de comercialização, ou seja, após a obtenção da AIM do INVIMA. Dessa forma, o programa deteta reações adversas, usos inadequados, falhas terapêuticas e complicações não evidenciadas durante a etapa de investigação dos medicamentos, entre outros eventos. O programa conta com a participação de todas as pessoas envolvidas no ciclo de vida do medicamento, incluindo pacientes e seus familiares, profissionais de saúde, clínicas e hospitais, secretarias de saúde e laboratórios farmacêuticos. Todos os integrantes do programa recebem informações sobre a segurança dos produtos, por meio da publicação de alertas e relatórios de segurança que podem ser consultados na página inicial da agência.[96]

A criação da Rede Nacional de Farmacovigilância (RNF) teve o objetivo de estabelecer um sistema nacional de Farmacovigilância, por meio do fortalecimento de programas regionais, locais e institucionais. A RNF é um conjunto de pessoas (pacientes, cuidadores e profissionais de saúde) e instituições (hospitais, clínicas, autoridades de saúde, laboratórios farmacêuticos, importadores e comerciantes de medicamentos, Direções Territoriais de Saúde, INVIMA, entre outros) que mantêm contacto entre si por meio de notificações de eventos adversos, comunicações e informações relacionadas a problemas de segurança ou uso correto de medicamentos. A transferência de informações, conhecimentos e experiências facilita a gestão de risco e o uso seguro dos medicamentos.[96,97]

Fazem parte da rede todas as entidades ou instituições que estabeleceram contacto eletrónico, escrito ou telefónico com o INVIMA para envio de informação científica, comunicações de interesse e/ou notificações de eventos adversos. O INVIMA constitui o nó

central desta rede nacional e, dependendo do nível de desenvolvimento dos programas, nós regionais ou territoriais podem ser estabelecidos para compartilhar informações e fortalecer seus sistemas de Farmacovigilância.[96]

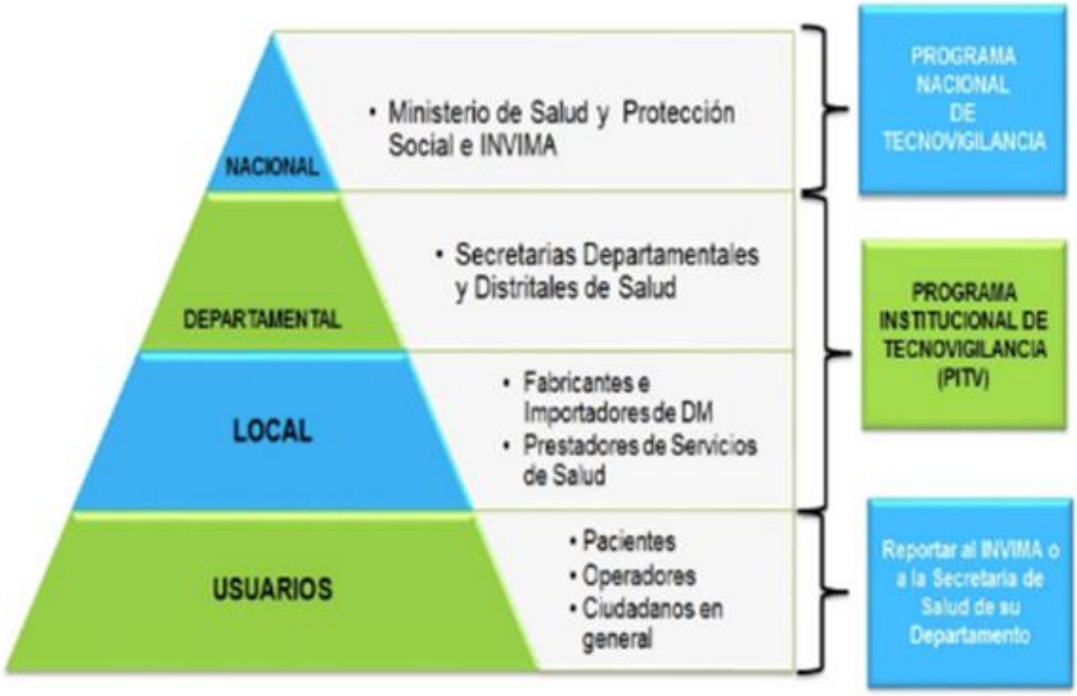


Figura 18: Pirâmide de conformação da RNF (Fonte: adaptado do sítio eletrónico do INVIMA [98])

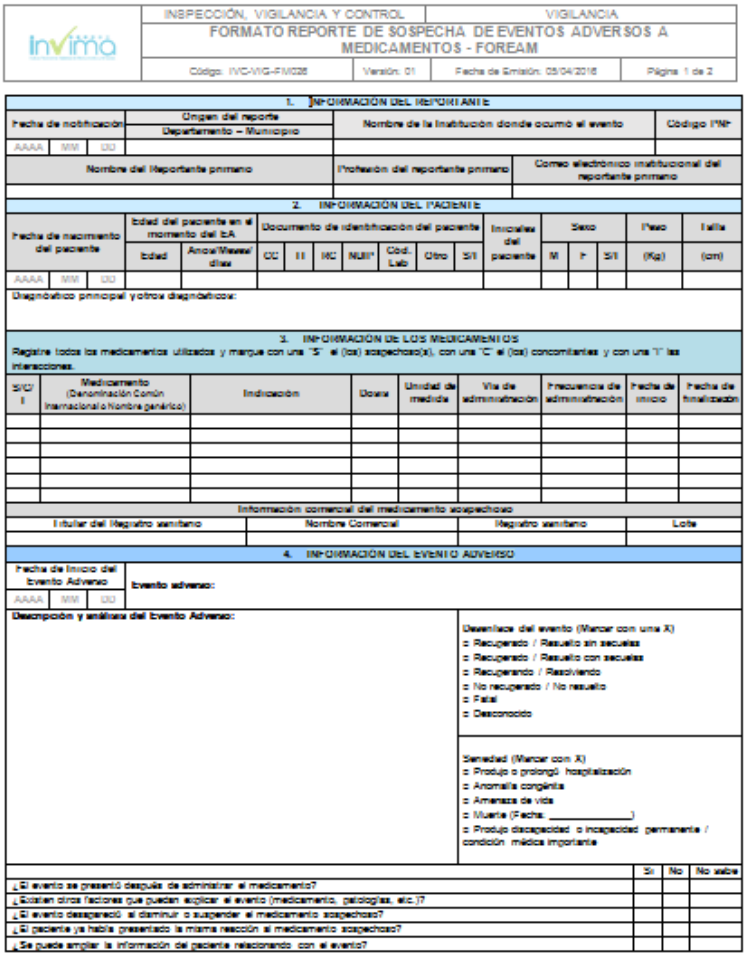
Os nós locais, individuais ou institucionais são os EPS (*Entidades Promotoras de Salud*), IPS (*Instituto Prestador de Salud*), prestadores de serviços de saúde, os titulares de registos sanitários, fabricantes e importadores de medicamentos, instituições de ensino e grupo de usuários ou profissionais. Cabe ressaltar que os indivíduos isolados fazem parte da rede e atuam como nós.[96]

A estratégia da rede não pretende apenas fortalecer a notificação espontânea de eventos adversos, mas também implementar iniciativas de pesquisa e vigilância ativa, buscar e desenvolver conhecimentos próprios que permitam identificar, caracterizar e solucionar problemas de segurança e uso inadequado de medicamentos de acordo com a realidade nacional.[96]

As secretarias de saúde, prestadores de serviço de saúde, titulares de registos sanitários, fabricantes e importadores de medicamentos devem ter seus os Programas Institucionais de Farmacovigilância de acordo com as normas vigentes e alinhados às Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas da Organização Panamericana de Saúde. Além disso, os Programas Institucionais de Farmacovigilância devem contemplar: um responsável pelo programa, a participação ativa na Rede Nacional de Farmacovigilância através da notificação de eventos adversos, um sistema de gestão de dados que permita a

deteção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos a medicamentos e a elaboração de um manual e procedimentos de Farmacovigilância a serem implementados.[96]

O formulário FOREAM (*Formato de Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos*, anteriormente chamado de FORAM) é o mecanismo oficial para notificação de qualquer evento adverso relacionado ao uso de medicamentos na Colômbia e está disponível no sítio eletrónico do INVIMA. A notificação pode ser realizada por todos os atores pertencentes à Rede Nacional de Farmacovigilância do país, através do preenchimento do formulário *online* ou em suporte de papel (enviado por correio ou *email*) ou ainda através do telefone.[96,99]



INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL | VIGILANCIA

FORMATO REPORTE DE SOSPECHA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS - FOREAM

Código: IVC-VIG-FM036 | Versión: 01 | Fecha de Emisión: 05/04/2016 | Página 1 de 2

1. INFORMACION DEL REPORTANTE

Fecha de notificación (AAAA MM DD) | Origen del reporte / Departamento – Municipio | Nombre de la Institución donde ocurrió el evento | Código IPS

Nombre del Reportante primario | Profesión del reportante primario | Correo electrónico institucional del reportante primario

2. INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Fecha de nacimiento del paciente (AAAA MM DD) | Edad del paciente en el momento del EA: Edad; Año/Mes/Día | Documento de identificación del paciente: CC; TI; RC; NUIP; Cód. Lab; Otro; S/I | Iniciales del paciente | Sexo: M; F; S/I | Peso (Kg) | Talla (cm)

Diagnóstico principal y otros diagnósticos:

3. INFORMACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Registre todos los medicamentos utilizados y marque con una "S" el (los) sospechoso(s), con una "C" el (los) concomitantes y con una "I" las interacciones.

