UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)

SEBASTIÃO LOMBA DA ROCHA NETO

ESTUDO COMPARATIVO DA HARMONIZAÇÃO REGULATÓRIA PARA A FARMACOVIGILÂNCIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA ENTRE BRASIL, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E EUROPA

Salvador

2020

SEBASTIÃO LOMBA DA ROCHA NETO

ESTUDO COMPARATIVO DA HARMONIZAÇÃO REGULATÓRIA PARA A FARMACOVIGILÂNCIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA ENTRE BRASIL, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E EUROPA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Edith Cristina Laignier Cazedey

Coorientador: Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior

Linha de Pesquisa: Linha II – Avaliação de Fármacos, Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos

Salvador

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Sistema de Bibliotecas da UNEB
Dados fornecidos pelo autor

R672e Rocha Neto, Sebastião Lomba da

Estudo comparativo da harmonização regulatória para a farmacovigilância na indústria farmacêutica entre Brasil, Estados Unidos da América e Europa / Sebastião Lomba da Rocha Neto.-- Salvador, 2020.

120 fls.

Orientador(a): Profa. Dra. Edith Cristina Laignier Cazedey.
Coorientador(a): Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior.
Inclui Referências

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Câmpus I. 2020.

1.Farmacovigilância. 2.Indústria farmacêutica. 3.Regulamentação. 4.Harmonização.

CDD: 615

FOLHA DE APROVAÇÃO

"ESTUDO COMPARATIVO DA HARMONIZAÇÃO REGULATÓRIA PARA A FARMACOVIGILÂNCIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA ENTRE BRASIL, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E EUROPA"

SEBASTIÃO LOMBA DA ROCHA NETO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 5 de novembro de 2020, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:

Professora Dra. EDITH CRISTINA LAIGNIER CAZEDEY
Universidade Federal da Bahia - UFBA
Doutorado em Ciências Farmacêuticas
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Professor Dr. ANIBAL DE FREITAS SANTOS JUNIOR
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Química
Universidade Federal da Bahia

Professora Dra. GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia

Professora Dra. LUCIA DE ARAÚJO COSTA BEISL NOBLAT
Universidade Federal da Bahia - UFBA
Doutorado em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia

Dedicatória

À Ana Flávia, sua luminosidade, intensidade, amor e força me fazem continuar a caminhada de evolução e acreditar que vale à pena tornar-me cada dia melhor para mim, para o próximo e para o mundo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Profª Lúcia Noblat por toda disponibilidade e dedicação ao ensino da Farmacovigilância e da Clínica Farmacêutica durante meus primeiros e fundamentais anos de prática profissional, no Complexo Hospitalar Universitário Profº Edgard Santos (C-HUPES). Jamais trilharia a carreira e a paixão pela Farmacovigilância sem ter recebido esta carga técnica e profissional. Minha total gratidão.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA) da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), em especial aos Professores Edith Cristina Laignier Cazedey e Aníbal de Freitas Santos Júnior, orientadora e co-orientador, respectivamente. Fazer parte da primeira turma foi desafiador, porém muito gratificante.

Por fim, mas não menos importante, aos queridos colegas do PPGFARMA – Turma 1. Estou absolutamente convencido que a riqueza do nosso aprendizado tem relação direta com a responsabilidade e a maturidade das nossas discussões. Tive a sensação de jogar em um time de craques. Foi um prazer imenso tê-los por perto nesta jornada.

RESUMO

ROCHA-NETO, S. L. R. **Estudo Comparativo da Harmonização Regulatória para a Farmacovigilância na Indústria Farmacêutica entre Brasil, Estados Unidos da América e Europa.** Salvador: Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia, 2020.120p.

Introdução: A farmacovigilância é a ciência responsável pela detecção e avaliação das reações adversas a medicamentos com o principal objetivo de prevenir sua ocorrência. Sua importância é notável, uma vez que os estudos de pré-comercialização são limitados para identificar todos os eventos adversos (EA) na população. As indústrias farmacêuticas têm importante papel na avaliação das notificações dos seus produtos e da revisão periódica de sua segurança. Neste sentido, elas também devem possuir seus próprios centros de farmacovigilância para tratamento e notificação de EA aos seus produtos, de acordo com as normas sanitárias dos países em que atuam. **Objetivo:** Esta pesquisa teve como objetivo analisar, comparativamente, o grau de harmonização das exigências regulatórias para a normatização da farmacovigilância para a indústria farmacêutica entre o Brasil, Estados Unidos da América (EUA) e Europa. **Material e Métodos:** Foram identificadas normas atuais e anteriores para notificação de Eventos Adversos (EA) pelas indústrias farmacêuticas às agências regulatórias das regiões estudadas. Foram elaborados 17 indicadores qualitativos e um sistema de pontuação para realizar o estudo comparativo das normas. **Resultados:** No total, foram avaliados 68 indicadores, 73,5% deles foram classificados como “Cumpre totalmente; 19,1% como “Cumpre parcialmente” e; 7,4% como “Não cumpre”. Para a RDC nº 04/2009, 82,4% foram classificados como “Cumpre totalmente” e 17,6% como “Cumpre parcialmente”. Já a RDC nº 406/2020 obteve 70,6% como “Cumpre totalmente” e 29,4% como “Cumpre parcialmente”. Para a norma da FDA, 47,1% foram classificados como “Cumpre totalmente”, 23,5% como “Cumpre parcialmente” e 29,4% como “Não cumpre”. A regra europeia obteve 94,1% como “Cumpre totalmente” e 5,9%. como “Cumpre parcialmente”**. Conclusões:** Os indicadores propostos foram capazes de identificar as diferenças de harmonização das normas avaliadas. Os regulamentos brasileiros se assemelham mais ao europeu, em especial com relação ao detalhamento das exigências, à documentação e ao sistema de qualidade. A norma norte-americana tem foco na identificação e propagação de sinais de segurança pós-comercialização e estudos farmacoepidemiológicos. As normas brasileiras evoluíram após sua revisão. A harmonização das regras de farmacovigilância para DRM é importante ferramenta para a comunicação global de informações de segurança, permitindo melhor avaliação do perfil benefício/risco, gerando o uso mais seguro e protegendo à saúde pública.

Palavras-chave: farmacovigilância; indústria farmacêutica; regulamentação; harmonização.

ABSTRACT

ROCHA-NETO, S. L. R. **Comparative Study of Requirements Harmonization for Pharmacovigilance in the Pharmaceutical Industry between Brazil, United States of America and Europe.** Salvador: Life Science Department, Bahia State University, 2020. 120p.

Introduction: Pharmacovigilance is the science responsible for detecting and evaluating adverse drug reactions with the main objective to prevent their occurrence. The importance is remarkable, once the pre-marketing studies are limited to identifying all adverse events (AE) in the population. The pharmaceutical industries have an important role to evaluate the notifications of their products and periodically review their safety profile. In this way, they must also have their own pharmacovigilance centers for the treatment and notification of AE to their products, in accordance with the standards required by the countries in which they commercialize. **Objective:** This work had as objective to analyze, comparatively, the degree of harmonization of regulatory requirements for the standardization of pharmacovigilance for the pharmaceutical industry between Brazil, United States of America (USA) and Europe. **Material and Methods:** Were identified current and previous standards for notification of EA by the pharmaceutical industries to regulatory authorities in the assessed regions. Were developed to carry out the comparative study of the standards 17 qualitative indicators and a scoring system. **Results:** In total, 68 indicators were evaluated, of which 73,5% were classified as “Completely complies”; 19,1% as “Partially complies” and; 7,4% as “Do not comply”. For RDC Nº 04/2009, 82,4% were classified as " Completely complies" and 17,6% as "Partially complies". RDC nº 406/2020, obtained 70,6% as " Completely complies" and 29,4% as "Partially complies". For the FDA requirements, 47,1% were classified as " Completely complies", 23,5% as " Partially complies" and 29,4% as "Does not comply". The European rules obtained 94,1% as " Completely complies" and 5,9%. as “Partially complies”. **Conclusions:** The proposed indicators achieved the objective to identify the differences in harmonization of the evaluated standards. Brazilian rules are more similar to European ones, mainly regarding the details of requirements, documentation and quality system. The North American standards focuses on the identification and dissemination of post-marketing safety signs and pharmacoepidemiology studies. Brazilian standards evolved after their review. The harmonization of pharmacovigilance rules for DRM is an important tool for the global communication of safety information, allowing a better assessment of the benefit-risk profile, generating confidence use and protecting public health.

Keywords: pharmacovigilance; industrial pharmacy; requirements; harmonization.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIM	- Autorização de introdução no mercado
ANC	- Autoridades nacionais competentes
CENTRAL	- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CFR	- *Code of Federal Regulations*
CIOMS	- *Council for International Organizations of Medical Sciences*
CNMM	- Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
DD	- Dose diária
DDD	- Dose diária definida
DRM	- Detentor de Registro de Medicamentos
DRSU	- *Drug Safety Research Unit*
EA	- Evento adverso
EAM	- Evento Adverso a Medicamentos
EMA	- *European Medicines Agency*
EUA	- Estados Unidos da América
EUM	- Estudos de Utilização de Medicamentos
FDA	- *Food and Drug Administration*
GP	- *General practioneers*
ICH	- *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*
ICSR	- *Individual Case Safety Reports*
IPRP	- *International Pharmaceutical Regulators Programme*
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OPAS	- Organização Pan-americana da Saúde
PADE	- *Post marketing adverse drug experience*
PADER	- *Periodic Adverse Drug Experience Report*

PEM - *Prescription Event Monitoring*

PFV - Plano de Farmacovigilância

PMR - Plano de Minimização de Riscos

PRAC - *Pharmacovigilance* Risk Assessment Committee

PSUR - *Periodic update safety report*

PSMF - *Pharmacovigilance* System Master File

QT - Queixa Técnica

RAM - Reação Adversa a Medicamentos

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA

REMS - *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*

RMM - *Risk Minimisation Measure*

RMP - *Risk management plan*

RPBR - Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco

RPF - Relatório Periódico de Farmacovigilância

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor

SF - Sistema de Farmacovigilância

SNVS - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

WHO - *World Health Organization*

UE - União Europeia

Ufarm - Unidade de Farmacovigilância

UMC - *The Uppsala Monitoring Center*

URM - Uso Racional de Medicamentos

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

FIGURA 1 – ANÁLISE GERAL DA AVALIAÇÃO DOS INDICADORES DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO "CUMPRE TOTALMENTE", "CUMPRE PARCIALMENTE" E "NÃO CUMPRE", DAS 4 REGULAMENTAÇÕES DE NORMAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. 94

GRÁFICO 1 – AVALIAÇÃO PERCENTUAL DOS INDICADORES DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO "CUMPRE TOTALMENTE", "CUMPRE PARCIALMENTE" E "NÃO CUMPRE", DAS 4 REGULAMENTAÇÕES DE NORMAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. 95

LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELA 1 – RESULTADO DA ANÁLISE DOS INDICADORES APLICADO À RDC Nº 04/2009 PARA AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS NORMATIVAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 77

TABELA 2 – RESULTADO DA ANÁLISE DOS INDICADORES APLICADO À RDC Nº 406/2020 PARA AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS NORMATIVAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 82

TABELA 3 – RESULTADO DA ANÁLISE DOS INDICADORES APLICADO À FDA – GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES AND PHARMACOEPIDEMIOLOGIC ASSESSMENT PARA AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS NORMATIVAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 88

TABELA 5 – AVALIAÇÃO PERCENTUAL DOS INDICADORES DE ACORDO COM SUA CLASSIFICAÇÃO PARA AS REGULAMENTAÇÕES DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 96

TABELA 6 – AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DOS INDICADORES DE ACORDO COM SUA CLASSIFICAÇÃO PARA AS REGULAMENTAÇÕES DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 97

TABELA 4 – RESULTADO DA ANÁLISE DOS INDICADORES APLICADO À EMA – GUIDELINES ON PHARMACOVIGILANCE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE PARA AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS NORMATIVAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 93

QUADRO 1 - DESCRIÇÃO DOS INDICADORES, OBJETIVOS E CLASSIFICAÇÃO EM MACRO GRUPOS PARA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE AS NORMATIVAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 58

QUADRO 2 – AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA RDC – ANVISA Nº 04/2009 E IN Nº 14/2009 DE ACORDO COM OS INDICADORES DA ANÁLISE COMPARATIVA DAS NORMATIVAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 74

QUADRO 3 – AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA RDC – ANVISA Nº 406/2020 E IN Nº 63/2020, DE ACORDO COM OS INDICADORES DA ANÁLISE COMPARATIVA DAS NORMATIVAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 79

QUADRO 4 - AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA FDA - GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES AND PHARMACOEPIDEMIOLOGIC ASSESSMENT DE ACORDO COM OS INDICADORES DA ANÁLISE COMPARATIVA DAS NORMATIVAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 84

QUADRO 5 - AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA EMA – GUIDELINES ON PHARMACOVIGILANCE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, DE ACORDO COM OS INDICADORES DA ANÁLISE COMPARATIVA DAS NORMATIVAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL, EUA E EUROPA. 90

SUMÁRIO

1. Introdução 16

1.1. Tema 18

1.2. Problema 18

1.3. Hipóteses 18

2. Objetivos 19

2.1. Objetivo Geral 19

2.2. Objetivos Específicos 19

3. Fundamentação Teórica 19

3.1. História e surgimento da farmacovigilância 19

3.2. Definições, Conceitos e Objetivos em Farmacovigilância 22

3.3. Limitações dos estudos pré-comercialização: justificativa do monitoramento pós-comercialização 28

3.4. Métodos em Farmacovigilância 30

3.5. A Indústria Farmacêutica e a Farmacovigilância 37

3.6. Ciclo da Política Pública e a Implementação das Políticas 44

3.7. A Farmacovigilância no Brasil: do Surgimento à Publicação da RDC nº 406/2020 46

3.8. A análise de risco: avaliação, gestão e comunicação do risco 50

3.9. Iniciativas Globais de Harmonizações Regulatórias em Saúde 51

4. Material e Métodos 55

4.1. Desenho/delineamento da pesquisa 55

4.2. Sistema de Avaliação do Grau de Harmonização 56

5. Resultados 61

5.1. Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 04, de 10 de fevereiro de 2009 (RDC – ANVISA nº 04/2009) – Características gerais 61

5.2. Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 406, de 22 de julho de 2020 (RDC – ANVISA nº 406/2020) – Características gerais 64

5.3. FDA – *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* – Características gerais 67

5.4. EMA – *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* – Características gerais 71

5.5. Avaliação dos indicadores segundo RDC – ANVISA nº 04/2009 73

5.6. Avaliação dos indicadores segundo RDC – ANVISA nº 406/2020 78

5.7. Avaliação dos indicadores segundo a FDA 83
5.8. Avaliação dos indicadores segundo a EMA 89
5.9. Resultados comparativos entre os requisitos avaliados 94
6. Discussão 100
6.1. Diferenças e semelhanças das regulamentações de farmacovigilância para Brasil, EUA e Europa 100
7. Conclusões 108
Referências 112
Anexos 120
Anexo A: Cópia e comprovante de submissão do Artigo *"Pharmacovigilance: history, technical approach, objectives and pharmacy industry responsibilities"* para publicação. 120

1. Introdução

A farmacovigilância, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS – *World Health Organization* – *WHO*), é a ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos. Para alcançar seu principal objetivo, prevenção de eventos adversos, os países e instituições precisam monitorar a ocorrência e a frequência das notificações dos casos de reações adversas a medicamentos (RAM) (WHO, 2004).