S/C/I	Medicamento (Denominación Común Internacional o Nombre genérico)	Indicación	Dosis	Unidad de medida	Vía de administración	Frecuencia de administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización

Información comercial del medicamento sospechoso

Titular del Registro sanitario	Nombre Comercial	Registro sanitario	Lote

4. INFORMACIÓN DEL EVENTO ADVERSO

Fecha de Inicio del Evento Adverso (AAAA MM DD) | Evento adverso:

Descripción y análisis del Evento Adverso:

Desenlace del evento (Marcar con una X)
- Recuperado / Resuelto sin secuelas
- Recuperado / Resuelto con secuelas
- Recuperando / Resolviendo
- No recuperado / No resuelto
- Fatal
- Desconocido

Gravedad (Marcar con X)
- Produjo o prolongó hospitalización
- Anomalía congénita
- Amenaza de vida
- Muerte (Fecha: _____)
- Produjo discapacidad o incapacidad permanente / condición médica importante

	Sí	No	No sabe
¿El evento se presentó después de administrar el medicamento?			
¿Existen otros factores que puedan explicar el evento (medicamento, patologías, etc.)?			
¿El evento desapareció al disminuir o suspender el medicamento sospechoso?			
¿El paciente ya había presentado la misma reacción al medicamento sospechoso?			
¿Se puede ampliar la información del paciente relacionando con el evento?			

Figura 19: FOREAM (Fonte: adaptado do sítio eletrónico do INVIMA [96])

Para aceder ao formulário "FOREAM" *online* é necessário que o usuário esteja registado na Rede Nacional de Farmacovigilância. É possível se cadastrar através do preenchimento de uma ficha de cadastro, onde será atribuído um código de registo com o respetivo nome de usuário e senha, conforme mostra a Figura 20.[96]

Figura 20: Formulário *online* (FOREAM) e cadastro na RNF (Fonte: adaptado do sítio eletrónico do INVIMA [96])

De forma a cumprir os padrões internacionais, o INVIMA adquiriu a plataforma VigiFlow para ser utilizada como ferramenta de notificação de eventos adversos pelas Instituições Prestadoras de Serviços de Saúde e Entidades Territoriais de Saúde (Figura 21). O cadastro no sistema VigiFlow deve ocorrer através da solicitação de um usuário à Entidade Territorial de Saúde da sua jurisdição (Secretaria ou Direção), acompanhada dos seguintes dados: código de inscrição do Programa Nacional de Farmacovigilância, certificado de aprovação no curso virtual "VigiFlow, Programa Nacional de Farmacovigilância e MedDRA" disponibilizado pelo INVIMA e o Endereço de *email* institucional. Além disso, a Agência está a implementar o eReporting – Industry, um módulo destinado a notificação pela indústria farmacêutica.[93,96,100]

A versão eReporting destinada aos pacientes e outros atores do Sistema de Saúde Colombiano, como representantes legais do paciente e profissionais de saúde independentes já se encontra disponível no sítio eletrónico da Agência, conforme mostra a Figura 21. O acesso nesse módulo é fácil e rápido, sem necessidade de cadastro. Após aceder ao sítio eletrónico do INVIMA, o usuário deve preencher um formulário com algumas informações necessárias à análise da notificação, tais como dados do notificador, do paciente, do evento adverso e do medicamento suspeito.[101]

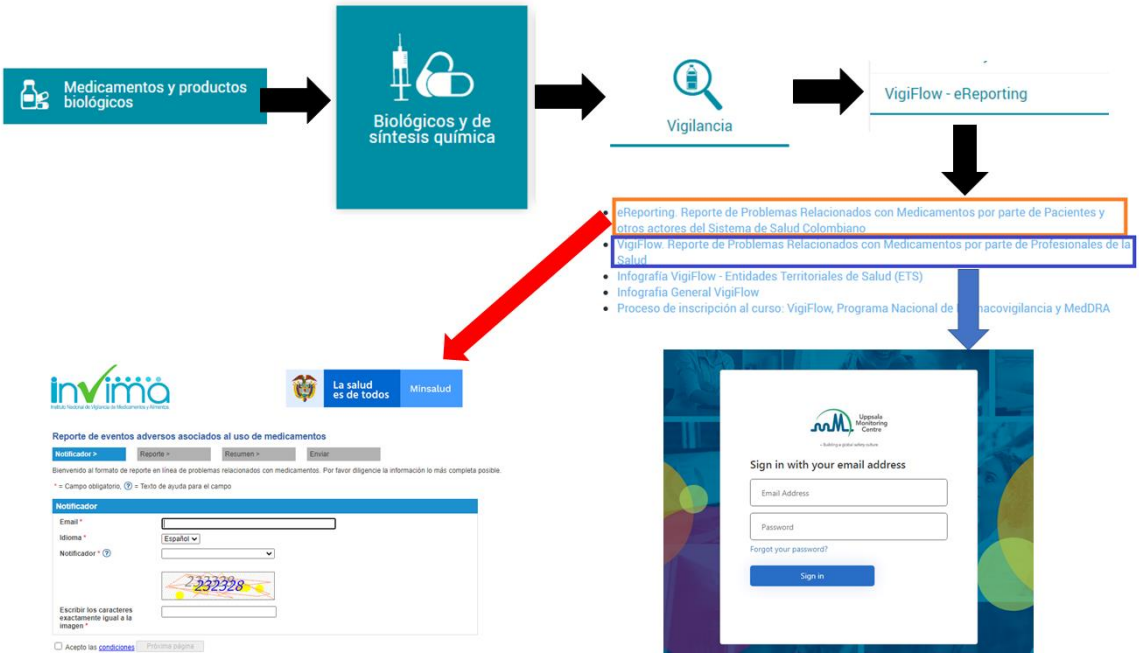


Figura 21: Acesso ao sistema de notificação VigiFlow – eReporting (Fonte: adaptado do sítio eletrónico do INVIMA [96])

O Grupo de Farmacovigilância da Direção de Medicamentos e Produtos Biológicos do INVIMA busca identificar, avaliar, analisar e comunicar suspeitas de relações causais entre eventos adversos e medicamentos, que constituem possíveis sinais de segurança a partir das informações contidas na base de dados do Sistema de Vigilância Sanitária (SIVICOS).[96]

Em uma primeira etapa, ocorre a deteção do sinal. Esse sinal pode ser gerado a partir da utilização de métodos qualitativos e métodos quantitativos. Os métodos qualitativos incluem a revisão de notificações de eventos adversos, reclamações de cidadãos ou informações provenientes da Rede Nacional de Farmacovigilância e de outras agências reguladoras. O Grupo de Farmacovigilância monitora diariamente as informações de segurança publicadas por agências reguladoras de referência (FDA, EMA, AEMPS, *Health Canada*, ANVISA, entre outras) bem como informações divulgadas pela OMS e pelo Ministério de Saúde e Proteção Social da Colômbia. Os métodos quantitativos ou estatísticos partem das informações das bases de dados de notificações de suspeitas de RAM e procuram desproporcionalidades estatísticas que geram alertas e não implicam necessariamente uma relação causal.[93,96]

A segunda etapa é a validação dos sinais, na qual as fichas técnicas dos produtos são verificadas para confirmar o conhecimento que se tem da RAM que está em estudo (são utilizadas as informações disponíveis no INVIMA e em outras agências reguladoras). A terceira etapa é de priorização de sinais (eventos de alto risco são investigados com prioridade). Dessa forma, os potenciais sinais detetados são classificados de acordo com seu impacto na saúde pública, levando-se em consideração os seguintes critérios: gravidade e

características do evento adverso, população afetada e novidade da suspeita de reação adversa ou medicamento. Na quarta etapa ocorre a avaliação dos sinais por meio da verificação de literatura científica. Após a conclusão do processo, a informação obtida é publicada em relatórios de segurança ou Boletins de Farmacovigilância ("*Farmaseguridad*") e são emitidos alertas de segurança no sítio eletrónico do INVIMA.[96]

Os relatórios de segurança são uma compilação de dados científicos com recomendações específicas para a comunidade, que buscam minimizar um risco conhecido ou prevenir a ocorrência de um evento adverso associado ao uso de um medicamento. Esses relatórios juntamente com a publicação dos alertas de segurança, buscam promover a proteção à saúde da população.[96]

Os Boletins de Farmacovigilância foram criados em 2004 (passaram a ser chamados de "*Farmaseguridad*" em 2012) e são publicados mensalmente pelo INVIMA com o objetivo de transmitir informações úteis e promover o uso seguro dos medicamentos.[93,102]

De acordo com a Resolução nº 2004009455 de 2004, os titulares de registos sanitários e fabricantes devem possuir um programa de Farmacovigilância e devem apresentar ao INVIMA relatório periódico sobre a segurança de seus produtos na Colômbia e notificar sobre alertas ou medidas sanitárias dos seus produtos em outros países. Se o fabricante do produto tiver conhecimento do evento adverso, deve informar imediatamente ao titular de registo sanitário, para que este comunique ao INVIMA. De acordo com o artigo 6º da presente Resolução, os eventos adversos graves e inesperados devem ser notificados dentro de 72 horas a partir do seu conhecimento pelo Programa de Farmacovigilância. Já os eventos adversos esperados e os eventos não graves e inesperados devem ser notificados dentro de cinco dias úteis de cada bimestre.[103]

O titular de registo sanitário deverá notificar o INVIMA até mesmo se não ocorrerem eventos adversos com medicamentos, no período correspondente ("*reporte en cero*"). A notificação de nenhum evento adverso a medicamentos é um mecanismo cujo objetivo principal é fornecer informações claras, verdadeiras e confiáveis à Agência. Para os atores definidos no artigo 2º da Resolução 1.403 de 2007, como prestadores de serviços de saúde ou qualquer estabelecimento farmacêutico que armazene, venda, distribua ou dispense medicamentos, o relato de nenhum evento ("*reporte en cero*") é de caráter voluntário.[103,104]

De acordo com a Resolução 1.403 de 2007, as Instituições devem notificar suspeitas de eventos adversos ao INVIMA no prazo de 5 dias após o vencimento do mês informado. Os eventos adversos graves devem ser notificados dentro de 72 horas a partir do seu aparecimento. E ainda, os eventos adversos associados a problemas de acesso ou disponibilidade de medicamentos devem ser encaminhados à Superintendência Nacional de Saúde com cópia para a Entidade territorial de saúde correspondente.[91]

4.1.6. China

4.1.6.1. Desenvolvimento do Quadro Legislativo Relacionado com os Medicamentos

A evolução do sistema de Farmacovigilância na China se estende por mais de 30 anos e pode ser descrita basicamente em quatro períodos: o período de preparação (1989 a 1999), o período de desenvolvimento inicial (1999 a 2004), o período de rápida expansão (2004 a 2011) e um período de estabilidade do sistema (2011 a 2018). Em 2017, a China tornou-se membro do ICH e a partir de 2018 foram realizadas algumas alterações na legislação de forma a cumprir as diretrizes do ICH.[105]

Em 1988, o governo chinês iniciou um projeto-piloto nacional de monitorização de reações adversas a medicamentos com o apoio do Ministério da Saúde, no qual participaram 14 hospitais em várias cidades e províncias, incluindo Pequim, Xangai, Guangzhou, entre outras. No final de 1989, foi estabelecido o Centro Nacional para Monitorização de RAM, também conhecido como Centro para Reavaliação de Medicamentos (em inglês, *National Center for ADR Monitoring* – NCADRM ou *Center for Drug Reevaluation*).[105,106,107]

Um ano depois, a agência *China Food and Drug Administration* (CFDA) e o Ministério da Saúde chinês publicaram medidas, chamadas de "*Measures for the Reporting and Monitoring of Adverse Drug Reactions (for Trial Implementation)*", que constituíram o primeiro regulamento para a vigilância dos eventos adversos após a comercialização dos medicamentos. Entre 1990 e 1997, dez centros provinciais de monitorização de RAM foram estabelecidos em Pequim, Tianjin, Hubei, Hunan e outras províncias.[105,106,107]

O ano de 1998 também foi um marco importante porque a China se tornou oficialmente membro do PIMM. Posteriormente, a Lei de Administração de Medicamentos (aprovada pela primeira vez em 1984) foi alterada em fevereiro de 2001 e passou a exigir que o Estado aplicasse um sistema de notificação de reações adversas a medicamentos, o que levou ao estabelecimento do Sistema de Monitorização de RAM da China (*China ADR Monitoring System* – CADRMS) em 2003, um sistema de notificação espontânea. A Lei de Administração de Medicamentos é responsável por regulamentar a pesquisa, desenvolvimento e registo dos medicamentos, fabricação, distribuição, a gestão do medicamento após sua comercialização, preços e publicidade, estoque e abastecimento entre outras informações.[105,106,108]

Com base na Lei de Administração de Medicamentos, foram publicadas várias regulamentações específicas voltadas para a vigilância da segurança de medicamentos. Em 2004, o Ministério da Saúde publicou as Medidas para Notificação e Monitorização de Reações Adversas a Medicamentos (doravante denominadas Medidas), que foram atualizadas em 2011. Essas medidas estabelecem as responsabilidades e deveres das

autoridades governamentais, fabricantes de medicamentos, distribuidores e instalações médicas e estabelece procedimentos e requisitos para a notificação, avaliação e gestão de RAMs.[105]

Em 2010, as Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos foram revisadas e em seu capítulo 10, a seção "Reclamações e Notificações de Reações Adversas" foi especialmente criada para fortalecer a responsabilidade dos fabricantes de produtos farmacêuticos com a monitorização de reações adversas.[109, 110]

Em 2011, as Medidas foram atualizadas e essa nova revisão definiu as responsabilidades provinciais e municipais pela primeira vez, padronizou ainda mais as práticas de notificação e gestão das reações adversas, incluindo procedimentos para a investigação e avaliação das mesmas. Além disso, o papel dos fabricantes na Farmacovigilância pós-comercialização foi enfatizado. Os fabricantes passaram a ser obrigados a realizar avaliações regulares das notificações de reações adversas recolhidas assim como pesquisas ativas sobre a segurança dos medicamentos. Nesse ano, existia um centro de monitorização nacional além de 34 instituições de monitorização provinciais e 333 centros regionais.[105, 107,111]

Em 2016, a CFDA estabeleceu um programa de vigilância ativa com base em registos eletrónicos de saúde, chamado "*National Adverse Drug Reaction Monitoring Sentinel Alliance Program*", com nove hospitais membros localizados em diferentes regiões. O programa estabeleceu o Sistema de Farmacovigilância Hospitalar da China (CHPS – *Hospital Pharmacovigilance System*) que, posteriormente, foi estendido para mais de 60 hospitais em 2018.[105]

Em junho de 2017, a China tornou-se membro do ICH. Em 01 de setembro de 2018, a antiga agência CFDA foi substituída pela *National Medical Products Administration* (NMPA), que se reporta ao Ministério da Saúde chinês. De forma a cumprir as diretrizes do ICH, a NMPA expediu as seguintes Publicações em setembro de 2018: Publicação número 66 de 2018 sobre a notificação direta de reações adversas pelos titulares de AIM ("*Announcement on Direct Reporting of Adverse Reactions by Drug Marketing License*") e Publicação número 131 de 2018 com as Diretrizes para recolha e notificação de reações adversas em casos individuais ("*Announcement on the Issuance of the Guidelines for the Collection and Reporting of Adverse Drug Reactions in Individual Cases*"). Essas novas publicações reforçaram ainda mais a responsabilidade dos titulares de AIM pela segurança de medicamentos e apresentaram requisitos específicos para monitorização, avaliação e notificação direta das reações adversas pelos titulares de AIM.[107,112]

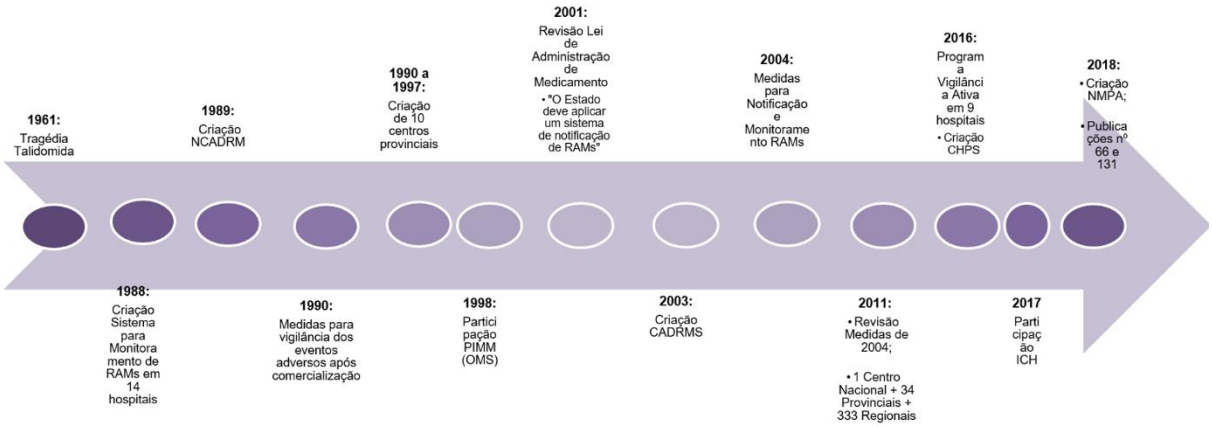


Figura 22: O surgimento da legislação de medicamentos na China (Fonte: Não aplicável – elaborado pelo autor)