Apesar das RAM graves serem aparentemente raras, em geral são a quinta causa de morte mais frequente nos Estados Unidos da América (EUA) (LAZAROU; POMERANZ; COREY, 1998). A frequência é semelhante no Reino Unido, com grandes efeitos econômicos nos cuidados de saúde (PIRMOHAMED et al, 2004). Números semelhantes foram obtidos em vários outros países. No Brasil, Noblat *et al* (2011) identificaram uma prevalência de hospitalização por RAM grave em hospitais referenciados de Salvador-BA de 2,1%. Em Belém-PA Silva *et al* (2014) calcularam a prevalência em 3,2%. Já em um hospital de São Paulo, Mastroianni *et al* (2009) estimou que 15,5% dos pacientes da clínica médica foram hospitalizados por uma RAM grave.

Complexos arcabouços jurídico-sanitários foram desenvolvidos por diversas nações para a captura dos dados. As indústrias farmacêuticas atuantes nestes países, como Detentoras dos Registros dos Medicamentos (DRM), também devem possuir seus próprios centros de farmacovigilância para a detecção, avaliação e notificação de casos de eventos adversos aos produtos por elas comercializados.

Analisar comparativamente o grau de harmonização das exigências sanitárias publicadas pelas agências regulatórias do Brasil, EUA e Europa que normatizam a farmacovigilância para as indústrias farmacêuticas nestes países é uma importante ferramenta de avaliação das normas brasileiras para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) para a comunicação global de informações de

segurança, permitindo melhor avaliação do perfil benefício/risco, gerando o uso mais seguro e protegendo à saúde pública. Para tanto, faz-se necessário realizar a busca e a identificação das semelhanças e diferenças das normatizações e legislações sanitárias vigentes nestes países, bem como àquelas publicadas por suas respectivas agências reguladoras. Após esta análise comparativa é possível avaliar o grau de harmonização destas regras e se as exigências se assemelham ou divergem entre si nos diferentes países objetos deste estudo.

A partir do que foi posto, é possível desenvolver propostas e sugestões de melhorias contínuas das normativas sanitárias brasileiras que balizam a farmacovigilância para os DRM no sentido de alcançar a máxima eficiência na coleta e tratamento de dados de eventos adversos, proporcionando melhor capacidade de avaliação do perfil de segurança dos medicamentos comercializados no Brasil.

Adicionalmente, as informações captadas poderão subsidiar o direcionamento das ações para a redução do risco da população exposta a tais produtos, tanto pelas indústrias farmacêuticas como pelo SNVS. Os marcos regulatórios, comumente, definem as exigências mínimas que as empresas farmacêuticas devem adotar. No entanto, a busca da melhoria contínua pelas companhias não deve apenas basear-se no mínimo a ser atingido, mas na excelência. Assim sendo, este trabalho também pode subsidiar as indústrias farmacêuticas a adotarem práticas já exigidas por países que possuem arcabouços regulatórios mais amadurecidos, buscando a alta performance dos seus próprios Sistemas de Farmacovigilância.

Em um mercado global de comercialização farmacêutica, cumprir regras, além das mínimas exigidas por seus respectivos órgãos regulatórios, pode representar vantagens técnicas com positivas consequências à segurança dos pacientes expostos aos produtos comercializados, bem como vantagens econômicas para as empresas. Reforça-se, portanto, a necessidade de constante aperfeiçoamento do processo de pesquisa, registro e monitorização de eventos adversos a medicamentos (EAM) no período pós-comercialização.

1.1. Tema

Estudo comparativo e para avaliação do grau de harmonização das exigências regulatórias para normatização da farmacovigilância para a indústria farmacêutica entre Brasil, Estados Unidos da América (EUA) e Europa.

1.2. Problema

Qual o grau de harmonização das exigências regulatórias para a normatização da farmacovigilância para a indústria farmacêutica entre o Brasil, os Estados Unidos da América (EUA) e a Europa?

1.3. Hipóteses

Hipótese 1: O Brasil, apesar de possuir certo grau de harmonização das exigências regulatórias para a normatização da farmacovigilância para a indústria farmacêutica com outros países, ainda preserva diferenças importantes quando comparadas às exigências dos Estados Unidos da América (EUA) e da Europa.

Hipótese 2: Uma vez identificadas as diferenças regulatórias para a normatização da farmacovigilância para a indústria farmacêutica, é possível avaliá-las, aplicar critérios e propor melhorias para o sistema brasileiro.

Hipótese 3: Regulamentos harmonizados de farmacovigilância para a indústria farmacêutica atendem de forma satisfatória às necessidades das partes interessadas (autoridades sanitárias, setor regulado, profissionais de saúde e consumidores), amplia a comunicação global de informação relativa à segurança dos medicamentos, permite avaliação adequada do perfil benefício/risco e aumenta a proteção à saúde pública.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Analisar, comparativamente, o grau de harmonização das exigências regulatórias para normatização da farmacovigilância para a indústria farmacêutica entre o Brasil, Estados Unidos da América (EUA) e Europa, a partir de avaliação de indicadores elaborados e estabelecidos para esta finalidade.

2.2. Objetivos Específicos

- Elaborar indicadores de qualidade para o estudo comparativo entre os sistemas de farmacovigilância do Brasil, EUA e Europa;

- Analisar as semelhanças e diferenças do Sistema de Farmacovigilância (SF) normatizado pelas agências regulatórias no Brasil, EUA e Europa, a partir do uso dos indicadores elaborados para esta finalidade.

3. Fundamentação Teórica

3.1. História e surgimento da farmacovigilância

O risco com o uso de medicamentos é conhecido desde a antiguidade. Pode-se dizer que a farmacovigilância possui mais de 160 anos, se considerar-se que seu início foi marcado por um episódio fatal de reação adversa em um jovem de 15 anos, após uma cirurgia de rotina para a retirada da unha do dedo do pé. Sua morte foi atribuída ao desenvolvimento de fibrilação ventricular após o uso do clorofórmio como anestésico. Na época foi solicitado, em artigo publicado em referenciada revista médica inglesa, que os médicos notificassem outros casos de morte associados à anestesia, inaugurando, naquele país, a notificação voluntária como método clássico de farmacovigilância (ROUTLEDGE, 1998).

Nos anos 30 ou 40 do século passado, a partir da introdução na terapêutica das sulfonamidas e da penicilina, foi marcado o início da terapêutica farmacológica moderna, contudo já conhecia-se a possibilidade de que os medicamentos poderiam produzir reações adversas. No entanto, foi nesta época, quando produziu-se o primeiro acidente grave, que se deu lugar a modificações legislativas (LAPORTE; TOGNONI, 1993). O feito ocorreu primeiramente nos EUA, onde foi comercializado um xarope de sulfonilamida que continha dietilenoglicol como veículo, o que desencadeou mais de 100 mortes (GEILING & CANNON, 1938).

No entanto, a preocupação com os efeitos adversos dos medicamentos alopáticos modernos, especialmente os industrializados, só tornou-se alvo de uma atenção sistematizada depois da chamada "invasão farmacêutica" do pós-guerra, nos anos 1940, e do desenvolvimento das grandes indústrias transnacionais. Foi a partir de então, no entender de Laporte e Tognoni (1993) que

> Formou-se um campo de pressão em torno dos medicamentos como ferramenta terapêutica, que teve sua origem na indústria farmacêutica e que afetou os responsáveis pela prescrição e os usuários, propiciando a colocação do setor farmacêutico numa disjunção permanente entre cobrir uma necessidade sanitária real e assegurar uma expansão constante do mercado.

Não resta dúvida, contudo, que o episódio mais relevante para a história da farmacovigilância foi a epidemia de focomelia atribuída ao uso da talidomida. Em 1956 foi documentado o primeiro caso isolado de focomelia após a exposição de gestante à talidomida. Nos 5 anos posteriores foram identificados em todo mundo cerca de 3.000 casos de dismelias, malformações congênitas muito pouco frequentes nos membros superiores e inferiores, tal como amelia (ausência de todo o membro), focomelia (perda ou encurtamento grave dos elementos proximais dos membros) e ausência ou hipoplasia dos polegares ou dedos, entre outros. Em 1961, após a publicação da carta do Dr. Lenz sobre a capacidade teratogênica da talidomida no *Lancet*, esta foi inicialmente retirada do mercado alemão pela Grünenthal e progressivamente em todo o mundo em 1962 (LENZ, 1962). Durante

esses anos, foi detectado um aumento progressivo nos casos de malformações congênitas, com mortalidade de 40% no primeiro ano de vida, que não limitavam-se exclusivamente ao envolvimento dos membros, mas também a alterações renais cardíacas, digestivas, oftalmológicas e auditivas (MARTÍNEZ-FRIAS, 2012).

A tragédia da talidomida trouxe à luz muitos problemas e questões críticas, em particular, relacionados à confiabilidade dos testes em animais, ao comportamento da indústria farmacêutica e a importância do monitoramento dos medicamentos após sua comercialização. Particularmente, essa tragédia muda o sistema de Farmacovigilância porque a notificação espontânea de reações adversas a medicamentos tornou-se sistemática, organizada e regulamentada (FORNASIER *et al*, 2018).

Depois da tragédia causada pela talidomida foram realizados os primeiros esforços internacionais com o intuído de abordar questões de segurança de medicamentos. A 16ª Assembleia Mundial da Saúde (1963) publicou uma resolução (WHO, 1973) reafirmando a necessidade de ações rápidas relacionadas à disseminação de informações sobre as reações adversas a medicamentos. O Projeto de Pesquisa Piloto para a *Monitorização Internacional de Medicamentos* da OMS, em 1968, contou com a participação dos EUA, Reino Unido e outros oito países e desenvolveu um sistema aplicável na esfera internacional para identificar previamente efeitos adversos desconhecidos ou pouco estudados (WHO, 2004).

Desse começo emergiram a prática e a ciência da farmacovigilância. Sistemas foram desenvolvidos nos países membros para a coleta e avaliação de casos individuais de RAM (VENULET, 1993). O Programa da OMS para a *Monitorização Internacional de Medicamentos* foi instituído e dez membros integraram a primeira etapa (Austrália, Reino Unido, EUA, Alemanha, Canadá, Irlanda, Suécia, Dinamarca, Nova Zelândia e Holanda). Desde 1978 o Programa funciona na Suécia e é chamado *The Uppsala Monitoring Center* (UMC). Este centro, sob supervisão de um comitê internacional, coordena o Programa Internacional de Monitorização de

Medicamentos que tem como principal objetivo estabelecer e manter um método efetivo de detectar reações adversas não reveladas nos ensaios clínicos e ampliar o conhecimento sobre aquelas reações já conhecidas e/ou esperadas. Atualmente, 133 países são membros efetivos do programa e 28 são membros associados, os quais se apresentam nos estágios iniciais do estabelecimento de seus sistemas de farmacovigilância e, portanto, se preparando para a adesão plena (WHO, 2018).

3.2. Definições, Conceitos e Objetivos em Farmacovigilância

A farmacovigilância consiste na ciência e nas atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos (MEYBOOM *et al.*, 1999). Seu campo de atuação foi ampliado para incluir: produtos fitoterápicos, medicamentos tradicionais e complementares, hemoterápicos, produtos biológicos, produtos para saúde e vacinas (ABBING, 1993; CRAVEN *et al.*, 1997; FRACCHIA *et al.*, 2000).

> Com os mesmos critérios utilizados na definição de “utilização de medicamentos”, podemos propor inicialmente a seguinte definição de farmacovigilância: a identificação e a avaliação dos efeitos do uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população e em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (LAPORTE; TOGNONI, 1993, p. 14).

A definição da OMS (1972) para uma reação adversa a medicamento, em uso há cerca de 30 anos, é:

> Reação nociva e indesejada que se apresenta após a administração de um medicamento, em doses utilizadas habitualmente na espécie humana, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica.

Contudo, pelo uso do termo “nociva”, esta definição é vaga; ela inclui, por exemplo, todas as reações adversas, independente de quão mínimas sejam. Tal inclusão derrubaria os sistemas de vigilância como são operados atualmente (EDWARDS; ARONSON, 2000).

A definição de Laurence e Carpenter (1998), especificamente, exclui as reações indesejáveis leves (por exemplo, uma leve secura da boca): um efeito prejudicial ou significantemente desagradável causado por um medicamento com doses direcionadas para o efeito terapêutico (ou profilaxia, ou diagnóstico) que requer redução ou supressão da mesma e/ou apresenta perigo de futura administração.

Todas as definições apresentadas fizeram tentativas de contemplar a essência da reação adversa, porém, todas estas excluíram o erro como fonte de efeitos indesejáveis. Além disso, os conceitos previamente apresentados suprimem reações devidas à contaminantes (p. ex., em medicamentos fitoterápicos) ou excipientes supostamente inativos em uma formulação. De fato, seria o caso de falar-se em reações adversas a remédios ou medicamentos, ao invés de reações adversas à droga ou fármaco, já que produtos medicinais contêm ingredientes outros além dos princípios ativos (EDWARDS; ARONSON, 2000).

Edwards e Aronson (2000) propuseram então a seguinte definição de uma reação adversa a um medicamento:

> Uma reação visivelmente nociva ou desagradável, resultante de uma intervenção associada ao uso de um produto medicinal, que prediz perigo de futura administração e requer prevenção ou tratamento específico, ou alteração do regime posológico, ou suspensão do produto.

Considera-se que os termos “reações adversas”, “efeitos indesejáveis” e “enfermidade iatrogênica” são equivalentes. É difícil estabelecer uma classificação dos efeitos indesejáveis pelos medicamentos segundo seu mecanismo de produção, porque nas considerações pertinentes sobrepõem-se elementos de mecanismo farmacocinético ou farmacodinâmico, do tipo de lesão (anatômica, bioquímica, funcional etc.), de localização da lesão, de subgrupo de população afetada etc.

Banahan III (2013) também contribuiu com a definição de RAM, especialmente ao incorporar ao conceito à relação de causalidade entre o uso do medicamento e a

reação: “É um evento adverso em que existe uma possibilidade racional de uma relação causal entre o uso do medicamento e o evento”.

Uma classificação que serve para compreender melhor os principais mecanismos de produção das RAM é a que propôs seis tipos de efeitos indesejáveis (LAPORTE; TOGNONI, 1993).