4.1.6.2. Descrição do Sistema Nacional de Farmacovigilância na China

A agência NMPA regulamenta medicamentos (incluindo Medicamentos Tradicionais Chineses), dispositivos médicos e cosméticos. Entre as suas várias responsabilidades, pode-se observar: a supervisão da segurança dos produtos citados anteriormente; a realização da gestão de risco pós-mercado; a monitorização, avaliação e tratamento de eventos adversos e realização da gestão de resposta a emergências de acordo com a lei.[113]

Atualmente a NMPA é organizada em 11 Departamentos internos e possui 17 instituições afiliadas. Um dos Departamentos internos é dedicado à Regulação de Medicamentos (*Departament of Drug Regulation*) e possui a Divisão de Farmacovigilância. Uma das instituições afiliadas é o NCADRM, cujas principais responsabilidades estão apresentadas no Quadro 7.[114,115]

Quadro 7: Principais responsabilidades do NCADRM

Principais Responsabilidades do NCADRM	
1.	Organizar a formulação e revisão de padrões técnicos e normas sobre monitorização de reações adversas a medicamentos, eventos adversos a dispositivos médicos e reações adversas a cosméticos, avaliação da segurança pós-comercialização e monitorização de abuso de medicamentos.
2.	Organizar a monitorização de reações adversas a medicamentos, eventos adversos a dispositivos médicos, reações adversas a cosméticos e abuso de medicamentos.
3.	Realizar a avaliação de segurança pós-comercialização para medicamentos, dispositivos médicos e cosméticos.
4.	Orientar os Departamentos Locais na monitorização relevante e na avaliação de segurança pós-comercialização. Organizar métodos de pesquisa, consultoria técnica e intercâmbio e cooperação internacional (regional) em monitorização relevante e avaliação de segurança pós-comercialização.
5.	Participar da elaboração e adequação da Lista Nacional de Medicamentos Essenciais.
6.	Participar da elaboração e adequação do Catálogo de Medicamentos Sem Receita.
7.	Realizar outras tarefas atribuídas pela NMPA.

Fonte: adaptado do sítio eletrónico da NMPA [115]

A China possui uma rede de Farmacovigilância com quatro níveis (nacional, provincial, municipal e condado), conectada pelo sistema de notificação espontânea *online* CADRMS. As instituições de monitorização de RAMs em todos os níveis devem avaliar e gerenciar os dados de notificação e monitorizar reações adversas em suas respetivas regiões administrativas. Os eventos adversos são notificados principalmente por instituições médicas, fabricantes e distribuidores de produtos farmacêuticos.[105,106,117]

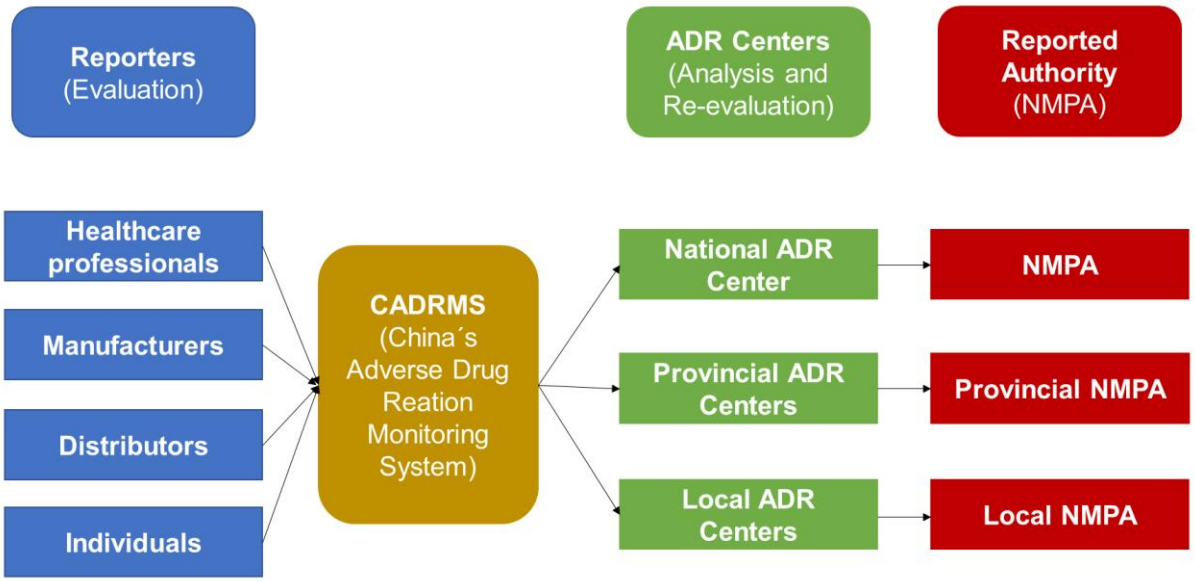


Figura 23: Estrutura organizacional do sistema de Farmacovigilância na China (Fonte: adaptado de ZHAO, et al, 2018 [105])

Como citado anteriormente, a instituição NCADRM é responsável por monitorizar as RAM e os eventos adversos a nível nacional, fornecendo apoio técnico e evidências para as decisões de gestão de risco feitas pela agência NMPA. Da mesma forma, os Centros de Monitorização de RAM provinciais e locais também foram estabelecidos como instituições de apoio técnico à Agência.[105,111]

O acesso ao CADRMS é possível através do sítio eletrónico http://www.adrs.org.cn/, que consiste nas seguintes opções iniciais: Notificação e Gestão de Reações Adversas a Medicamentos, Notificação e Gestão de Eventos Adversos de Dispositivos Médicos, Notificação e Gestão de Reações Adversas a Cosméticos e Notificação e Gestão de Abuso de Medicamentos.[118] O CADRMS inclui ICSRs, notificações de grupos de eventos adversos, notificações de RAM e/ou eventos adversos no exterior, relatórios periódicos de segurança, entre outras informações.[105]

Figura 24: Acesso ao sistema de notificação espontânea CADRMS (Fonte: adaptado e traduzido de http://www.adrs.org.cn/ [118])

De acordo com a legislação vigente, existem três Formulários de Notificação: “Formulário para Notificação de RAM/Evento Adverso (ICSRs)”, “Formulário para Notificação de Grupos de Eventos Adversos” e “Formulário para Notificação de RAM/Evento Adverso no Exterior”. Os fabricantes, distribuidores e instituições médicas devem recolher espontaneamente, registar, analisar e notificar as reações adversas e eventos adversos utilizando o “Formulário para Notificação de RAM/Evento Adverso (ICSRs)”. O “Formulário para Notificação de Grupos de Eventos Adversos” também deverá ser preenchido quando novos grupos de eventos adversos forem conhecidos ou descobertos. Quando reações adversas graves de medicamentos importados e domésticos ocorrerem no exterior, o “Formulário para Notificação de RAM/Evento Adverso no Exterior” deve ser preenchido pelo fabricante e submetido ao NCADRM em até 30 dias após o seu conhecimento.[117]

Os fabricantes, distribuidores e instituições médicas devem notificar as reações adversas novas e graves no prazo máximo de 15 dias após o seu conhecimento, os casos de morte imediatamente e as demais reações adversas no máximo em 30 dias. Se houver informações de acompanhamento, estas devem ser relatadas em tempo hábil.[117]

As instituições de monitorização de RAM dos municípios e condados devem concluir a análise e avaliação das notificações das reações adversas graves em 3 dias úteis após os seus recebimentos. Em relação às demais reações adversas, o prazo para conclusão é de 15 dias úteis. Já as instituições provinciais devem completar a avaliação no prazo de 7 dias úteis após o recebimento das reações adversas graves, avaliadas anteriormente por instituição de

monitorização de RAM de nível inferior. O NCADRM analisará e avaliará os casos de óbito e comunicará os resultados da avaliação em tempo hábil à NMPA e ao Ministério da Saúde.[117]

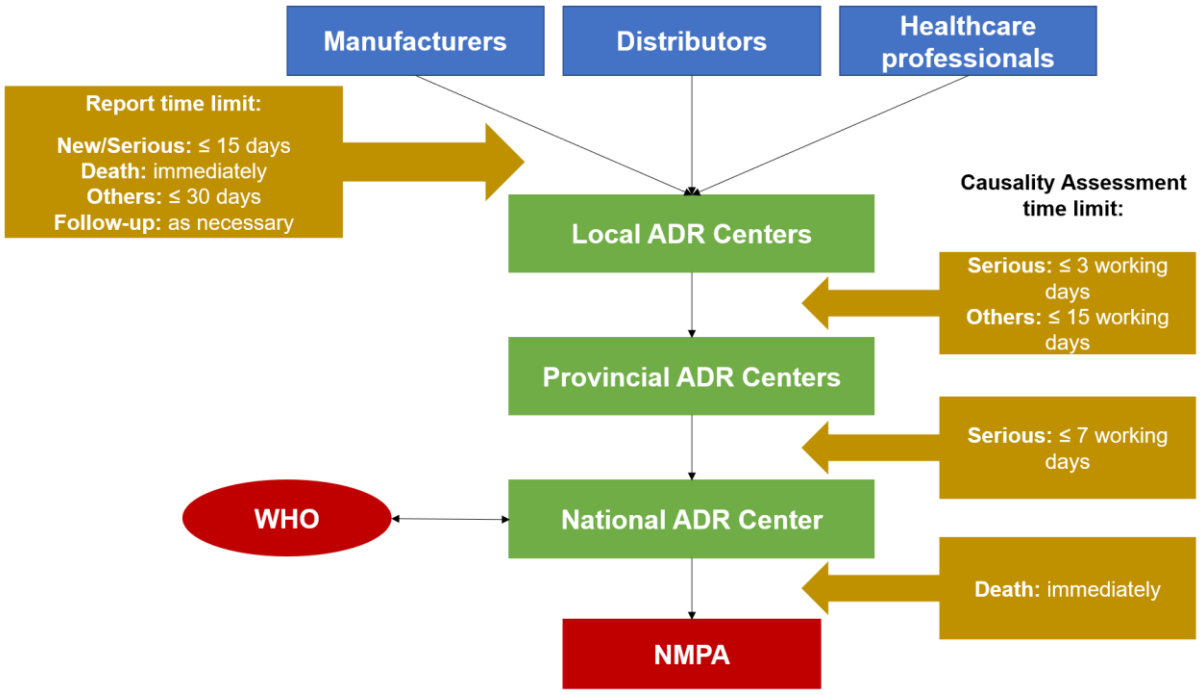


Figura 25: Prazos para notificação de RAM na China (Fonte: adaptado de ZHAO, et al, 2018 [105])

Ademais, os fabricantes devem resumir e analisar regularmente os dados obtidos através das notificações e monitorização de RAM dos medicamentos por eles fabricados, recolher informações de segurança nacionais e internacionais e realizar avaliações de benefício-risco por meio dos relatórios periódicos de segurança. Para medicamentos que se encontram no “Período de Observação de Novo Medicamento”, os RPS devem ser apresentados anualmente a partir da data de obtenção dos documentos de aprovação até a data do primeiro novo registo. A partir disso, os relatórios são apresentados a cada 5 anos. Para os demais produtos nacionais, os relatórios são apresentados a cada 5 anos. Em relação aos medicamentos importados pela primeira vez, os relatórios são apresentados anualmente, a partir da data de obtenção dos documentos de aprovação dos medicamentos importados até a data do primeiro novo registo e a partir de então, devem ser apresentados a cada 5 anos.[117]

De acordo com as Medidas, os pacientes podem notificar reações adversas novas ou graves aos seus profissionais de saúde ou fabricantes ou distribuidores de medicamentos ou até mesmo instituições locais de monitorização de RAM.[111,117]

As Publicações 66 e 131 de 2018 definiram o titular de AIM como o principal responsável pela segurança dos medicamentos. De acordo com as mesmas, o titular de AIM deve notificar as reações adversas a medicamentos descobertas ou detetadas diretamente

por meio do CADRMS, seguindo os prazos estipulados: reações adversas graves que ocorrem no território nacional devem ser notificadas no prazo de 15 dias; casos de morte e grupos de eventos adversos devem ser notificados imediatamente e as demais reações adversas em um prazo de 30 dias. Quantas às reações adversas graves ocorridas no exterior, devem ser notificadas dentro de 15 dias e as outras reações adversas devem ser incluídas nos relatórios periódicos de segurança.[119,120]

Segundo as novas Publicações, as instituições médicas e os pacientes mantêm a forma original de notificar reações adversas (conforme Medidas publicadas e revisadas em 2011), mas também podem relatar diretamente ao titular de AIM. Já a empresa farmacêutica deve se reportar diretamente ao titular.[119,120]

A Publicação 131 de 2018 segue as disposições das Diretrizes do ICH (principalmente a ICH E2D) e cita que para uma notificação ser válida deve conter no mínimo quatro informações: a(s) reação(ões) adversa(s), o(s) medicamento(s) suspeito(s) de ter(em) causado a RAM, os dados do doente e os dados do notificador, de forma que os dois sejam identificáveis. O paciente é considerado identificável quando um ou mais dos seguintes itens estão disponíveis: nome ou iniciais, sexo, idade (ou faixa etária), data de nascimento e outros códigos de identificação do paciente. Já o notificador deve fornecer um endereço de *email* válido ou outras informações para contacto posterior.[120]

É importante destacar que os nomes das reações adversas e das doenças, diagnósticos e sintomas devem ser determinados com referência à Terminologia de Reações Adversas da OMS (*WHO Adverse Reaction Terminology* – WHO-ART) ou ao dicionário médico do ICH (MedDRA).[120]

Após analisar os dados obtidos, o NCADRM publica informações de segurança dos medicamentos por meio dos Boletins Informativos de RAM, Relatórios Anuais de RAM Nacionais e Boletins de Farmacovigilância Internacional. O NCADRM também fornece rotineiramente informações do sistema CADRMS aos fabricantes. O Boletim Informativo de RAM está disponível ao público desde 2001 e tem o papel informar pacientes, profissionais de saúde e fabricantes sobre as questões de segurança de medicamentos de forma oportuna e eficiente. Para fortalecer a comunicação e o compartilhamento de informações, o NMPA também publica o Boletim de Farmacovigilância Internacional com base em informações de gestão de risco de organizações de Farmacovigilância no exterior.[111]

4.2. Comparação dos Sistemas de Farmacovigilância

Após revisão bibliográfica, o Quadro 8 a seguir apresenta um resumo comparativo dos sistemas de Farmacovigilância estudados. Foi possível observar que a União Europeia e os EUA possuem sistemas de Farmacovigilância bem estabelecidos e servem como modelo para o resto do mundo. Portugal, Brasil e Colômbia iniciaram sistemas de vigilância de medicamentos pós-comercialização nas décadas de 1990 e 2000 e encontram-se em processo de melhorias. Já a evolução do sistema na China se estende por mais de 30 anos e ainda se encontra em aperfeiçoamento.

É importante ressaltar que todos os países fazem parte do PIMM da OMS. Da mesma forma, todos são membros do ICH, exceto a Colômbia. O Brasil, até o momento, é o único país da América Latina membro do ICH, entretanto, os demais países já estão se aproximando do Fórum, como observadores, como é o caso da Colômbia.

Quadro 8: Comparação dos sistemas de Farmacovigilância das diferentes regiões

Parâmetros	União Europeia	Portugal	Brasil	EUA	Colômbia	China
Autoridade Reguladora	EMA	INFARMED	ANVISA	FDA	INVIMA	NMPA
Autoridade Responsável pela Farmacovigilância	CE, Autoridades Nacionais e EMA (Comité PRAC)	DGRM do INFARMED	CNMM, sediado na GFARM da ANVISA	CDER ou CBER	Grupo de Farmacovigilância da DMPB do INVIMA	NMPA e NCADRM (instituição afiliada
Início das atividades de Farmacovigilância	1995	1992	2001	1969	1997	1988
Membro PIMM	Não aplicável	Desde 1993	Desde 2001	Membro fundador do programa em 1968	Desde 2004	Desde 1998
Membro ICH	CE é membro regulador fundador desde 1990	Não aplicável	ANVISA é membro regulador desde 2016	FDA é membro regulador fundador desde 1990	INVIMA é observador	NMPA é membro regulador desde 2017
Diretrizes de Boas Práticas de Farmacovigilância	Good Pharmacovigillance Practices (GVP)	Good Pharmacovigillance Practices (GVP)	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; 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.	Guidance for Industry Good Pharmacovigillance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment	Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas da Organização Panamericana de Saúde	---