De acordo com esses autores, o primeiro conceito aparece quando um fármaco é administrado nas doses habituais, entretando, por causas farmacocinéticas, suas concentrações tornam-se superiores às usuais, obviamente neste caso fala-se de uma *sobredose relativa*. Um exemplo seria a maior incidência de surdez em pacientes com insuficiência renal tratados com antibióticos aminoglicosídicos em comparação com pacientes com uma função renal normal (LAPORTE; TOGNONI, 1993).

Efeitos colaterais, como segunda abordagem, versada pela OMS mais recentemente, são os efeitos inerentes à própria ação farmacológica do medicamento, mas cujo surgimento resulta indesejável em um momento determinado de seu uso. Alguns exemplos seriam as alterações do metabolismo hidroeletrolítico associadas à administração de corticoides, o broncoespasmo produzido pelos betabloqueadores adrenérgicos etc., ou seja, a ação farmacológica pode dar lugar a vários efeitos, alguns desejáveis e buscados na terapêutica, no entanto, outros são indesejáveis (WHO, 2013).

Efeitos secundários são àqueles devidos não à ação farmacológica principal, contudo, como consequência dos efeitos desejáveis. Assim, por exemplo, a ação farmacológica de um antibiótico tem como resultado o efeito bacteriostático dos microrganismos causadores da infecção. No entanto, a consequência do efeito bacteriostático desejado, com a administração do antibiótico, leva à alteração da flora bacteriana intestinal, com o quê pode desencadear um quadro de diarreia, que seria um efeito secundário. Na prática, do ponto de vista clínico frequentemente é

difícil distinguir o efeito secundário de um efeito colateral (LAPORTE; TOGNONI, 1993).

A *idiossincrasia*, como quarta concepção, é definida como uma sensibilidade peculiar a um produto, motivada pela singular estrutura de algum sistema enzimático. Em geral, considera-se tratar de um fenômeno de base genética, cujas respostas, idiosincráticas, se devem ao polimorfismo genético. Alguns exemplos são a anemia hemolítica, causada por deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase após a administração de certos fármacos oxidantes (BEUTLER, 1991), a metahemoglobinemia ocasionada por nitratos (BUENGER; MOURO, 1989), as reações de hipersensibilidade por sulfonamidas (RIEDER *et al.,* 1991), o maior risco de broncoespasmo durante a administração do timolol, incluindo a aplicação da formulação oftálmica (MCGOURTY *et al.,* 1985), e os efeitos extrapiramidais pelo haloperidol e outros neurolépticos entre os hidroxiladores lentos da debrisoquina (SPINA *et al.*, 1991).

Para a produção da *hipersensibilidade alérgica* é necessária a sensibilização prévia do indivíduo e a mediação de algum mecanismo imunitário. Portanto, é indispensável a noção de contato prévio. Esse efeito indesejável trata-se de reação de intensidade claramente não relacionada com as doses administradas e, em geral, se classificam em quadro grupos, segundo os critérios de Coombs e Gell (1968). Reações de hipersensibilidade do tipo I: são as reações desencadeadas imediatamente, promovidas pela liberação de histamina a partir de matócitos ativados pelas imunoglobulinas E (IgE) quando em contato com o alérgeno, como observado nos casos de asma, eczema e anafilaxia. Para tanto, é indispensável a primeira exposição ao agente alergênico. Reações de hipersensibilidade do tipo II: são aquelas reações mediadas por anticorpos. Elas ocorrem por meio da ligação entre o alérgeno e a imunoglobulina produzida contra o antíngeno, para ataque direto à célula, mediada pela citotoxicidade das células exterminadoras naturais (*Natural Killer – NK*) ou pelo complemento (COOMBS; GELL, 1968; WAHEED; HILL; DHAWAN, 2016).

Exemplos de doenças auto-imunes causadas pelas reações de hipersensibilidade do tipo II são anemia hemolítica autoimune e miastenia gravis. Reações de hipersensibilidade do tipo III: também conhecidas por reações de hipersensibilidade mediadas por complexos imunológicos, são ocasionadas pela deposição destes complexos, ativando o complemento e recrutando células imunológicas capazes de causar lesões teciduais por meio da liberação de mediadores da inflamação. O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma das principais doenças associadas à hipersensibilidade do tipo III, além da artrite reumatoide e dermatite herpetiforme. Reações de hipersensibilidade do tipo IV: ocorrem quando o antígeno, após passagem pelo tecido subcutâneo, é apresentado pelos macrófagos às células auxiliares TH1. Estas o reconhecem e liberam no tecido citocinas pró-inflamatórias, levando ao aumento da permeabilidade vascular, gerando inflamação a partir do recrutamento de células T e fagócitos. A Doença de Crohn e a esclerose múltipla são as principais doenças causadas pelos mecanismos imunológicos da hipersensibilidade do tipo IV (COOMBS; GELL, 1968; WAHEED; HILL; DHAWAN, 2016).

Finalmente tem-se a *tolerância* que é o fenômeno pelo qual a administração repetida, continuada ou crônica de um fármaco ou droga sempre na mesma dose, diminui progressivamente a intensidade dos efeitos. Similarmente, define-se como aquele fenômeno cuja administração repetida, continuada ou crônica de um fármaco ou droga, gera a necessidade de aumentar, progressivamente, as doses para que seja mantida a mesma intensidade dos efeitos. Em princípio, desenvolve-se para todos os efeitos do fármaco, tanto os desejáveis como os indesejáveis (LAPORTE; TOGNONI, 1993).

Como todos os conceitos previamente abordados, esta classificação “sextupla” tem seus incovenientes. Apesar de ser útil descrever os principais mecanismos produtores, não há muita aplicabilidade clínica e epidemiológica. Além disso, alguns

efeitos de importância clínica e sanitária, como por exemplo a teratogenia, são difíceis de ser localizados nesta perspectiva.

Atualmente, aceita-se a classificação proposta por Rawlins e Thompson (1991) como a mais adequada. Segundo estes autores, as reações adversas produzidas por medicamentos podem subdividir-se em dois grandes grupos: as que são efeitos farmacológicos normais, no entanto aumentadas, do tipo A ou aumentadas, e as que são efeitos farmacológicos totalmente anormais e inesperadas, considerando a farmacologia do medicamento, tipo B ou bizzaras.

Subsequentemente, dois outros tipos de reações foram adicionados: as reações relacionadas à dose e ao tempo, e as reações retardadas, depois rotuladas de C e D. A última reação dessa categoria, D, pode ser subdividida em duas: as reações relacionadas ao tempo e os efeitos causados por suspensão de medicamento. Mais recentemente, uma sexta categoria tem sido proposta: a inesperada falha da terapia (ROYER, 1997).

É notório que nem sempre é possível classificar-se uma RAM em uma das categorias apresentadas, todavia, este processo conceitual faz parte da natureza da classificação e, à medida que o conhecimento sobre os efeitos adversos específicos vai sendo desenvolvido, avança-se mais sobre os critérios de classificação e, consequentemente, sobre a ordenação de reações atualmente inclassificáveis (ROYER, 1997).

A terminologia internacional para se relatar reações adversas a medicamentos regularmente aceita é a Terminologia de Reação Adversa da OMS (*WHO-ART – The WHO Adverse Reaction Terminology*) (WHO, 2019). Esta terminologia é hierárquica, e une sistemas ou classes de órgãos a três tipos de termos: termos amplos de “alto nível”; termos “preferidos” mais específicos e relacionados a doenças e sintomas; e finalmente o frequentemente relatado termo alternativo “incluído” e os sinônimos de fato. Essa terminologia serve para uso juntamente com

a terminologia geral de doenças – a Classificação Internacional de Doenças (CID). Vem-se trabalhando na união dessas classificações, para que a WHO-ART torne-se um subconjunto da CID (EDWARDS; ARONSON, 2000).

3.3. Limitações dos estudos pré-comercialização: justificativa do monitoramento pós-comercialização

Na melhor das hipóteses, quando um medicamento é comercializado conhecem-se os seguintes elementos: a) características físico-químicas (para produtos não biológicos); b) perfil de atividades farmacológicas sobre modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*; c) perfil de toxicidade experimental aguda, subaguda e crônica; d) farmacocinética em animais de laboratório e na espécie humana e; e) atividade farmacológica e seus efeitos farmacológicos no homem. Além disso, dispõem-se de dados de toxicidade aguda (em alguns casos crônica) na espécie humana e de dados comparativos com alternativas terapêuticas, obtidos com o ensaio clínico na chamada fase III do desenvolvimento do fármaco. Em algumas ocasiões, obtém-se dados sobre a eficácia terapêutica real, comparada com a eficácia farmacológica medida na fase II (LEWIS, 1981).

Os ensaios clínicos e outras investigações anteriores à comercialização de um fármaco se realizam em condições muito diferentes às da prática clínica habitual: a) participam poucos pacientes, em geral, algumas dezenas e, raramente, algumas centenas de pessoas; b) realizam-se em populações selecionadas: a princípio, não se podem incluir crianças, idosos, mulheres grávidas, pacientes com mais de uma comorbidade, nem os que apresentam contraindicações potenciais para receber um novo fármaco; c) são executadas em estritas condições de controle, com uma peculiar relação entre o médico e o paciente, que não é, essencialmente, a que se estabelece na prática clínica habitual e, d) os critérios diagnósticos, geralmente, são mais estritos que os aplicados na prática rotineira. Estas limitações impedem que os ensaios clínicos anteriores à comercialização identifiquem os efeitos indesejáveis raros, os que aparecem depois de um tratamento prolongado ou muito tempo de

após sua suspensão e os que surgem em subgrupos específicos da população (LAPORTE; CARNÉ; PORTA, 1983).

Por conseguinte, dificilmente podia-se conhecer o perfil de reações adversas raras na fase III de investigação farmacológica clínica. Isso em razão de que, felizmente, a relação benefício/risco da maioria dos fármacos é muito favorável, e, para registrar um pequeno número de episódios de reações adversas é necessário que um elevado número de pacientes utilize o medicamento. Porém, nos últimos 20 anos, os ensaios clínicos evoluíram consideravelmente com relação às suas características: 1) cada vez mais países participam dos estudos; 2) populações mais heterogêneas, muitas vezes com comorbidades significativas, também estão sendo incluídas como indivíduos de pesquisa; e 3) novas tecnologias estão sendo desenvolvidas e testadas (SINGH; TWOMEY; BAKER, 2018).

Posto que se denomina farmacovigilância o conjunto de atividades destinadas a identificar e mensurar os efeitos do uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos em uma população e em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (LAPORTE; TOGNONI, 1993).

Dado que, em geral, o estudo clínico prévio à comercialização de um novo fármaco (fases I, II e III) oferece uma ideia bastante clara da eficácia do novo produto em indicações precisas, os estudos posteriores à comercialização (fase IV) tendem a centrar mais os seus objetivos nos efeitos indesejáveis dos medicamentos. Sendo assim, os principais objetivos da farmacovigilância são: a) identificar os efeitos indesejáveis não descritos previamente; b) quantificar os riscos destes efeitos associados ao uso de determinados fármacos e; c) informar aos profissionais de saúde a tomada de eventuais medidas administrativas (LAPORTE; TOGNONI, 1993).

Assume-se aqui, portanto, que os estudos de fase IV, de farmacovigilância ou vigilância pós-comercialização, são sinônimos referentes ao mesmo processo de

detecção, acompanhamento e controle de problemas decorrentes do uso já legalmente autorizado e generalizado de medicamentos. Estes estudos são vistos como essenciais em relação aos medicamentos novos, pois proporcionam a avaliação do seu uso em grandes populações sem o controle experimental dos ensaios clínicos. Tais estudos devem ser desenvolvidos de forma a evitar o domínio de interesses outros que não o público e assegurar, assim, a isenção do processo (WHO, 1972).

3.4. Métodos em Farmacovigilância

É sempre difícil conhecer a frequência real com que se produzem as RAM. Sabe-se, no entanto, que certos fármacos acabam por sofrer uma importante redução no seu espectro de aplicação ou são retirados do mercado já depois da sua comercialização, devido ao aparecimento de graves efeitos indesejáveis que, pela sua relativa baixa incidência, não foram detectados na fase pré-comercial nem no período pós-registro (ROSSI *et al.*, 1988).

Segundo Susano, Fialho e Quirós (1992):

> O estudo da segurança de um fármaco começa na fase de concepção e deve continuar durante toda a fase de permanência dele no mercado. Primeiro e depois do processo de síntese química, onde são fabricadas novas moléculas ou derivados de compostos já sintetizados, realizam-se ensaios pré-clínicos, em animais de experimentação, nos quais fundamentalmente avaliam-se as ações farmacológicas, a toxicidade e os efeitos mutagênicos do medicamento. Esta fase pode transcorrer entre dois e dez ou mais anos.

Os autores prosseguem destacando que algumas situações clínicas e características da própria doença de base também geram dificuldades para o estabelecimento da relação de causalidade entre o evento adverso e o medicamento administrado, tais como a interrupção do uso, interações medicamentosas, excipientes e o próprio efeito placebo. Desta forma, faz-se necessária a atenção na coleta das informações relacionadas ao caso e no seu

tratamento. Questionários preenchidos pelos pacientes e orientados pelos profissionais de saúde capacitados para tanto representam um método simples e eficaz em farmacovigilância. Porém, possui desvantagens relevantes, a destacar-se a subnotificação e a transferência de um juízo clínico ao paciente que não possui formação técnica suficiente, podendo auto sugerir sinais e sintomas relacionados ao uso dos medicamentos que, na prática, não existem (SUSANO; FIALHO; QUIRÓS, 1992).

As notificações de casos clínicos de suspeitas de reações adversas a medicamentos, assim como a reunião de séries de casos que apresentam uma patologia e uma exposição farmacológica prévia comum, geralmente são os meios mais rápidos de gerar hipóteses de relações causais entre a administração de um medicamento e a aparição de um determinado efeito. O primeiro passo para confirmar os sinais gerados pela notificação de casos isolados e série de casos é a comparação das experiências acumuladas de um país com as registradas em outro. Entre os sistemas de detecção e quantificação de reações adversas, o mais utilizado internacionalmente é o da notificação voluntária realizada pelo prescritor, sobre as suspeitas de efeitos indesejáveis que os medicamentos provocam em seus pacientes (LAPORTE; TOGNONI, 1993).

Segundo o Guia de Farmacovigilância para Detentores de Registros de Medicamentos publicado pela ANVISA (BRASIL, 2010):

> Notificação voluntária é toda e qualquer suspeita de reação adversa a um medicamento que são, espontaneamente, transmitidas pelos profissionais de saúde para as indústrias farmacêuticas ou centros de farmacovigilância.

Ainda segundo o *Guideline* publicado pela ANVISA em 2010, a notificação voluntária é relevante porque aponta informações dos riscos relativos aos mecanismos das RAM graves. Ademais, contempla toda a população exposta aos medicamentos autorizados pela Agência e comercializados pelas indústrias farmacêuticas, além da população nosocomial acompanhada pelos profissionais de

saúde. Também descreve que o método de notificação voluntária é classificado como não intervencionista, capaz de gerar hipóteses e sinais de segurança a baixos custos, em especial nas etapas iniciais dos sistemas de farmacovigilância locais e internacionais. A notificação voluntária representa, portanto, um dos métodos mais relevantes de coleta de informações de segurança dos medicamentos pelas empresas farmacêuticas e agentes reguladores (BRASIL, 2010).

A Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA – RDC nº 406, de 22 de julho de 2020 (BRASIL, 2020a), que revogou a RDC nº 04/2009 e IN nº 14/2009, ampliou o conceito de notificação voluntária publicada pela norma anterior, o alterando para o conceito de notificação espontânea, da seguinte forma:

> Comunicação não solicitada, realizada por um profissional de saúde ou consumidor a uma empresa, autoridade reguladora ou outra organização que descreve uma ou mais reações adversas a um paciente que recebeu um ou mais medicamentos e que não deriva de um estudo ou de qualquer sistema organizado de coleta de dados. Também se incluem os questionamentos realizados pelos representantes de vendas aos profissionais de saúde.

Outrossim, a ANVISA destacou algumas limitações relacionadas ao método voluntário de notificações de eventos adversos aos medicamentos. O principal deles é a subnotificação em decorrência de reações detectadas em longo prazo após o início do uso dos medicamentos, pelo baixo conhecimento sobre a quantidade de pessoas expostas aos produtos comercializados e pela impossibilidade de geração de hipóteses, a despeito do estabelecimento de relação de causalidade entre o uso dos medicamentos e os efeitos adversos gerados. A Agência finaliza descrevendo as variações do comportamento do método de notificação voluntária ao longo do tempo, devido, em parte, à severidade das RAM e ao tempo de comercialização dos produtos farmacêuticos (BRASIL, 2010).

A descrição de Castro (2009) ilustra objetivamente os estudos descritivos e estudos analíticos:

> Os estudos descritivos compreendem relatos de um único caso, série de casos, coortes não controladas e registros, com limitada capacidade de inferência, porém, interessantes para gerar hipóteses quando não se dispõe de recursos para estudos analíticos. Os estudos analíticos incluem metodologias como: caso controle, caso controle aninhado e estudos de coortes, sendo utilizados para comprovação de hipóteses específicas.

Outro desenho epidemiológico em Farmacovigilância são as *séries de casos*, muito utilizadas na geração de hipóteses. Elas também podem demonstrar que existe associação com o uso do medicamento e uma suspeita de RAM. A FDA recomenda o uso de séries de casos para caracterizar o risco potencial de segurança e, em muitos casos, descrever os fatores de risco associados ao uso dos medicamentos e a ocorrência de eventos adversos (FDA, 2005).

A Agência reguladora norte-americana sugere a análise dos seguintes pontos durante a elaboração das séries de casos no contexto da farmacovigilância: descrição clara das manifestações clínicas e laboratoriais relacionadas ao evento adverso; características dos pacientes acometidos, em especial a idade, sexo e raça; tempo de exposição ao medicamento suspeito; clara descrição da relação temporal entre o início do uso do produto e o início do surgimento dos sinais e sintomas do evento adverso; as doses utilizadas dos medicamentos e a reação com as doses recomendadas pelos fabricantes e doses máximas descritas nas bulas; uso de medicamentos concomitantes; comorbidades dos pacientes acometidas pelos eventos adversos, em especial aquelas considerados fatores de risco para a ocorrência de RAM, como insuficiência renal e hepática; via de administração do medicamento; lotes dos produtos utilizados, quando disponíveis e, por fim; alterações das informações de segurança do produto ao longo do seu ciclo de vida na etapa pós-comercialização (FDA, 2005).

O método da *vigilância ativa* tem por objetivo determinar a quantidade de suspeitas de RAM, utilizando um processo continuado e organizado. Um importante exemplo desta metodologia de coleta de informações relacionadas à segurança dos medicamentos na população exposta é o monitoramento de pacientes que

utilizaram um medicamento, por meio de programa de gestão de risco. Segundo os Guias de Farmacovigilância para DRM publicado pela ANVISA (BRASIL, 2010):

> Pacientes que recebem um medicamento via prescrição médica podem responder a um simples formulário e dar permissão para um contato posterior. Em geral, esse procedimento é mais viável de ser executado por um processo de vigilância ativa do que passiva. Esse método também permite executar uma vigilância, não somente por meio de um medicamento de interesse, mas também, por reações adversas ou subgrupos da população (ex.: mulheres grávidas, neonatos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática etc.) que poderão fazer parte de um programa de monitorização.

Fora do Brasil, a Inglaterra dispõe de um sistema denominado *Prescription Event Monitoring* (PEM) ou monitoramento dos eventos posteriores à prescrição, destinado a acompanhar medicamentos recém lançados no mercado. Esse sistema é baseado no *general practioneers* (GP) ou clínicos gerais, que recebem questionários para relatar possíveis eventos adversos a medicamentos, experimentados por seus pacientes. O *Drug Safety Research Unit* (DSRU), unidade de pesquisa para a segurança de fármacos, é a responsável pela condução do PEM. Os estudos realizados incluem coorte de aproximadamente 10.000 pacientes e detectam a incidência de reações adversas de diferentes tratamentos farmacológicos. O Japão e a Nova Zelândia possuem sistemas semelhantes (MANN, 1998).

O uso de *registros em farmacoepidemiologia* vem crescendo. As vantagens da sua utilização são: o grande número de pessoas cadastradas, a minimização dos custos e a rápida identificação de potenciais exposições ou casos de interesse. Entretanto, essas bases não são elaboradas com objetivos de vigilância e podem apresentar problemas de validade, representatividade e reprodutibilidade. Nem tudo que se registra, prescreve ou dispensa vem a ser realmente utilizado (GARDNER; PARK; STERGACHIS, 1998).

Os *estudos observacionais comparativos* permitem calcular parâmetros que medem a força da associação entre os efeitos e fatores causais, respeitando as condições habituais de ocorrência do evento na população. Essa alternativa é representada pelos estudos de coorte e caso-controle (CASTRO, 2009).

Os *estudos transversais* compõem também um dos métodos de coleta de informações de segurança de medicamentos em farmacovigilância. Este tipo de estudo investigativo busca comprovar a associação entre a causa (medicamento) e o efeito (RAM), não importando o grau de exposição da população ao medicamento em estudo ou o estado da doença, a partir da busca de dados populacionais simultâneos. Este método como os demais, possui vantagens e desvantagens. Segunda a ANVISA (BRASIL, 2010):

> A principal desvantagem do estudo transversal é que a relação temporal entre a exposição e o desfecho não pode ser diretamente verificada. Esses estudos são mais bem utilizados para examinar a prevalência de uma doença, em um dado tempo, ou examinar tendências quando dados de uma série temporal são coletados. Esses estudos podem também ser usados para examinar a associação entre a exposição e desfechos em análises ecológicas, onde a unidade de observação é um conjunto de indivíduos. A melhor aplicação dos estudos transversais ocorre quando a exposição não se altera ao longo do tempo.

Estudos de caso-controle têm o objetivo de desafiar hipóteses que ligam a ocorrência de um evento adverso, independentemente se causa por medicamento ou não, ao seu determinante ou causador. Sobre esta relação causal que este tipo de estudo avalia, Castro (2009) diz que:

> Essa associação causa-efeito é examinada do ponto de vista probabilístico não determinista. O objetivo dos estudos de caso-controle é estabelecer uma estimativa não viciada da medida de força da associação entre uma determinada doença e um ou vários fatores de risco.

Os *estudos de coorte* são aqueles que selecionam uma amostra representativa de uma população, levantando informações associativas de um determinado fator de

risco e um evento a ser estudado. Estas seleções são então subdivididas em um primeiro grupo de pessoas expostas ao fator de risco, ou que possuem o evento objeto do estudo, e um segundo grupo de pessoas não expostas ao fator de risco, ou que não possuem o evento adverso avaliado. Ambos os grupos são acompanhados ao longo do tempo para determinar se aos indivíduos vão desenvolver a doença/evento, bem como avalia se a exposição prévia está ou não relacionada à ocorrência do evento. Sob esta ótica, o estudo de coorte busca, entre outros objetivos, avaliar as consequências da exposição e sua correlação com o surgimento de um evento de interesse (CASTRO; CYMROT, 2006).

Os *estudos observacionais* são aqueles caracterizados pela não intervenção e possuem diversas características e objetivos. Castro (2009) exemplifica alguns motivos pelos quais as indústrias farmacêuticas podem conduzir estudos observacionais para avaliar o risco dos seus produtos comercializados, bem como instituições de ensino e órgãos reguladores:

> Uma indústria pode conduzir um estudo de coorte para verificar o perfil de segurança de um produto em condições normais de uso e este é um requisito para manter autorização de comercialização de um produto. No entanto, as indústrias não são as únicas a conduzir esses estudos; universidades e reguladores frequentemente necessitam realizá-los, dada sua importância para a tomada de decisões frente aos problemas que põem em risco a saúde da população.

Por fim, os *Estudos de Utilização de Medicamentos* (EUM) são aqueles conduzidos com o objetivo de detectar, avaliar e propor soluções aos problemas originados pela utilização incorreta dos medicamentos (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006). Eles levantam informações relacionadas à comercialização, prescrição, dispensação e uso dos medicamentos e associam estes dados aos desfechos clínicos, bem como socioeconômicos dos usuários. Os Guias de Farmacovigilância para DRM publicados pela ANVISA (BRASIL, 2010) descrevem quando estes estudos podem ser conduzidos, bem como os métodos que o caracterizam e suas limitações:

> Os estudos de utilização de medicamentos também podem ser utilizados para fornecer dados de denominador para cálculo de taxas relacionadas com as reações adversas a medicamentos. Geralmente, são utilizados os métodos da Dose Diária (DD) e da Dose Diária Definida (DDD). Outra utilidade dos estudos de utilização de medicamentos é na descrição dos efeitos de uma medida regulatória e na atenção da mídia, quanto ao uso de um dado medicamento, a fim de determinar a relação entre o uso recomendado e a prática atual. Os estudos de utilização de medicamentos podem auxiliar na detecção de potencial de abuso pela avaliação das doses tomadas ou se existe evidência de prescrição indevidamente repetida. Uma limitação importante desses estudos pode incluir a perda dos dados sobre os desfechos clínicos ou da informação da indicação de uso de um medicamento.

3.5. A Indústria Farmacêutica e a Farmacovigilância

Na farmacovigilância, as atividades evoluíram do ponto de vista regulatório, em especial no tocante às normativas da indústria farmacêutica. Ainda no início dos anos 1980, com importante colaboração da OMS, o Conselho para Organizações Internacionais das Ciências Médicas (*The Council for International Organizations of Medical Sciences* – CIOMS) implementou um programa de desenvolvimento e uso de medicamentos. Um fórum promovido pelo CIOMS foi realizado com foco nos profissionais responsáveis pelo desenvolvimento de políticas, empresas farmacêuticas, representantes do Governo e integrantes do meio acadêmico, com a finalidade de fazer recomendações sobre a comunicação de informações sobre segurança entre reguladores e a indústria farmacêutica (BANKOWSKI, 1994).

A tarefa de padronizar definições e processos foi assumida pelo CIOMS. Estabelecido inicialmente em 1949 como uma organização não governamental para o intercâmbio internacional de conhecimento nas ciências médicas, o Conselho foi reorganizado em 1966 para incluir atividades como a harmonização de conceitos, definições e processos para o uso seguro de produtos farmacêuticos, incluindo medicamentos e vacinas, por meio de contribuições de partes interessadas com experiência no assunto. O CIOMS usou um mecanismo de grupo de trabalho global de especialistas colaborativos, oriundos do governo, da academia e da indústria,

para lidar com os novos problemas em desenvolvimento nessa área; algumas dessas questões incluem RAM, relatórios periódicos, avaliação do perfil risco-benefício, relatórios de segurança em ensaios clínicos, detecção de sinais e minimização de riscos (BENINGER, 2018).

Outra organização complementar importante é o *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), anteriormente denominado Conferência Internacional para Harmonização. Organizado em 1990, o ICH forneceu um fórum para as agências reguladoras e indústrias farmacêuticas da Europa, Japão e EUA para harmonizar as regulamentações e requisitos técnicos dessas regiões. Desde então, expandiu seu alcance internacional e inclusão de partes interessadas (BENINGER, 2018).

A vigilância pós-comercialização de medicamentos é coordenada pelos centros nacionais de farmacovigilância, majoritariamente. Em colaboração com o *Uppsala Monitoring Centre*, programa internacional de monitorização de RAM da Organização Mundial da Saúde, os centros nacionais alcançaram muito quanto à coleta e análise das notificações de casos de RAM, distinção de sinais advindos de rumores, decisões regulatórias na fase de fortalecimento de sinal alerta aos prescritores, fabricantes e ao público sobre novos riscos de reações adversas. Os centros variam consideravelmente em tamanho, recursos, estrutura de apoio e escopo das atividades. Sua atividade precípua é a coleta de notificações espontâneas de suspeitas de RAM (WHO, 2004).

Desde 2001, o Brasil é membro do programa da OMS, coordenado pelo Centro Colaborador do *Uppsala Monitoring Centre*, para gestão da base de dados internacional das notificações de eventos adversos recebidos dos centros nacionais participantes (MENDES *et al.*, 2008).

Reino Unido e EUA, além de Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia e Suécia, fizeram parte dos 10 países que participaram do

projeto piloto, em 1968, para a implementação de um sistema nacional de notificação de reações adversas. Atualmente, este sistema é coordenado pelo Centro Colaborador *The Uppsala Monitoring Centre* com a supervisão de um comitê internacional. Outra função deste centro colaborador é receber notificações de todos os países que mantêm a Vigibase, uma base de dados mundial sobre reações adversas aos medicamentos (WHO, 2004).

A partir da criação de processos para fornecer informações padronizadas de eventos adversos e sua inclusão em um banco de dados, uma etapa importante foi o desenvolvimento de métodos para consultar tais bancos a fim de determinar se havia eventos adversos sendo relatados em associação com o uso do medicamento de interesse. Em seguida, atividades padronizadas de detecção de sinal também foram propostas, incluindo a pesquisa sistemática de dados. O CIOMS finalmente introduziu o termo abrangente "gerenciamento de sinal" em 2010, sendo esta uma relevante função da farmacovigilância (CIOMS, 2010).

Também no início de 2000, o arcabouço regulatório se expandiu para contemplar o risco como abordagem para criar medidas de gestão: nos EUA, primeiro como planos de minimização de risco, depois como avaliação de risco e estratégia de mitigação e na União Europeia como planos de gestão de risco. O gerenciamento do perfil benefício-risco dos medicamentos é uma outra base de sustentação da farmacovigilância (FDA, 2005; EMA, 2018).

Em alguns países europeus, como Reino Unido e França, bem como EUA e Japão, as indústrias farmacêuticas têm, de forma compulsória e já há alguns anos, que notificar às suas respectivas agências reguladoras relatos de eventos adversos e outras informações relacionadas com a segurança do uso dos produtos por elas produzidos, tanto em ensaios clínicos pré-comercialização, como após a introdução dos medicamentos no mercado (TALBOT; NILSSON, 1998).