Parâmetros	União Europeia	Portugal	Brasil	EUA	Colômbia	China
			Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas da Organização Panamericana de Saúde			
Sistema *online* de Notificação de RAM	Não aplicável	Portal RAM	VigiMed	MedWatch	SIVICOS/VigiFlow	CADRMS
Base de Dados de Farmacovigilância	Base de dados europeia EudraVigilance (adrreports.eu)	Portal RAM	Base de Dados Nacional de Farmacovigilância	FAERS	SIVICOS/VigiFlow	CADRMS
Notificação de eventos adversos graves pelos titulares de AIM / indústria farmacêutica	Obrigatória, dentro de 15 dias	Obrigatória, dentro de 15 dias	Obrigatória, dentro de 15 dias corridos	Obrigatória, dentro de 15 dias corridos	Obrigatória, dentro de 72 horas para os graves e inesperados e dentro 5 dias úteis para os esperados e não graves e inesperados	Obrigatória, dentro de 15 dias (casos de morte deve-se notificar imediatamente)
Notificação de eventos adversos pelos pacientes e profissionais de saúde	Não aplicável	Pacientes: Voluntária Profissionais de saúde: Obrigatória	Voluntária	Voluntária	Voluntária	Voluntária
Formulários padronizados de notificação	Não aplicável	Ficha de Notificação para profissionais de saúde e Ficha de Notificação para pacientes (notificação pode ocorrer através do Portal RAM ou através da impressão das Fichas)	Formulário de Notificação para profissionais de saúde e Formulário de Notificação para pacientes	Notificação voluntária para profissionais de saúde (através do Formulário 3500), pacientes e consumidores (através do Formulário 3500B); Notificação obrigatória para indústria regulamentada através do Formulário 3500A.	Formulário FOREAM (notificação pode ocorrer através do sistema ou através da impressão do Formulário)	Formulário de Notificação através do sistema CADRMS
Codificação da RAM	MedDRA	MedDRA	MedDRA	MedDRA	MedDRA	WHO-ART ou MedDRA
Comunicação de risco	Audiências públicas, alertas de segurança	Boletins de Farmacovigilância, alertas de segurança, comunicações dirigidas aos profissionais de saúde, comunicados de impressa e materiais educacionais	Boletins Informativos, Cartas aos profissionais de saúde e alertas de segurança	Alertas de medicamentos, comunicações de segurança de medicamentos	Relatórios de Segurança, Boletins de Farmacovigilância e alertas de segurança	Boletins Informativos de RAM, Relatórios Anuais de RAM Nacionais e Boletins de Farmacovigilância Internacional, Alertas de Segurança

Fonte: Não aplicável (elaborado pelo autor)

Para avaliar as informações obtidas no presente estudo foram utilizados indicadores da OMS (tanto estruturais quanto os utilizados para programas de saúde pública), disponíveis para analisar e avaliar um sistema de Farmacovigilância. Pode-se dizer que as regiões em estudo respondem positivamente à maioria dos 14 indicadores propostos: Portugal, Brasil, EUA e Colômbia atendem 100% dos requisitos analisados. A União Europeia obteve um resultado de 78,8%, entretanto, isso deve-se ao fato da Agência Reguladora EMA não possuir um sistema de notificação direta de suspeitas de eventos adversos, uma vez que isso é feito

através das Agências Reguladoras de cada Estado-Membro europeu. Já a China atende a 92,8% dos indicadores. Os resultados encontram-se disponíveis no Quadro que se segue.

Quadro 9: Avaliação dos sistemas de Farmacovigilância através de indicadores da OMS

Indicadores		União Europeia	Portugal	Brasil	EUA	Colômbia	China
1	Existência de uma Autoridade ou Agência Reguladora de Medicamentos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2	Existência de um centro, Departamento ou Unidade Nacional de Farmacovigilância	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3	Existência de uma disposição legal sobre Farmacovigilância	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4	Existência de um sistema nacional de notificação voluntária (processo para recolha, registo e análise das notificações)	Não aplicável	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
5	Existência de um formulário padrão para notificação de RAM	Não aplicável	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6	O Formulário padrão de notificação contempla: suspeita de erros de medicação; medicamentos suspeitos de falsificação; ineficácia terapêutica; suspeita de uso indevido, abuso e/ou dependência de medicamentos; notificação de RAM pelo público em geral	Não aplicável	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
7	Existência de um sistema de divulgação regular de informações sobre segurança de medicamentos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
8	Existência de um Comité consultivo nacional de RAM ou Farmacovigilância ou um Comité de especialistas no ambiente capaz de fornecer conselhos sobre segurança de medicamentos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
9	Existência de meios de comunicação acessíveis e funcionais no centro de Farmacovigilância	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
10	Existência de uma biblioteca ou outra fonte de referência para informações de segurança de medicamentos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
11	Existência de um sistema informatizado de gestão de notificação de casos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
12	Existência de requisitos que obrigam os titulares de AIM a enviar relatórios periódicos de atualização de segurança	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
13	Atividades de Farmacovigilância incluídas no documento operacional do programa de saúde pública	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
14	Toda as principais diretrizes ou protocolos de tratamento em uso no programa de saúde pública consideram sistematicamente a Farmacovigilância	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Fonte: Não aplicável (elaborado pelo autor)

O único requisito que a China não respondeu positivamente foi o de número 6, que diz: “O formulário padrão de notificação contempla: suspeita de erros de medicação; medicamentos suspeitos de falsificação; ineficácia terapêutica; suspeita de uso indevido,

abuso e/ou dependência de medicamentos; notificação de RAM pelo público em geral?". De acordo com a legislação vigente na China, titulares de AIM, fabricantes, distribuidores e instituições médicas têm a obrigação de notificar reações adversas. Já os pacientes podem notificar de forma voluntária. Embora os pacientes possam notificar reações adversas de forma independente na China, não existe um sistema claro para que eles façam isso. O sistema de notificação espontânea CADRMS apresenta acesso apenas para os titulares de AIM, empresas e instituições médicas. Segundo Chen, et al (2019), "os pacientes não sabem como notificar reações adversas a medicamentos, além disso, a proporção de notificação por eles é baixa". [121]

Para melhoria dessa questão, pode ser necessária uma reforma do sistema de Farmacovigilância na China, de forma a clarificar o processo de notificação pelos pacientes. Sugere-se também políticas de incentivo e esclarecimentos quanto à notificação no sítio eletrónico da Agência Reguladora.

Além disso, não foi possível detetar, durante a presente revisão bibliográfica, nenhuma orientação de Boas Práticas de Farmacovigilância na China. Outra sugestão refere-se à criação de diretrizes de Boas Práticas, visto que são importantes para auxiliar na execução das legislações do país em relação ao referido tema.

Como citado anteriormente, Brasil e Colômbia atendem 100% dos requisitos analisados. Ainda assim, cabem algumas melhorias, especialmente no que diz respeito às estratégias de comunicação de risco. Foi possível verificar que não existe uma periodicidade definida na publicação dos Boletins de Farmacovigilância no sítio eletrónico da ANVISA. Desde a sua criação em 2012, foram publicados quatro números do boletim, porém sua publicação foi interrompida em meados de 2013. Em 2018, a GFARM decidiu retomar as publicações, mas é possível constatar que ainda assim não existe periodicidade de publicação. Já a Colômbia publica Boletins de Farmacovigilância ("*Farmaseguridad"*) mensalmente no seu sítio eletrónico. Entretanto, também se observou que essa periodicidade não ocorre, uma vez que não existem Boletins publicados durante todo o ano de 2019 e nem em alguns meses de 2017 e 2020, por exemplo. As demais regiões não apresentaram tal problema.

Portugal cumpriu com todos os indicadores avaliados. Desde sua criação em 1992, o SNF português tem evoluído, tornando-se mais robusto e eficiente. É importante mencionar que o INFARMED tem tido uma participação ativa no sistema europeu de Farmacovigilância, através do PRAC.

A evolução da Farmacovigilância tem sido notável em todas as regiões e a perspectiva futura é de contínuo aperfeiçoamento dos seus sistemas para harmonização das práticas. Como visto anteriormente, Brasil e Colômbia adotaram o sistema VigiFlow da OMS e estão implementando as orientações do ICH. A transição para o novo sistema da OMS ocorre de

forma gradual nos dois países e, em breve, estará finalizada. Da mesma forma, a China recentemente publicou novas legislações para cumprir com as diretrizes ICH, que reforçaram ainda mais a responsabilidade dos titulares de AIM pela segurança de medicamentos.

5. Conclusões

O objetivo geral deste trabalho foi atingido, uma vez que foi realizada revisão bibliográfica com a descrição dos sistemas de Farmacovigilância da União Europeia, Portugal, Brasil, EUA, Colômbia e China, assim como a comparação dos mesmos e a caracterização e comparação dos processos de recolha, registo e análise das notificações espontâneas dessas regiões.