As dificuldades de implementação e manutenção dos sistemas de Farmacovigilância nas Américas foi discutido pela Organização Pan-americana da Saúde (OPAS, 2011):

> Em geral, os sistemas de farmacovigilância são imperfeitos. Na América Latina e no Caribe, a farmacovigilância ainda é fraca, pois sofre as mesmas deficiências que ocorrem nos países desenvolvidos: subnotificação, notificação redundante de efeitos adversos já conhecidos, conflitos de interesses devidos aos vínculos entre os prescritores e dispensadores e a indústria farmacêutica, e falta de motivação dos profissionais de saúde para realizar a notificação de eventos adversos.

Além dos tópicos relatos, a OPAS faz outras constatações que impactam diretamente nas deficiências identificados nos Sistemas de Farmacovigilância avaliados, como, por exemplo, falta de acesso da população ao sistema de saúde que, em geral, são desiguais e, por conseguinte, a baixa relação dos pacientes e os profissionais de saúde, gerando lacunas de conhecimento acerca do uso de medicamentos. Essas falhas fomentam o uso de produtos alternativos, em especial de plantas medicinais, sem a devida garantia de sua qualidade e/ou de produtos industrializados aplicados diferentemente da forma como seus fabricantes recomendam. Ou, ainda pior, o uso de medicamentos sem a prescrição médica, sem orientação técnica e acompanhamento farmacoterapêutico (OPAS, 2011).

As grandes empresas farmacêuticas são, em sua maioria, multinacionais, portanto, o número de profissionais de farmacovigilância dentro da indústria, especialmente nos países europeus e nos EUA, é cada vez mais crescente. Este desenvolvimento foi impulsionado por um maior reconhecimento do papel da farmacovigilância, da investigação e comercialização de uma ampla gama de medicamentos e dos requisitos regulamentares mais rigorosos e detalhados (TALBOT; NILSSON, 1998).

Os objetivos da farmacovigilância na indústria são essencialmente os mesmos que os das agências reguladoras, que é proteger os pacientes de danos desnecessários, identificando os perigos dos medicamentos não reconhecidos

anteriormente, elucidando os fatores predisponentes, refutando sinais falsos de segurança e quantificando o risco em relação ao benefício. Embora as perspectivas das empresas e das agências reguladoras possam ser diferentes, ambas trabalham agora e, cada vez mais, juntas no sentido do compartilhamento das informações. Os departamentos de farmacovigilância das grandes empresas farmacêuticas são, em sua maioria, equipados e têm amplo conhecimento sobre a segurança de seus produtos comercializados mundialmente (TALBOT; NILSSON, 1998).

Espera-se, nos países com certo grau de maturidade dos sistemas de farmacovigilância, que a autoridade reguladora de medicamentos verifique o cumprimento das atividades de farmacovigilância dos detentores de registro de medicamentos, de maneira a garantir que estejam a cargo de pessoal capacitado, que possuam procedimentos para sua operacionalização, que assegurem o cumprimento das exigências regulatórias, conforme descritas em suas normativas. Na maior parte destes países, cabe às autoridades reguladoras adotar medidas corretivas necessárias, pedir modificações estruturais ou impor sanções pertinentes, de acordo com a regulamentação vigente (WHO, 2004).

A agência reguladora americana, FDA, ratifica que relatos de casos espontâneos de eventos adversos notificados à indústria farmacêutica e relatos de outras fontes, como a literatura médica ou estudos clínicos, podem gerar sinais de segurança de efeitos adversos aos medicamentos comercializados. A qualidade dos relatórios é crítica para a avaliação apropriada da relação entre o uso do produto e o surgimento dos eventos adversos. A FDA recomenda que as indústrias farmacêuticas façam uma tentativa razoável de obter informações completas para a avaliação do caso durante os contatos iniciais e subsequente acompanhamento, especialmente para eventos adversos graves. Além disso, incentiva as indústrias a usarem profissionais de saúde treinados para investigar os casos suspeitos (FDA, 2005).

Na Europa, como em outros países do mundo, as indústrias farmacêuticas têm a obrigação de implementar a legislação relativa à farmacovigilância e o não

cumprimento das obrigações regulamentares poderá ter um impacto potencialmente grave para a saúde. Elas devem assegurar a existência de um sistema adequado de farmacovigilância para assumir a responsabilidade pelos seus produtos no mercado e para garantir que possam ser tomadas as medidas adequadas, quando necessário. A empresa farmacêutica responsável pelo registro e comercialização do medicamento deve assegurar que todas as informações relevantes para a relação risco-benefício de um medicamento sejam comunicadas às autoridades competentes e à Agência Europeia de Medicamentos plena e prontamente, em conformidade com a legislação (EMA, 2008).

As autoridades dos países que compõem a União Europeia (UE) são responsáveis pela monitorização dos medicamentos autorizados centralmente nos respectivos territórios. No entanto, o país relator da pré-autorização de comercialização assume a liderança em farmacovigilância para determinado produto comercializado na UE. O papel da Agência Europeia de Medicamentos é de coordenação da supervisão, em condições práticas de utilização dos medicamentos autorizados na UE e da prestação de aconselhamento sobre as medidas necessárias para assegurar a sua utilização segura e eficaz, em particular por meio da avaliação, coordenação da implementação das obrigações de farmacovigilância e do acompanhamento dessa implementação (EMA, 2008).

A farmacovigilância do século XXI está inserida neste contexto de abordagem; esta é a importância na busca da harmonização da farmacovigilância entre os países e o estímulo na elaboração de *guidelines* de boas práticas de farmacovigilância e na implementação dos sistemas de gestão de riscos. Faz-se necessário colocar em prática programas de vigilância baseados na farmacoepidemiologia, com caráter ativo, uma vez que as atividades planejadas ainda na fase de pré-comercialização dos medicamentos beneficiarão a saúde pública dos países de forma integrada (OPAS, 2011).

Desde os anos 1990, 12 países implantaram sistemas de farmacovigilância dependentes de seus mecanismos de regulação e foram reconhecidos como membros do Centro Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS. As outras nações, embora não sejam estados-membros oficialmente, estão na etapa de organização da farmacovigilância. Estas nações são consideradas “membros associados” do Centro até que seus órgãos reguladores, ainda incipientes, sejam reconhecidos formalmente como reais centros de monitoramento de reações adversas (HUGHES; WHITTLESEA; LUSCOMBE, 2002).

Temos nos diversos países do mundo diferentes sistemas de notificação, com variado alcance, complexidade e natureza. Hughes, Whittlesea e Luscombe (2002) avaliaram de forma comparativa as características destes sistemas de notificação espontânea com base no levantamento dos órgãos reguladores de 19 países participantes do Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS. As perguntas foram respondidas por 13 países pesquisados (Alemanha, África do Sul, Austrália, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos, França, Holanda, Irlanda, Nova Zelândia e Reino Unido). Algumas agências reguladoras não responderam às perguntas, tais como da Áustria, Finlândia, Grécia, Itália, Portugal e Suécia.

Não resta dúvida quanto à necessidade de implementação e fortificação dos sistemas de farmacovigilância institucionais, a despeito dos ensaios clínicos controlados pré-comercialização para a detecção de reações adversas a medicamentos. A contrariedade dos ensaios pré-clínicos, se revela no fato destes ensaios possuírem somente o poder conferido pela randomização, o que evita o confundimento pela indicação e torna os grupos comparáveis (GREENLAND; MORGENSTERN, 1988; MIETTINEN, 1989). Além disso, o número de pacientes expostos é pequeno, aqueles com complicações ou em uso de outras terapias são excluídos, os muito idosos e os muito jovens não participam, as indicações expressas nos protocolos são bem definidas e o tempo de experimentação costuma

ser muito curto. Tais condições não expressam nem de longe o que se passa no cotidiano da terapia farmacológica.

A indústria também tem vantagens quando faz o acompanhamento dos seus produtos no tocante do seu sistema de farmacovigilância. De acordo com Falci (1997), há vantagens do ponto de vista ético, ao assegurar que os riscos associados com o uso dos produtos sejam bem entendidos pelo médico e pelo usuário; legal, ao assegurar o atendimento adequado às exigências de legislação sanitária; científico, ao promover um melhor conhecimento biológico quanto ao uso do produto no ser humano; e comercial, ao proporcionar o melhor conhecimento da relação risco/benefício do produto, facilitando a análise mercadológica. A consecução desses propósitos depende da implantação e operação eficaz desses serviços no âmbito das empresas farmacêuticas.

3.6. Ciclo da Política Pública e a Implementação das Políticas

O ciclo da política pública possui diversas fases e estágios, desde sua concepção até sua implementação e execução. Estes passos são definidos por Souza (2006) da seguinte forma:

> Esta tipologia vê a política pública como um ciclo deliberativo, formado por vários estágios e constituindo um processo dinâmico e de aprendizado. O ciclo da política pública é constituído dos seguintes estágios: definição de agenda, identificação de alternativas, avaliação das opções, seleção das opções, implementação e avaliação.

A autora prossegue abordando o que determina que algumas agendas políticas sejam implementadas e outras não. Os atores da política pública atuam como incentivadores ou como opositores, a depender do enfoque dado, se à própria política ou se aos participantes do processo. Os governos definem as agendas com base em três aspectos: o problema; a política; os participantes. Os problemas farão parte das políticas públicas quando são reconhecidos e precisam ser tratados. A política representa a abordagem coletiva do enfrentamento do problema, sendo

importante fator na definição da agenda. Por fim, os participantes são classificados como visíveis e invisíveis. Os primeiros, políticos, imprensa, partidos etc., definem a agenda. Já os invisíveis, acadêmicos e burocracia, definem as alternativas (SOUZA, 2006).

Viana (1996) também descreve sua avaliação sobre o ciclo da política pública. Para a autora, este ciclo tem por objetivo esclarecer a interface entre ações e intenções, relacionando o ambiente social, econômico e político, sob diferentes óticas, ao governamental e ao da população. A fase correspondente à implementação das políticas públicas refere-se ao estágio cuja política formulada se transforma em programa, seguindo objetivos e diretrizes descritos em normativas abrangentes e legislações de caráter regulamentador. Neste contexto, diferentes associações interessadas agem, tanto facilitando como dificultando, a implantação de tais políticas dentro das diversas instituições públicas e privadas.

A literatura sobre a *farmacogovernança* estabelece que, no Brasil, os investimentos em processos de farmacogovernança geraram melhorias significativas na saúde do paciente por meio de diversos mecanismos, entre os quais a transparência, a prestação de contas, as políticas, leis e regulamentos. A literatura também aponta vários mecanismos pelos quais a farmacogovernança pode melhorar a saúde que não se desenvolveu tão completamente no Brasil em comparação com outras nações. Três desses mecanismos incluem, em *primeiro* lugar, processos éticos abrangentes para a revisão de ensaios clínicos de novos medicamentos, propostas para estudos de segurança pós-comercialização e distribuição de medicamentos; *segundo*, o uso de novos dados e análises para revelar a prevalência da doença e para administrar recursos médicos onde eles são urgentemente necessários; e *terceiro*, melhorar o engajamento de diversas partes interessadas na tomada de decisões sobre alocação de recursos para farmacovigilância (MOSCOU; KOHLER; MAGAHAN, 2016).

3.7. A Farmacovigilância no Brasil: do Surgimento à Publicação da RDC nº 406/2020

A talidomida foi comercializada no Brasil em 1958, recebendo diferentes nomes comerciais, a depender do laboratório fabricante. Seu uso foi estendido mundialmente até 1962. Neste período o governo federal suspendeu o registro de todos os produtos à base de talidomida. Mas, formalmente os produtos foram retirados completamente do mercado apenas em de 1964. A partir do ano 1965, foram identificados novos casos de focomelia associada ao uso da talidomida. O produto medicamentoso passou a ser utilizado exclusivamente para o tratamento da hanseníase (FRIES; PEREIRA; BATTISTI, 2012).

As primeiras bases da farmacovigilância no Brasil foram introduzidas a partir da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 (BRASIL, 1976). Pela regra, todas as informações relacionadas aos eventos adversos e/ou reações nocivas aos medicamentos deveriam ser direcionadas às autoridades sanitárias competentes. A Portaria nº 83/1994 (BRASIL, 1994) acrescenta que, durante a renovação do registro de medicamento, a empresa que detém seu registro deveria avaliar os dados de farmacovigilância por meio de relatório periódico. Já o Conselho Federal de Farmácia (CFF), na Resolução nº 300/1997 (BRASIL, 1997), descreve que a competência da farmácia hospitalar abrange a farmacovigilância, no contexto das atividades de assistência farmacêutica, e que este deve participar dos estudos de utilização de medicamentos no ambiente hospitalar.

Em 2001, uma nova Portaria Ministerial (Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001), implementou o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) no Brasil, sediado na Unidade de Farmacovigilância (Ufarm). O CNMM assumiu a responsabilidade de coordenar o sistema brasileiro de recebimento e avaliação dos casos suspeitos de eventos adversos aos medicamentos comercializados (BRASIL, 2001a). O País foi o 62º membro oficial do Programa da OMS para a Monitorização Internacional de Medicamentos, sendo esta uma fundamental etapa para o fortalecimento da farmacovigilância no Brasil (MENDES *et al.*, 2008).

Neste mesmo ano, a ANVISA publicou diversas medidas relacionadas ao uso seguro dos medicamentos no Brasil, principal objeto de interesse da farmacovigilância. A Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2001, descreveu as competências da Ufarm, destacando-se o planejamento, orientação, coordenação e supervisão da formulação e implementação das diretrizes e normas técnicas e operacionais sobre farmacovigilância (BRASIL, 2001b). Além disso, a Unidade também deveria coordenar, orientar o acompanhamento, o controle e a avaliação dos programas de monitoramento das RAM (FRIES; PEREIRA; BATTISTI, 2012).

A *Rede Sentinela*, implementada pela ANVISA em 2004, funciona como observatório no âmbito dos serviços para o gerenciamento de riscos à saúde, em atuação conjunta e efetiva com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Foi instituída uma Gerência de Risco em cada serviço que compõe a rede, que representa a referência interna da vigilância pós-comercialização nas instituições. A Rede notifica e monitora eventos adversos e queixas técnicas de produtos sob vigilância sanitária, principalmente dos medicamentos em uso no Brasil (BRASIL, 2004).

Já em 2009, a ANVISA desenvolveu o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (*Notivisa*). Este é um sistema informatizado para receber notificações de incidentes, eventos adversos e queixas técnicas (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária. O sistema tem por objetivo o registro e processamento de dados sobre EA e QT no território nacional, fornecendo informações para identificação, avaliação, análise e comunicação do risco sanitário. Desta maneira, contribui para a tomada de decisões sobre a segurança do uso de medicamentos em nível municipal, estadual e federal (BRASIL, 2009a).

Ainda em 2009, a ANVISA publicou a RDC nº 04, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para DRM para uso humano. Esta norma foi um marco para a

farmacovigilância no Brasil, instituindo a compulsoriedade do relato de eventos adversos graves e letais pelas indústrias farmacêuticas ao SNVS. A partir desta Resolução também se exige que as indústrias desenvolvam e implementem um sistema de farmacovigilância capaz de registrar sistemática, atualizada e rotineiramente as atividades e ações adotadas assim que tomam ciência de relatos de eventos adversos por seus medicamentos comercializados. Outra novidade foi a criação das Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância (BPIF) para os DRM. Com este instrumento, a ANVISA e o SNVS puderam verificar, *in loco*, o cumprimento das exigências da RDC nº 04/2009 pelas empresas farmacêuticas. As indústrias, como forma de implementação das BPIF, deveriam se auto inspecionar anualmente, no mínimo, para verificar a operacionalização do seu sistema de farmacovigilância. Os achados, ações corretivas e preventivas deveriam ser registrados e disponibilizados às autoridades sanitárias, quando necessário. Em seguida a ANVISA publicou os Guias de Farmacovigilância para DRM, detalhando como as empresas e o próprio SNVS deveriam implementar e fiscalizar as BPIF, respectivamente (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2009b).

Os eventos adversos são classificados, pelas exigências da RDC nº 04/2009, da seguinte maneira: (a) suspeita de RAM; (b) eventos adversos por desvios de qualidade de medicamentos; (c) eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; (d) interações medicamentosas; (e) inefetividade terapêutica, total ou parcial; (f) intoxicações relacionadas a medicamentos; (g) uso abusivo de medicamentos; (h) erros de medicação, potenciais e reais (BRASIL, 2009a).

Em julho de 2020, a ANVISA publicou a RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para DRM de uso humano, e dá outras providências. Em seu Art. 50, o novo marco regulatório que define as regras para a farmacovigilância no âmbito da indústria farmacêutica no Brasil, revoga a RDC nº 04/2009 e a Instrução Normativa (IN) nº 14/2009. Além de

significar a atualização regulatória, a nova norma também representou a introdução dos Guias do ICH, no que tange às ações em Farmacovigilância (BRASIL, 2020a).

No mesmo Diário Oficial da União, a ANVISA também publicou a IN nº 63, de 22 de julho de 2020, que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à ANVISA por DRM de uso humano. A alteração dos procedimentos para submissão dos RPBR pelo DRM à ANVISA deixou de associar tal relatório à data de registro do produto junto ao órgão fiscalizados. Desta forma, a data para submissão passa a ser a mesma do registro internacional do princípio ativo do referido medicamento, tomando como base as listas sugeridas pela Agência Europeia de Medicamentos – EMA. Esta iniciativa de modelo de RPBR representa a aproximação da ANVISA com os órgãos regulatórios internacionais, com consequente compartilhamento de um maior volume de informações sobre a segurança dos medicamentos comercializados no Brasil, ampliando a avaliação do perfil benefício-risco destes produtos (BRASIL, 2020b).

As principais mudanças incorporadas a partir da publicação da RDC nº 406/2020 e IN nº 63/2020 estão relacionadas com a terceirização das atividades de farmacovigilância pelo DRM, com a descrição dos requisitos, responsabilidades e limitações, algo que não estava tão bem estabelecido na norma revogada; os prazos para a notificação de eventos adversos está fixado em 15 dias para todos os eventos cuja notificação ao SNVS seja obrigatória, independente da sua classificação, como descrevia a RDC nº04/2009; a auto inspeção em farmacovigilância deve ser realizada, de acordo com a nova norma, preferencialmente uma vez ao ano, não podendo passar de dois anos, a despeito da periodicidade anual obrigatória da versão anterior; requisitos estruturais e operacionais do Sistema de Farmacovigilância são especificados pela RDC nº 406/2020, diferentemente da regra antiga; por fim, o antigo Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) previsto pela RDC nº 04/2009 passa a ser referenciado como Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR), cujo formato e conteúdo foi detalhado pela IN nº 63/2020 (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b).

O arcabouço legal regulatório brasileiro é abrangente e fundamenta as ações de farmacovigilância no Brasil. Apesar disso, não resta dúvida sobre a escassez de estudos capazes de avaliar as ações de farmacovigilância no País, especialmente, na perspectiva dos sistemas de notificação e processamento, além da análise e do retorno das informações aos notificadores, por meio das ações efetivas que ampliem o uso racional dos medicamentos e a segurança dos pacientes (MOTA VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

3.8. A análise de risco: avaliação, gestão e comunicação do risco

O Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas descreve os protocolos necessários para avaliação da relação entre o risco e benefício do uso dos medicamentos, sendo utilizado tanto pelo regulado como pelo regulador (CIOMS, 1998).

O sinal de segurança foi estabelecido pela FDA como a informação sobre uma possível relação causal, comunicada às instituições interessadas, entre um evento adverso e o uso do medicamento, especialmente quando a relação não é bem documentada ou conhecida. Um sinal de segurança tem grande enfoque na frequência de eventos adversos, especialmente quando comparada a um “pico” de novos casos notificados (FDA, 2005).

As principais ferramentas na determinação da relação entre o benefício do uso de um produto farmacêutico e o seu risco associado são os seguintes: a) descrição da doença de base; b) avaliação do público em tratamento c) objetivos da terapêutica; d) análise das alternativas terapêuticas e das suas relações entre risco/benefício; e) avaliação da eficácia; f) análise do tipo de risco; g) mensuração do risco e dos seus fatores; h) mensuração do risco na população exposta; i) avaliação da relação benefício/risco de alternativas não farmacológicas; j) avaliação final da relação risco do uso de medicamentos e outras alternativas pelos seus benefícios (ARLETT; MOSELEY; SELIGMAN, 2006).

De acordo com os Guias de Farmacovigilância para os DRM, um sistema de gerenciamento de risco é definido como (BRASIL, 2009b):

> Uma série de intervenções e atividades de farmacovigilância com o objetivo de identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados a medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade dessas intervenções. O desenvolvimento, a implantação e a avaliação de uma sistemática de gerenciamento de risco de um medicamento fazem parte do esforço da farmacovigilância na promoção de um equilíbrio satisfatório entre os benefícios e os riscos, dentro das condições especificadas de uso do produto.

O Art. 42 da RDC nº 406/2020, define a necessidade de elaboração de Planos de Gerenciamento de Risco, de acordo com a descrição abaixo (BRASIL, 2020a):

> Os Detentores de Registro de Medicamento devem elaborar Plano de Gerenciamento de Risco, a ser apresentado por ocasião do registro nas situações previstas nos marcos regulatórios vigentes, que descreva as ações de rotina de Farmacovigilância, bem como contemple as ações adicionais propostas, para a minimização de riscos de cada medicamento, no que couber.

Por fim, ao avaliar a relação entre o risco do uso dos medicamentos e seus benefícios para o paciente/população a eles exposta é fundamental adotar ações para a redução destes riscos e para a amplificação dos seus benefícios, por meio dos princípios do uso racional dos medicamentos. Estas medidas vão desde a educação dos usuários pelos profissionais de saúde até a suspensão ou cancelamento de comercialização e registro do produto (CASTRO, 2009).

3.9. Iniciativas Globais de Harmonizações Regulatórias em Saúde

O termo “harmonização regulatória” pode ter definições diferentes, dependendo do contexto de seu uso. Uma definição aplicável foi proposta por Gerlinger e Urban (2007): “Processo pelo qual as diretrizes técnicas são desenvolvidas para serem

uniformes entre as autoridades participantes". Estes mesmos autores definiram "convergência regulatória" como:

> Processo pelo qual os requisitos regulatórios entre países ou regiões se tornam mais semelhantes ou "alinhados" ao longo do tempo como resultado da adoção gradual de documentos de orientação técnica internacionalmente reconhecidos, padrões e princípios científicos, comuns ou práticas e procedimentos similares, ou adoção de mecanismos regulatórios que possam ser específicos a um contexto jurídico local, mas que estejam alinhados com princípios compartilhados para alcançar uma meta comum de saúde pública.

A convergência em si, não representa necessariamente a harmonização de leis e regulamentos, o que não é um pré-requisito para permitir o alinhamento de exigências técnicas e maior cooperação regulatória. De fato, as agências regulatórias ao redor do mundo realizam uma série de iniciativas explícitas de harmonização, bem como atividades de convergência (GERLINGER; URBAN, 2007).

De acordo com Branch (2005), órgãos governamentais, associações não-governamentais e organizações comerciais desempenham um papel na harmonização e convergência regulatória, em um esforço para alinhar requisitos legais e adotar documentos de orientação, padrões, princípios técnicos e científicos reconhecidos internacionalmente e melhores práticas e procedimentos. O autor prossegue descrendo que diversos outros fornecem uma visão geral das iniciativas globais de harmonização regulatória e abordam como várias organizações reguladoras e outras estão trabalhando para melhorar o acesso a produtos farmacêuticos e dispositivos médicos e aumentar a qualidade por meio de padrões de inspeção harmonizados internacionalmente (BRANCH, 2005).

O *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH* era, até recentemente, conhecido como Conferência Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano, no entanto, em 23 de outubro de

2015, tornou-se uma associação de acordo com a lei suíça após a finalização dos estatutos. Com essa mudança, a ICH tornou-se o Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano. Além disso, este Conselho mudou sua estrutura de governança, modelo de financiamento e abriu suas portas para novos membros para ampliar seu alcance global (SINGH, 2015).

O ICH é a iniciativa no domínio da harmonização regulatória de produtos de interesse médico, cujo objetivo principal é promover a saúde pública, contribuindo para uma introdução mais rápida de novos medicamentos sua disponibilidade para os pacientes. O ICH atua, por exemplo, minimizando o uso de testes em animais e impedindo a duplicação desnecessária de ensaios clínicos em humanos, sem comprometer a segurança e a eficácia, contribuindo para o desenvolvimento, registro e fabricação de medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade, com eficiência e baixo custo. Ademais, trabalha para cumprir esse objetivo por meio do desenvolvimento de diretrizes harmonizadas pelo consenso científico, por especialistas em regulamentação, produção e qualidade (ALQAHTANI, *et al.* 2015).

Outro órgão criado no contexto da harmonização de regulamentos farmacêuticos foi o Programa Internacional de Reguladores Farmacêuticos (IPRP), lançado após uma decisão dos órgãos de governança do Programa Internacional de Reguladores Genéricos de Medicamentos e do Fórum Internacional de Reguladores Farmacêuticos. As duas iniciativas têm objetivos complementares e uma associação sobreposta de autoridades, mas abrangem escopos diferentes de produtos: o último focado em produtos e tecnologias farmacêuticas inovadoras, e o primeiro focado em questões de interesse relacionados a produtos genéricos. Ambos concordaram que, com a consolidação das duas iniciativas, poderiam ser obtidas eficiências e criadas sinergias (IPRP, 2018).

O IPRP se esforça para criar um ambiente para seus membros e observadores trocarem informações sobre questões de interesse mútuo e possibilitar a

cooperação entre autoridades e organizações reguladoras, maximizar a coesão e evitar a duplicação de esforços, criar um centro regulatório para produtos farmacêuticos e permitir vínculos mais estreitos com outras iniciativas (IPRP, 2018).

Outra iniciativa de harmonização de regulamentos farmacêuticos é a Rede Pan-Americana de Harmonização Regulatória de Medicamentos, uma iniciativa das Autoridades Reguladoras Nacionais das Américas e da Organização Pan-Americana da Saúde que apoia os processos de convergência/harmonização regulatória na região, no âmbito das diretrizes nacionais e sub-regionais, realidades, necessidades, leis e políticas relacionadas à saúde. Sua missão é promover a convergência regulatória na área de produtos de saúde, cobrindo aspectos de qualidade, segurança, eficácia e uso racional de produtos de saúde, com base nas necessidades da população de ter acesso a produtos de qualidade, de acordo com o progresso da ciência e da tecnologia, no contexto das realidades nacionais e sub-regionais (COMOGLIO, 2008).

As iniciativas da ICH, CIOMS e OMS fizeram grandes progressos em direção à unificação das práticas globais de farmacovigilância, no entanto, um nível de completa harmonização dos sistemas de notificação de eventos adversos e estratégias de gerenciamento de risco ainda não existe (HIRST *et al*, 2006). Por isso, esta pesquisa pode contribuir com a criação de normas harmonizadas entre os diversos países, em especial, para o Brasil.

Com base nas mudanças recentes de panorama dos ensaios clínicos, a avaliação de risco-benefício ideal requer a colaboração próxima das partes interessadas, compreendendo desde os investigadores e sua experiência relacionada à fisiopatologia da doença e aos pacientes, até o patrocinador com seu conhecimento molecular do medicamento e dos seus mecanismos de ação e as autoridades regulatórias dos países participantes da pesquisa que monitoram a segurança e eficácia de medicamentos em teste. Neste sentido, a comunicação de dados

adequados de segurança pelas indústrias farmacêuticas tornou-se ainda mais importante; investigadores e agências reguladoras em todas as regiões terão uma visão mais completa do perfil de segurança de novos produtos. Para atender a esses objetivos, autores solicitam às autoridades regulatórias que trabalhem próximas das indústrias, no âmbito do ICH, a fim de promover a harmonização dos processos e requisitos globais de farmacovigilância (SINGH; TWOMEY; BAKER, 2018).

4. Material e Métodos

4.1. Desenho/delineamento da pesquisa

A pesquisa documental, integrada e exploratória elaborada tem como fundamento o material já publicado pelas agências reguladoras de medicamentos do Brasil, EUA e Europa, especialmente normas sanitárias atuais e anteriores para notificação de eventos adversos a medicamentos à vigilância sanitária destes países pelas indústrias produtoras de medicamentos.

Foram consultados nos sítios eletrônicos das agências regulatórias do Brasil, EUA e Europa as publicações das normativas sanitárias e *guidelines* que dispunham sobre as regras e exigências para a normatização dos sistemas de farmacovigilância nestes países. Indicadores de qualidade de verificação dos sistemas de farmacovigilância, tais como compulsoriedade da notificação dos casos de evento adverso, tipos de eventos adversos notificáveis, prazo para envio de cada caso, métodos de estabelecimento da relação de causalidade, critérios para elaboração dos relatórios periódicos de farmacovigilância (RPF) e plano de minimização de risco, procedimentos operacionais padrão mínimos, características do documento de descrição, do profissional responsável e do próprio sistema de farmacovigilância dos DRM foram avaliados comparativamente entre as normas dos países estudados, a fim de avaliar-se o grau de harmonização entre eles.