Verificou-se que os sistemas cumprem a maior parte dos 14 indicadores estudados. A União Europeia e os EUA possuem sistemas de Farmacovigilância bem estabelecidos. O SNF português tem evoluído e se tornado cada vez mais robusto e eficiente. E o INFARMED tem tido uma participação ativa no sistema europeu de Farmacovigilância. Entretanto, a China como grande produtora de medicamentos, requer uma Farmacovigilância mais rigorosa. Embora os pacientes possam notificar reações adversas voluntariamente, não existe um sistema claro para que eles o façam. O sistema de notificação espontânea CADRMS apresenta acesso apenas para os titulares de AIM, empresas e instituições médicas. Outro aspeto importante é a inexistência de orientações de Boas Práticas de Farmacovigilância. Portanto, algumas melhorias são necessárias, tais como: clarificação do processo de notificação pelos pacientes, criação de políticas de incentivo e esclarecimentos quanto à notificação no sítio eletrónico da Agência Reguladora NMPA e elaboração de diretrizes de Boas Práticas de Farmacovigilância.

No que diz respeito às estratégias de comunicação de risco, no Brasil verificou-se a necessidade de uma periodicidade definida na publicação dos Boletins de Farmacovigilância. Quanto à Colômbia, já existe uma periodicidade definida, mensal, mas não efetivamente cumprida.

Pode-se concluir que a evolução da Farmacovigilância tem sido notável em todas as regiões e a perspectiva futura é de contínuo aperfeiçoamento dos seus sistemas para harmonização das práticas. Como visto, Brasil e Colômbia adotaram o sistema VigiFlow da OMS e estão implementando as orientações do ICH. A transição para o novo sistema da OMS ocorre de forma gradual nos dois países e, em breve, estará finalizada. Da mesma forma, a China recentemente publicou novas legislações para cumprir com as diretrizes ICH, que reforçaram ainda mais a responsabilidade dos titulares de AIM pela segurança de medicamentos. É necessário ressaltar a importância da evolução dos sistemas de Farmacovigilância pois, somente através de monitorização adequada, sustentada por um

Programa de Farmacovigilância robusto, será possível aprimorar a segurança, a fim de que a administração dos medicamentos não represente risco para a saúde da população.

6. Referências Bibliográficas

1. Isabel Gonçalves Ramos M. UNIVERSIDADE DO ALGARVE FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, BIOQUÍMICA E FARMÁCIA "Autorização de Introdução no Mercado de novos medicamentos em Portugal." 2011.

2. INFARMED. [Internet]. [cited 2020 Nov 29]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/SaibaMaisSobre2.pdf/f2d5dcac-d7bf-406c-af28-61bed660f3db?version=1.1

3. The Pharmaceutical Industry in Figures [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 16]. Available from: www.efpia.eu

4. ICH Guideline. General Considerations for Clinical Trials E8 [Internet]. [cited 2020 Nov 29]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf

5. Soares S, Roque F, Teixeira Rodrigues A, Figueiras A, Herdeiro MT. Safety Alerts: An Observational Study in Portugal. Clin Ther. 2015;37(9):2122–8.

6. Maciejewski M, Lounkine E, Whitebread S, Farmer P, DuMouchel W, Shoichet BK, et al. Reverse translation of adverse event reports paves the way for de-risking preclinical off-targets. Elife. 2017;6:1–25.

7. Elshafie S, Zaghloul I, Roberti AM. Pharmacovigilance in developing countries (part I): importance and challenges. Int J Clin Pharm [Internet]. 2018;40(4):758–63. Available from: https://doi.org/10.1007/s11096-017-0570-z

8. Lopes, T P C Da S. Gestão do Sinal e Avaliação de Risco em Medicamentos. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde. 2019;

9. Cronologia Farmacovigilância – INFARMED. [Internet]. [cited 2021 Jan 27]. Available from: https://app10.infarmed.pt/25_anos/cronologia/farmacovigilancia.html

10. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. Int J Clin Pharm [Internet]. 2018;40(4):744–7. Available from: https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1

11. De Castro, L M N A T. Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária. Pharmacovigilance and the safety of veterinary medicinal products. 2018;

12. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O sistema português de farmacovigilância. Acta Med Port. 2012;25(4):241–9.

13. UMC | WHO programme members [Internet]. [cited 2020 Dec 10]. Available from: https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/

14. WHO | The WHO Programme for International Drug Monitoring. WHO [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 10]; Available from: http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/drug_monitoring_prog/en/

15. UMC | VigiBase [Internet]. [cited 2020 Dec 20]. Available from: https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/

16. Organização Mundial da Saúde. A importância da Farmacovigilância [Internet]. Monitorização da segurança dos medicamentos. 2005. 48p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf

17. Moore N. The past, present and perhaps future of pharmacovigilance: Homage to Folke Sjoqvist. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(SUPPL.1).

18. Romão NJMHA. Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. Ordem dos Farm [Internet]. 2016;1–52. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Nuno_Jorge_Mangorrinha_Henriques_Amorim_Romao.pdf

19. Pêgo A, Pereira A da C, Figueiredo A, Araújo A, Severiano AI, Macedo A, et al. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos [Internet]. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. 2018. 580 p. Available from: http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html

20. WHO | Safety and Vigilance - Medicines [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/en/

21. ICH Official web site: History – ICH [Internet]. [cited 2021 Jan 1]. Available from: https://www.ich.org/page/history

22. Hans M, Kumar Gupta S. Comparative evaluation of pharmacovigilance regulation of the United States, United Kingdom, Canada, India and the need for global harmonized practices. 2018 [cited 2020 Aug 24]; Available from: www.picronline.org

23. ICH Official web site: Mission – ICH [Internet]. [cited 2021 Jan 1]. Available from: https://www.ich.org/page/mission

24. ICH Official web site: Members and Observers – ICH [Internet]. [cited 2021 Jan 1]. Available from: https://www.ich.org/page/members-observers

25. ICH Official web site: Guidelines – ICH [Internet]. [cited 2021 Jan 1]. Available from: https://www.ich.org/page/ich-guidelines

26. History | MedDRA [Internet]. [cited 2021 Jan 2]. Available from: https://www.meddra.org/about-meddra/history

27. MedDRA [Internet]. [cited 2021 Jan 2]. Available from: https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome

28. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. Drug Saf. 2017;40(10):855–69.

29. Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: Considerations for biosimilars. Drug Saf. 2014;37(1):9–18.

30. Directive 2012/26/EU of the European Parliament and of the Council - EUR-Lex [Internet]. [cited 2021 Feb 6]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32012L0026

31. Regulation (EU) nº 1027/2012 of the European Parliament and of the Council - EUR-Lex [Internet]. [cited 2021 Feb 6]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32012R1027

32. Commission Implementing Regulation (EU) nº 198/2013. [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0198&from=EN

33. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional – INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional

34. Regulation (EC) nº 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20190128&from=EN

35. Commission Delegated Regulation (EU) nº 357/2014 - EUR-Lex [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32014R0357

36. Regulation (EU) nº 658/2014 of the European Parliament and of the Council - EUR-Lex [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32014R0658

37. Pharmacovigilance: Overview | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview

38. Hanzl-Dujmović I, Sulić-Milišić Z, Starešinić-Šernhorst I. Issues with regulatory pharmacovigilance in East European countries: The industry perspective. Toxicol Lett. 2007;168(3):228–35.

39. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are

40. EMA Pharmacovigilance System Manual. [cited 2021 Jan 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-pharmacovigilance-system-manual_en.pdf

41. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac

42. PRAC Rules of Procedure - Rev.2 [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-rules-procedure_en.pdf

43. EudraVigilance: electronic reporting | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-electronic-reporting

44. EudraVigilance | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance

45. EudraVigilance system overview | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview

46. Good Pharmacovigilance Practices | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices

47. Corrêa-Nunes AM. O sistema de Farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento). Cad Saude Publica. 1998;14(4):725–33.

48. O poder Institucional e a regulação do medicamento em Portugal da DGAF ao INFARMED (1984–1993) [Internet]. [cited 2021 Feb 4]. Available from: https://eg.uc.pt/bitstream/10316/46235/1/O poder institucional.pdf

49. Decreto-Lei 72/91, 1991-02-08 - DRE [Internet]. [cited 2021 Jan 31]. Available from: https://dre.pt/pesquisa/-/search/478253/details/maximized

50. Evolução do Sistema Nacional de Farmacovigilância. Marcos Históricos e Sistemas de Informação. INFARMED [Internet]. [cited 2021 Jan 31]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2872092/Marcos_Historicos/2d8d0646-80a4-4624-b007-05f98236cbf2?version=1.0

51. Portaria 605/99, 1999-08-05 - DRE [Internet]. [cited 2021 Jan 31]. Available from: https://dre.pt/pesquisa/-/search/426770/details/maximized

52. Sistema de Farmacovigilância - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Feb 9]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/sistema-de-farmacovigilancia

53. Decreto-Lei 128/2013, 2013-09-05 - DRE [Internet]. [cited 2021 Feb 10]. Available from: https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/499269/details/normal?p_p_auth=5nf4WkyB

54. Notificar reação - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Feb 9]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram

55. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm

56. Pepe VLE, Novaes HMD. National pharmacovigilance systems in Brazil and Portugal: Similarities, differences, and challenges. Cad Saude Publica. 2020;36(7):1–15.

57. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998 [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html

58. Boletim de Farmacovigilância nº 06.pdf — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-

br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-06.pdf/view

59. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm

60. Boletim de Farmacovigilância nº 01.pdf — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-01.pdf/view

61. Portaria nº 696, de 07 de maio de 2001 – Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0696_07_05_2001.html

62. Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009 – Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html

63. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 4 de 10/02/2009 – Anvisa [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28319

64. Instrução Normativa – IN nº 14 de 27/10/2009 – Anvisa [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28370

65. Boletim de Farmacovigilância nº 05.pdf — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Jan 1]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-05.pdf/view

66. RDC nº 51 de 29/09/2014 - Anvisa [Internet]. [cited 2021 Feb 14]. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29248

67. Varallo FR, Forgerini M, Herdeiro MT, de Carvalho Mastroianni P. Harmonization of Pharmacovigilance Regulation in Brazil: Opportunities to Improve Risk Communication. Clin Ther [Internet]. 2019;41(3):598–603. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.01.013

68. Boletim de Farmacovigilância nº 13.pdf — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Jan 1]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-13.pdf/view

69. Portaria n° 1.856, de 7 de Novembro de 2017 – Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2021 Feb 14]. Available from: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19402407/do1-2017-11-09-portaria-n-1-856-de-7-de-novembro-de-2017-19402343

70. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA [Internet]. [cited 2021 Feb 14]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br

71. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 406 de 22/07/2020 – ANVISA [Internet]. [cited 2021 Jan 1]. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/428924

72. The History of FDA's Fight for Consumer Protection and Public Health | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: https://www.fda.gov/about-fda/history-fdas-fight-consumer-protection-and-public-health

73. Laws Enforced by FDA | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda

74. Promoting Safe & Effective Drugs for 100 Years | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/promoting-safe-effective-drugs-100-years

75. Drug Safety [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: https://web.archive.org/web/20150608193454/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM300944.pdf

76. Drug Safety Report Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 26]. Available from: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Advances-in-FDA%27s-Safety-Program-for-Marketed-Drugs-%28PDF---188KB%29.pdf

77. eCFR – Home [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: https://ecfr.federalregister.gov/

78. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations

79. FDA Organization | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization

80. B.H. J, K.C. T. Regulatory requirements of Pharmacovigilance system and its comparison in India and USA. J Glob Trends Pharm Sci [Internet]. 2015;6(1):2351–6. Available from: http://www.jgtps.com/admin/uploads/fK2E0w.pdf%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=604833486

81. MedWatch Forms for FDA Safety Reporting | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/medwatch-forms-fda-safety-reporting

82. MedWatch Online Voluntary Reporting Form [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm

83. Drug Safety Priorities 2016: Initiatives and Innovation | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-priorities-2016-initiatives-and-innovation

84. MedWatch Voluntary Report [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting.faqs

85. Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS) | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers

86. Electronic Code of Federal Regulations (eCFR) [Internet]. [cited 2021 Feb 26]. Available from: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=9fff777490f2ab531f8beb90cbcfae7f&mc=true&node=se21.5.314_180&rgn=div8

87. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 27]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/good-pharmacovigilance-practices-and-pharmacoepidemiologic-assessment

88. Qué hacemos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/es/web/guest/que-hacemos

89. Decreto número 677 de 1995 (26 de abril) [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/828720/decreto_677_1995.pdf/bd528b6b-8114-0ac7-fc70-d7c6e0003fbb

90. Alberto C, Ospina C, Urbina P. La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. Rev Médicas Uis. 2012;24(1).

91. Resolución número 1403 de 2007 (14 de mayo) [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/828720/resolucion_1403_2007.pdf/5d3f675d-ad01-9b32-fe9d-cf665b5be9ba

92. Decreto número 780 de 2016 (6 de mayo) [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/828720/Decreto+0780+de+2016.pdf/9460dc71-5e39-4e57-e433-23a13b4e4b90

93. Boletín Farmaseguridad Vol. 9, nº 1/Enero – Agosto/2020 [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/3925561/Boletín+Farmaseguridad+Vol.+9+No.+1+Enero-+Agosto+de+2020.pdf

94. Programa Nacional de Farmacovigilancia [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/3910665/Infografía+General+VigiFlow.pdf

95. Quiénes somos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/es/web/guest/quienes-somos

96. Biológicos y de síntesis química - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/en/biológicos-y-de-síntesis-química

97. Boletín Farmaseguridad Vol. 4, nº 1/Enero – Febrero/2015 [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/462902/FV_Farmaseguridad_Vol_4_N+1_2015.pdf/7006fdf2-2635-9b79-29aa-5f6eb87dba11

98. Dispositivos médicos y equipos biomédicos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/en/dispositivos-medicos-y-equipos-biomedicos

99. Boletín Farmaseguridad Vol. 5, nº 2/Marzo – Abril/2016 [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/462902/Farmaseguridad-Vol-5-N-2.pdf/e274e935-758a-3d10-33c0-b48825e7e7ca

100. Instructivo para habilitar usuario de ingreso a VigiFlow® [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/851927/Instructivo+para+activar+usuario+VigiFlow.pdf

101. Reporte de Problemas Relacionados con Medicamentos por parte de Pacientes y otros actores del Sistema de Salud Colombiano – eReporting [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/851927/Instructivo+Reporte+de+PRM+por+parte+de+Pacientes+y+otros+actores+del+Sistema+de+Salud+Colombiano+-+eReporting.pdf

102. Boletín Farmaseguridad nº 1/Septiembre de 2012 [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Edicion+1+FarmaSeguridad-Sept-Def.pdf/63fe4e15-daf2-6aa1-d982-919c457c29fe

103. Resolución nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004 [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/828720/resolucion_2004009455_2004.pdf/14bea02f-1fb0-79ed-767d-6c7bf6f18aaa

104. Circular 600-1330-15 – INVIMA[Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/828720/Circular+600-1330-15.pdf/1488d5cb-2efb-2713-31bf-83db34203f2f

105. Zhao Y, Wang T, Li G, Sun S. Pharmacovigilance in China: development and challenges. Int J Clin Pharm [Internet]. 2018; 40(4):823–31. Available from: https://doi.org/10.1007/s11096-018-0693-x

106. The evolution and challenges of China's pharmacovigilance system. React Wkly. 2018; 1715(1):4–4. Available from: https://doi.org/10.1007/s40278-018-50552-x

107. Li L, Yin J. Drug Safety Evaluation in China. 2019. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11882-019-0872-4

108. Drug Administration Law of the People's Republic of China [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: http://www.npc.gov.cn/englishnpc/c23934/202012/3c19c24f9ca04d1ba0678c6f8f8a4a8a.shtml

109. Zhang L, Yan J, Liu X, Ye Z, Yang X, Meyboom R, et al. Pharmacovigilance practice and risk control of Traditional Chinese Medicine drugs in China: current status and future perspective. J Ethnopharmacol [Internet]. 2012;140(3):519–25. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.058

110. Good Manufacturing Practice for Drugs (2010 Revision) [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: http://english.nmpa.gov.cn/2019-07/25/c_390613.htm

111. Zhang L, Wong LYL, He Y, Wong ICK. Pharmacovigilance in China: Current Situation, Successes and Challenges. Drug Saf. 2014;37(10):765–70.

112. NMPA issued the Announcement on the Annual Report for National ADR Monitoring (2018) [Internet]. [cited 2021 Apr 15]. Available from: http://english.nmpa.gov.cn/2019-10/18/c_424826.htm

113. Main Responsibilities of the National Medical Products Administration [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: http://subsites.chinadaily.com.cn/nmpa/2019-07/18/c_377587.htm

114. Affiliated Institutions of the National Medical Products Administration [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: http://subsites.chinadaily.com.cn/nmpa/affiliatedIinstitutions.html

115. NMPA Organizations [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: http://subsites.chinadaily.com.cn/nmpa/NMPAorganizations_2.html

116. Center for Drug Reevaluation of NMPA (National Center for ADR Monitoring) [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: http://subsites.chinadaily.com.cn/nmpa/2019-07/19/c_389171.htm

117. Decree of the Ministry of Health of the People's Republic of China [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: http://english.nmpa.gov.cn/2019-12/14/c_432227_2.htm

118. National Adverse Drug Reaction Monitoring System [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: http://www.adrs.org.cn/

119. 国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告（2018年第66号） [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20180930174301286.html

120. 国家药品监督管理局网站发布《关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告》- [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: http://cjpi.org.cn/zryyxxw/yaop/cfdatz/webinfo/2018/12/1546793718227908.htm

121. Chen Y, Niu R, Xiang Y, Wang N, Bai J, Feng B. The quality of spontaneous adverse drug reaction reports in China: A descriptive study. Biol Pharm Bull. 2019;42(12):2083–8.