Uma pesquisa exploratória também foi realizada em livros-texto e nas bases de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (The Cochrane Library), MEDLINE, EMBASE e LILACS com o auxílio de palavras-chaves “farmacovigilância”, “indústria farmacêutica”, “notificação”, “evento adverso a medicamento”, “harmonização”, dentre outras, com o objetivo de capturar os artigos publicados em revistas e jornais indexados a essas bases. A inclusão de artigos ao estudo obedeceu aos seguintes critérios: estar relacionado com o tema da pesquisa e abordar os conceitos a serem analisados; estar publicado nos idiomas português, inglês e espanhol; ser artigo da área de saúde (medicina, farmácia, farmacoepidemiologia e saúde pública), publicado em periódico indexado às bases de dados citadas e sem data mínima de publicação. Estes trabalhos subsidiaram o referencial teórico e a discussão dos aspectos relevantes da análise comparativa que avaliou o grau de harmonização das exigências regulatórias para normatização para as indústrias farmacêutica no Brasil, EUA e Europa. Foram excluídas publicações que não tinham a metodologia bem definida, anais de congressos ou conferências, relatórios científicos ou técnicos e documentos elaborados por órgãos que não são caracterizados como “agências reguladoras”.

4.2. Sistema de Avaliação do Grau de Harmonização

Para a realização da análise comparativa entre o grau de harmonização das regras de farmacovigilância para a indústria farmacêutica entre o Brasil, os EUA e a Europa foi elaborado pelo autor um sistema de avaliação qualitativo. Este sistema de avaliação tem por objetivo identificar e comparar diretamente os componentes específicos dos regulamentos estudados, sistemas de qualidade, processos e procedimentos nas três regiões estudadas nesta pesquisa. Posteriormente a criação dos componentes específicos de avaliação, eles foram reunidos em grupos denominados “macro grupos”, de acordo com a convergência dos seus objetivos.

Desta amaneira, os itens avaliados nas normas e regulamentos aplicados aos países objetos deste estudo foram classificados em macro grupos e, posteriormente, detalhados em 17 indicadores. Cada um destes indicadores possui um determinado objetivo na avaliação do grau de harmonização, de acordo com o Quadro 1 disposto abaixo:

Quadro 1 - Descrição dos indicadores, objetivos e classificação em macro grupos para análise comparativa entre as normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Nº do Indicador	Macro Grupo do Indicador	Nome do Indicador	Objetivo
1	**Análise de risco**	Ferramenta para análise de risco pré comercialização	Avaliação das ferramentas de análise de risco em farmacovigilância
2	**Análise de risco**	Ferramenta para análise de risco pós comercialização	Avaliação das ferramentas de análise de risco em farmacovigilância
3	**Documentação**	Descrição dos documentos mínimos para implementação do sistema de farmacovigilância	Avaliação dos detalhes dos documentos para operacionalização do sistema de farmacovigilância
4	**Documentação**	Necessidade de criação de banco de dados dos casos de eventos adversos	Avaliação dos detalhes dos documentos para operacionalização do sistema de farmacovigilância
5	**Estudos farmacoepidemiológicos**	Critérios definidos para o desenvolvimento de estudos farmacoepidemiológicos ou de utilização de medicamentos pelo DRM	Avaliação dos critérios utilizados para exigência de estudos adicionais de farmacoepidemiologia
6	**Estudos farmacoepidemiológicos**	Obrigatoriedade de submissão de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (*Periodic Safety Update Report*) para renovação do registro do medicamento e/ou outras providências	Avaliação dos critérios utilizados para exigência de estudos adicionais de farmacoepidemiologia

Quadro 1 – cont. Descrição dos indicadores, objetivos e classificação em macro grupos para análise comparativa entre as normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

7	**Notificação do evento**	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos ao sistema de nacional de farmacovigilância	Avaliação dos critérios necessários para notificação dos eventos adversos ao sistema de farmacovigilância
8	**Notificação do evento**	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos graves ou inesperados ao sistema de nacional de farmacovigilância	Avaliação dos critérios necessários para notificação dos eventos adversos ao sistema de farmacovigilância
9	**Notificação do evento**	Definição de prazos para envio de eventos adversos ao sistema nacional de farmacovigilância	Avaliação dos critérios necessários para notificação dos eventos adversos ao sistema de farmacovigilância
10	**Notificação do evento**	Necessidade de análise de relação de causalidade do evento adverso antes do envio ao sistema nacional de farmacovigilância	Avaliação dos critérios necessários para notificação dos eventos adversos ao sistema de farmacovigilância
11	**Pessoal**	Descrição dos papéis e responsabilidades dos DRM	Avaliação das exigências relacionadas às pessoas que compõem o sistema de farmacovigilância
12	**Pessoal**	Necessidade de um Responsável Técnico pelo sistema de farmacovigilância	Avaliação das exigências relacionadas às pessoas que compõem o sistema de farmacovigilância
13	**Pessoal**	Necessidade de treinamentos em farmacovigilância para pessoal envolvido	Avaliação das exigências relacionadas às pessoas que compõem o sistema de farmacovigilância

Quadro 1 – cont. Descrição dos indicadores, objetivos e classificação em macro grupos para análise comparativa entre as normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

14	**Regulamentação**	*Guideline* descrevendo como cumprir às exigências normatizadas do sistema de farmacovigilância para DRM	Avaliação das normativas publicadas pelas agências de regulação sobre a farmacovigilância para DRM
15	**Sinais de segurança**	Identificação, descrição, investigação e propagação de sinais de segurança	Avaliação dos requisitos de tratamento dos sinais de segurança
16	**Sistema de Qualidade**	Necessidade de auto inspeção periódica do sistema de farmacovigilância	Avaliação dos requisitos de qualidade para operacionalização do sistema de farmacovigilância
17	**Sistema de Qualidade**	Previsão de realização de inspeções em farmacovigilância pela autoridade regulatória	Avaliação dos requisitos de qualidade para operacionalização do sistema de farmacovigilância

* Fonte: Autor, 2020.

Posteriormente a esta etapa, cada uma das regras publicadas pelas autoridades regulatórias destes países foi avaliada quanto ao cumprimento (total, parcial ou não cumpria) com os requisitos de verificação das normas. Ao final, os indicadores foram avaliados qualitativamente na busca da discussão do grau de harmonização entre as regras de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

5. Resultados

5.1. Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 04, de 10 de fevereiro de 2009 (RDC – ANVISA nº 04/2009) – Características gerais

A RDC nº 04/2009 foi publicada no Diário Oficial da União de 11 de fevereiro de 2009 e dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, distribuídos ou comercializados no Brasil. Desta forma, institui-se no Brasil a compulsoriedade da notificação de eventos adversos graves e letais pelas indústrias farmacêuticas para o SNVS. Consequentemente, as empresas farmacêuticas precisaram, na vigência desta normativa, implementar e manter serviços de farmacovigilância capazes de monitorar a segurança de seus produtos comercializados. Estes serviços deveriam ter a capacidade de receber, tratar, transmitir e arquivar informações sobre eventos adversos associados ao uso de seus produtos, não importando a origem, quer seja de profissionais de saúde quer seja de pacientes e familiares. A investigação denota a necessidade de tratativa, avaliação de sua causalidade e seguimento farmacoterapêuticos dos pacientes acometidos por um evento adverso, a fim de conhecer os desfechos do caso além de orientar os pacientes sobre os cuidados necessários para evitar novas ocorrências (BRASIL, 2009a).

Logo após a publicação da RDC nº 04/2009, a ANVISA também publicou a IN nº 14/2009 (BRASIL, 2009b). Este documento criou os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 04/2009, de acordo como que se segue: *Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos; Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF); Plano de Farmacovigilância (PFV) e Plano de Minimização de Risco (PMR) e; Glossário* (BRASIL, 2009b). Estes Guias também eram considerados pela Agência como normas e poderiam ser utilizados como ferramenta de verificação dos sistemas de farmacovigilância durante as inspeções, cabendo às empresas farmacêuticas seu cumprimento integral, tanto quanto àquele aplicado à RDC nº 04/2009. Assim sendo, os Guias publicados a partir da Instrução Normativa nº 14/2009 foram considerados normativos e, portanto, fizeram parte do escopo de avaliação desta pesquisa.

Duas consultas públicas relacionadas ao tema da farmacovigilância na indústria farmacêutica foram realizadas pela ANVISA antes da publicação da RDC nº 04/2009. No ano de 2003, a Consulta pública nº 10, de 09 de abril de 2003 e a consulta pública nº 78, de 30 de setembro do mesmo ano. Entretanto, neste meio tempo, nenhuma norma foi publicada pela agência, possivelmente por falta de expectativa sobre o desenvolvimento de um sistema nacional capaz de avaliar e tratar as notificações recebidas pela ANVISA de suspeitas e/ou confirmações de eventos adversos causados pelos medicamentos em comercialização no País. Ademais, o lançamento da norma comumente apresenta grande impacto sobre a indústria farmacêutica causada pela publicação das normativas para o setor regulado (DIAS, 2004).

As Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento, publicada pela ANVISA, foram inspiradas em documentos de outros países, com o objetivo de estabelecer uma relação harmônica com critérios internacionais. O SNVS deveria avaliar todas as notificações de eventos adversos, documentos relacionados aos registros dos produtos e Relatórios Periódicos de Farmacovigilância, como forma de verificação dos Sistema de Farmacovigilância

das empresas, a despeito do cumprimento das exigências regulatórias. Não obstante, as inspeções eram valiosas ferramentas nesta demanda, baseando-se em entrevistas *in loco*, análise documental, revisão do cumprimento das normas, bem como na análise dos bancos de dados das empresas farmacêuticas. As inspeções eram realizadas e priorizadas pela ANVISA e demais membros do SNVS com base na análise do risco potencial para a saúde pública, natureza dos produtos e outros fatores de risco (BRASIL, 2009b).

O Guia orientou as empresas na elaboração de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância, Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Riscos. O RPF deveria ser elaborado ordinariamente para a obtenção e manutenção de um registro de medicamento. Por meio deste documento a ANVISA tinha capacidade de avaliar o perfil de segurança dos produtos comercializados no Brasil. O PFV era elaborado em decorrência do conhecimento e preocupações obtidas durante as etapas de pré-comercialização. Após esta etapa, a empresa deveria desenvolver um documento denominado Especificações de Segurança do produto, descrevendo todas as preocupações levantadas nas etapas anteriores à comercialização. Baseada nestas especificações, a empresa deveria elaborar o PFV. Com o PFV elaborado, dever-se-ia avaliar a necessidade ou não de desenvolvimento de um PRM. O PMR era um documento adicional ao PFV, elaborado quando a situação de segurança requeresse ações adicionais. Este documento detalhava todas as atividades sugeridas para reduzir os riscos associados com preocupações de segurança individuais descritas pelo PFV. Para sua elaboração, listava-se as preocupações de segurança e propunha-se medidas de minimização de riscos identificados (BRASIL, 2009b).

Em setembro de 2018, a ANVISA publicou a Consulta Pública nº 551/2018 – *Boas Práticas de Farmacovigilância para DRM* e a Consulta Pública nº 552/2018 – *Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco (RPBR)*. As atualizações das regras de farmacovigilância vigentes tinha o objetivo de ampliar a eficiência da gestão de riscos com repercussão nos processos e procedimentos tanto da agência

reguladora como das indústrias farmacêutica. A harmonização das regras brasileiras de farmacovigilância com o *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), após a inclusão da ANVISA como membro regular deste Comitê em 2016, foi o grande objetivo da Agência com as Consultas Públicas realizadas (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2018b).

Estas ações impactaram nas empresas, no que diz respeito ao planejamento e efetividade das mudanças requeridas. No caso das grandes empresas do setor, que estão bem estruturadas, esse planejamento pode tanto ser simplificado, incorporando novas rotinas e informações, como possibilitar novo modelo de negócios, terceirizando serviços ou funções, atualmente desempenhadas pela própria empresa. No caso das empresas de menor porte, a mudança requer uma atenção acurada sobre os parceiros/terceiros que adotarão as competências necessárias para estabelecer as mudanças.

A ANVISA propôs a partir da nova normativa de farmacovigilância para as indústrias farmacêuticas, RDC nº 406/2020, a criação do Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco. Este documento deve ser elaborado pelas empresas no contexto da análise benefício-risco dos medicamentos comercializados. Os principais critérios definidos pela Agência, por meio da Consulta Pública, para elaboração do RPBR são: durante o pedido de registro de novas entidades moleculares (sintéticas, semissintéticas e biológicas), registro de biossimilares ou mudanças que podem gerar alto impacto na segurança dos produtos já comercializados (BRASIL, 2018b).

5.2. Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 406, de 22 de julho de 2020 (RDC – ANVISA nº 406/2020) – Características gerais

A RCD nº 406/2020 foi publicada no Diário Oficial da União de 29 de julho de 2020 e dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância, descrevendo seus requisitos, responsabilidades, bem como a padronização de trabalho e ações que

devem ser implementados pelas empresas detentoras de registros de medicamentos de uso humano distribuídos ou comercializados no país. Ela veio acompanhada da IN nº 63/2020 que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à ANVISA pelos DRM.

A nova regulamentação da farmacovigilância para as indústrias farmacêuticas no Brasil seguiu as alterações propostas pelas consultas públicas realizadas em 2018 sobre o tema e incorpora as recomendações dos Comitê Gestor do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) relacionado à farmacovigilância. As duas publicações da ANVISA implementaram práticas internacionalmente reconhecidas e novas diretrizes para o monitoramento do perfil de segurança dos medicamentos comercializados no país.

A RDC nº 406/2020, igualmente à RDC nº 04/2009, descreve os requisitos necessários para operacionalização do Sistema de Farmacovigilância, inspeções e auto inspeções, responsabilidades do DRM e do responsável pelo Sistema. Uma importante atualização diz respeito ao Plano de Gerenciamento de Riscos que incorpora as rotinas do Plano de Farmacovigilância, além de outras medidas incrementais, se necessário, previstas no Plano de Minimização de Riscos.

Outra alteração significativa da nova norma de farmacovigilância para as indústrias que comercializam medicamentos no Brasil diz respeito aos prazos para emissão do RPBR. Anteriormente, de acordo com a RDC nº 04/2009, o antigo RPF era submetido à ANVISA em períodos que tinham como referência a data de registro do medicamento junto ao órgão. No entanto, o RPBR é exigido a partir da lista publicada pela Agência Europeia de Medicamentos, vinculando-se desta forma à data de registro internacional do medicamento ou do seu princípio ativo. Esta medida amplia a visibilidade da ANVISA sobre o perfil de segurança dos medicamentos, uma vez que todos os DRM serão obrigados a emitir ao mesmo tempo sua avaliação de benefício-risco para um determinado produto ou fármaco.

Além disso, a mudança reduz a quantidade de relatórios publicados e eleva o compartilhamento internacional de informações de segurança dos medicamentos (BRASIL, 2020b).

Os demais itens modificados pela RDC nº 406/2020 e IN nº 63/2020, quando comparados à RDC nº 04/2009 e IN nº 14/2009, estão ancorados nas terceirizações de atividades em farmacovigilância, periodicidade das auto inspeções, descrição da estrutura do sistema de farmacovigilância, e prazos para a notificação de eventos adversos ao SNVS.

A RDC nº 406/2020 traz a seguinte definição para um Sistema de Farmacovigilância:

> Sistema adotado pelos Detentores de Registro de Medicamento, para o cumprimento de suas responsabilidades, atividades e ações legalmente estabelecidas, relativamente à Farmacovigilância, e concebido para monitorar a segurança de medicamentos registrados, bem como detectar qualquer modificação na Relação Benefício-Risco desses produtos. Como qualquer outro sistema, caracteriza-se por sua estrutura, suas atividades, ações e resultados.

Já com relação às terceirizações, a norma define que a empresa pode transferir atividades relacionadas ao seu Sistema de Farmacovigilância para terceiros, mas regulamenta esta transferência à medida que exige que o Responsável pela Farmacovigilância e seu substituto não podem ser terceirizados. Além disso, determina que todas as ações terceirizadas precisam estar descritas claramente em contrato celebrado entre as partes. Não considera terceirização as ações realizadas por empresas do mesmo grupo econômico. A Resolução também recomenda cuidados para evitar a duplicidade de notificações para estes casos. Por fim, a norma ratifica que o SNVS pode também realizar inspeções nas empresas terceirizadas, a fim de verificar o cumprimento dos seus requisitos (BRASIL, 2020a).

As auto inspeções em farmacovigilância são definidas como “auditoria interna dedicada a avaliar o cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância, por parte do DRM, em todos os seus aspectos”. Portanto, deve haver procedimento específico para sua descrição incluindo a frequência da sua realização, cronograma, bem como as responsabilidades dos envolvidos. A norma recomenda a ocorrência de uma auto inspeção a cada ano, não podendo exceder o intervalo de dois anos para sua realização. Se houver ações terceirizadas, estas devem também fazer parte do escopo da auto inspeção (BRASIL, 2020a).

Os eventos de interesse da RDC nº 406/2020 são as suspeitas de reações adversas a medicamentos; inefetividade terapêutica, total ou parcial; interações medicamentosas; superdose de medicamentos; abuso de medicamentos; erros de medicação; uso *off label* do medicamento; exposição a medicamento durante gravidez/lactação; eventos adversos por desvio de qualidade; e outras situações que possam vir a ser objeto da Farmacovigilância. A norma mantém a compulsoriedade da notificação de eventos adversos graves, inesperados ou não, tal qual a RDC nº 04/2009. No entanto, ela exige a notificação ao SNVS no prazo de 15 dias, independentemente se gerou óbito, contados a partir do recebimento da informação pelo DRM. Na RDC nº 04/2009, os prazos eram de 7 dias para evento adverso letal e 15 dias para eventos graves não letais (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2020a).

5.3. FDA – *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* – Características gerais

O FDA foi muito criticado após o desastre de saúde pública do Rofecoxib (Vioxx®) no início deste século. Posteriormente, em 2005, para supervisionar o gerenciamento de questões de segurança de medicamentos, um Conselho de Supervisão de Segurança de Medicamentos independente foi estabelecido. A experiência adversa de medicamentos pós-comercialização (*Postmarketing Adverse Drug Experience* – PADE) e os regulamentos de relatórios de segurança

na FDA estão estabelecidos no Título 21 das seções do Código de Regulamentos Federais (21 CFR – *Code of Federal Regulations*) - §§ 310.305, 314.80, 314.81 (b) (2), 314.98, 314.540, 314.630, 600.80, 601.28, 601.44, 601.70 e 601.93, e na Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, capítulo VII, subcapítulo H, seção 760. Uma orientação para a indústria sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância (GVP – *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices*) e avaliação Farmacoepidemiológica também foi emitida pela FDA no mesmo ano (março 2005). Atualmente, houve um aumento significativo nas inspeções de Farmacovigilância pela FDA para garantir que o setor cumpra suas responsabilidades de salvaguardar o interesse humano (KHURANA; RASTOGI; GAMPERL, 2015).

As principais atividades de farmacovigilância nos EUA incluem a conformidade com os requisitos de pós-comercialização sob a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos e a FDA que implementa os regulamentos relativos à vigilância pós-comercialização e avaliação de riscos. O plano de farmacovigilância inclui vários procedimentos, além dos relatórios de rotina de RAM pós-comercialização e tem como objetivo melhorar a aquisição de dados de segurança do fabricante (FDA, 2005).

A FDA obriga o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) a gerar programas especiais de gestão de riscos, conhecidos como Estratégias de Avaliação e Mitigação de Riscos (REMS – *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). O titular da AIM com pedido aprovado de um novo medicamento ou medicamento biológico deve submeter o REMS. Estes são considerados necessários quando existe alguma dúvida se os benefícios de um medicamento superam seus riscos. REMS constitui um plano de segurança com vários componentes potenciais, incluindo guia sobre o uso dos medicamentos, plano de comunicação, elementos para garantir o uso seguro e um sistema de implementação para auxiliar na orientação de prescritores, farmacêuticos e pacientes. Isso se aplica não somente a novos pedidos de registro para comercialização de medicamentos, mas também a medicamentos já existentes no mercado e pedidos de licença de produtos

biológicos. O REMS representa uma 'atualização' dos planos de ação de minimização de risco anteriormente exigidos pela Agência (NICHOLSON; PETERSON; YEKTASHENAS, 2012).

Nos EUA, de acordo com o Título 21 do Código de Regulamento Federal (CFR 21), §§ 314.80, 314.98, 600.80, os relatórios periódicos de experiências adversas a medicamentos (PADER – *Periodic Adverse Drug Experience Report*) incluem todos os eventos adversos sérios esperados e não graves, que não são relatados por relatórios de alerta periódicos ou seus relatórios de acompanhamento. Além disso, os PADER também recebem um resumo narrativo das informações presentes no relatório de segurança e uma análise dos relatórios de alerta periódicos enviados durante as atividades de rotina da farmacovigilância (FDA, 2005).

A FDA está aumentando suas demandas na indústria por sistemas robustos de monitoramento de segurança. Os responsáveis por relatar o PADER à FDA são referidos como "Empresas Responsáveis". A abordagem baseada em risco seguida pela agência para inspeção inclui fatores como a data da última inspeção da empresa, histórico passado de conformidade, deficiências identificadas, aquisição de novas aprovações de medicamentos ou de novos medicamentos (NICHOLSON; PETERSON; YEKTASHENAS, 2012).

As avaliações de farmacovigilância pós-comercialização e farmacoepidemiológicas nos EUA estão preocupadas com a identificação e interpretação de sinais. Após identificar um sinal de segurança, a FDA recomenda que as empresas farmacêuticas realizem uma revisão cuidadosa do nível do caso e resuma descritivamente a série de casos resultante. Para ajudar a caracterizar ainda mais um sinal de segurança, o patrocinador também pode: empregar técnicas de apuração de dados e; calcular taxas atuais em comparação com taxas históricas. Com base nessas descobertas e outros dados disponíveis, a FDA sugere que o patrocinador considere estudos adicionais (p.ex., estudos observacionais) e estabeleça a existência de um risco potencial de segurança. Durante uma inspeção, o processo da empresa pode ser revisado para garantir que as atividades de

sinalização e avaliação de risco sejam conduzidas adequadamente e que o resultado seja adequadamente compartilhado com a Agência (FDA, 2005).

Nos EUA, para garantir a conformidade, as empresas devem se alinhar às melhores práticas do setor. Isto inclui a conscientização oportuna de todas as obrigações regulatórias apropriadas para identificar eventuais lacunas e riscos nas atividades rotineiras de farmacovigilância. O conceito de auditorias internas oportunas ou inspeções simuladas podem desempenhar um papel vital no entendimento da posição atual em comparação às melhores práticas. As empresas também devem fornecer respostas completas e precisas, dentro do prazo especificado, a consultas de autoridades ou descobertas em auditorias/inspeções (NICHOLSON; PETERSON; YEKTASHENAS, 2012).

A não conformidade nos requisitos de relatório periódico pode ter um impacto severo na empresa. Após a inspeção, a FDA deve executar a verificação das correções propostas pela empresa e pode haver inspeções de acompanhamento para garantir a conformidade. No entanto, em casos de não conformidade, pode haver grandes penalidades ou suspensão da licença para comercialização de medicamentos, o que pode afetar seriamente a receita e o valor da marca da empresa (NICHOLSON; PETERSON; YEKTASHENAS, 2012).

O principal objetivo da FDA e de outras autoridades de saúde é garantir a segurança do paciente, avaliando as atividades das empresas responsáveis para que sejam estas compatíveis com as obrigações de farmacovigilância. Portanto, um sistema de farmacovigilância eficaz é uma condição para a empresa manter a autorização de comercialização do produto e é essencial para a segurança das pessoas em todo o mundo ((NICHOLSON; PETERSON; YEKTASHENAS, 2012).

5.4. EMA – *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* – Características gerais

A Diretiva 2010/84/CE e o Regulamento n.º 1235/2010 revisaram as diretrizes da União Europeia quanto à farmacovigilância estabelecida pela Diretiva 2001/83/CE, implementando uma normativa para os medicamentos de uso humano, ao tempo em que o Regulamento (CE) 726/2004, que estabelece procedimentos para a autorização e supervisão de medicamentos de uso humano e veterinário, criando a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2010).

As alterações dos regulamentos modificaram os requisitos das empresas a partir da introdução do Arquivo Mestre do Sistema de Farmacovigilância (PSMF – *Pharmacovigilance System Master File*), em detrimento de uma descrição detalhada do sistema de farmacovigilância. Além disso, foi estabelecida a necessidade do Plano de Gerenciamento de Riscos (RMP – *Risk Management Plan*) tornando-se um requisito para todos os novos produtos. As medidas pós-comercialização também foram aprimoradas com os estudos de segurança e os estudos de eficácia pós-comercialização, tornando-se documentos inter-relacionados. Neste sentido, a EMA e as autoridades nacionais competentes precisam avaliar a eficácia das Medidas de Minimização de Riscos (RMM – *Risk Minimization Measure*) por meio da avaliação dos relatórios elaborados pelas empresas e desfechos na população exposta para os principais problemas relativos ao equilíbrio benefício-risco dos produtos comercializados (EMA, 2010).

Esta normativa publicada pela EMA tornou clara a supervisão pelas autoridades dos estudos não convencionais desenvolvidos pelas empresas. Um estado membro é responsável pela supervisão nacional, especialmente quando outros países estão envolvidos. A EMA e seu Comitê de Farmacovigilância e Avaliação de Risco (PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) realizam a supervisão das empresas de acordo com o protocolo e avaliação dos resultados. Além disso, a legislação prevê o desenvolvimento de uma base de dados da UE que lista todos os medicamentos autorizados no continente (BORG *et al.*, 2011).

Já com relação aos relatórios de RAM, Borg e colaboradores (2011) descreve que:

> A definição de reação adversa a medicamentos foi simplificada para capturar todos os efeitos nocivos e não intencionais (incluindo erros de medicação que resultam em danos) para elaboração do relatório. Foi feita uma mudança na definição para permitir a coleta de informações de todas as fontes possíveis e disponíveis, que consequentemente levarão ao desenvolvimento de um conjunto maior de informações, a partir do qual os sinais relevantes e as informações úteis podem ser extraídos e analisados.

Os autores continuam a análise enfatizando que todos os cidadãos da EU têm o direito de realizarem notificações de RAM, além dos pacientes e profissionais de saúde que já o realizam. Um conjunto de dados de segurança dos medicamentos comercializados na Europa foi criado com base nas informações de suspeita de RAM descritas nos relatórios emitidos pelas empresas farmacêuticas. O banco de dados europeu de suspeitas de RAM é o *EudraVigilance*. Por fim, a EMA possui periódica conexão com a base de dados da OMS mantida pelo Centro de Monitoramento de Upssala, comunicando seus dados de segurança para os medicamentos comercializados na região (BORG *et al.*, 2015).

Já no tocante aos sinais de segurança, a regulamentação publicada pela EMA a exige para todos os produtos comercializados. As práticas regulamentares harmonizadas com o ICH conduziram alterações nos relatórios periódicos de farmacovigilância (PSUR – *Periodic Safety Update Report*). A principal alteração leva em consideração os dados acumulados de segurança na análise do perfil benefício-risco dos produtos, ao longo do ciclo de vida do produto, algo que ocorria anteriormente apenas com dados definidos em intervalos de tempo (GARATTINI; BERTELE, 2011).

A avaliação dos dados levantados antes da comercialização dos produtos é rigorosamente realizada pela EMA. Esta foi uma importante alteração que as novas normativas trouxeram, deslocando o foco da vigilância para as etapas pós-

comercialização. Isso se dá pela conclusão de que grande parte das informações relacionadas à segurança dos produtos não podem ser verificadas antes da introdução dos produtos no mercado. Estas necessidades contribuíram para a condução das mudanças das normativas de farmacovigilância para as indústrias farmacêuticas europeias (BORG *et al.*, 2012).

5.5. Avaliação dos indicadores segundo RDC – ANVISA nº 04/2009

No Quadro 2 estão descritos os resultados da avaliação dos indicadores aplicados à RDC nº 04/2009 e IN nº 14/2009 (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2009b).

Quadro 2 – Avaliação qualitativa da RDC – ANVISA nº 04/2009 e IN nº 14/2009 de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Nº do Indicador	Nome do Indicador	Brasil (RDC ANVISA nº 04/2019 e Guia de Farmacovigilância para DRM)	Avaliação dos requisitos – Brasil
1	Ferramenta para análise de risco pré comercialização	Possui modelo para Plano de Minimização de riscos, a partir do Guia de Farmacovigilância (FVG) para DRM.	Cumpre totalmente
2	Ferramenta para análise de risco pós comercialização	Possui modelo para Plano de Farmacovigilância, voltado para pós comercialização, a partir do Guia de FVG para DRM.	Cumpre totalmente
3	Descrição dos documentos mínimos para implementação do sistema de farmacovigilância	Descreve os mínimos procedimentos necessários para implementação do Sistema de Farmacovigilância (SF) dos DRM.	Cumpre totalmente
4	Necessidade de criação de banco de dados dos casos de eventos adversos	Inclui a criação a necessidade de banco de dados como aspecto de segurança relevante do SF.	Cumpre totalmente
5	Critérios definidos para o desenvolvimento de estudos farmacoepidemiológicos ou de utilização de medicamentos pelo DRM	O Plano de Minimização de Riscos (PMR) apresenta uma proposta de métodos farmacoepidemiológicos para a avaliação dos pontos críticos relacionados à segurança do medicamento.	Cumpre totalmente
6	Obrigatoriedade de submissão de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (*Periodic Safety Update Report*) para renovação do registro do medicamento e/ou outras providências	Descreve os itens obrigatórios do Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) como exigência para renovação do registro do produto.	Cumpre totalmente

Quadro 2 – cont. Avaliação qualitativa da RDC – ANVISA nº 04/2009 *e* IN nº 14/2009 de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

7	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos ao sistema de nacional de farmacovigilância	Apenas obrigatório descrever casos não graves no RPF.	Cumpre parcialmente
8	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos graves ou inesperados ao sistema de nacional de farmacovigilância	Obrigatória a notificação de eventos adversos graves e letais em prazos pré-definidos ao SNVS,	Cumpre totalmente
9	Definição de prazos para envio de eventos adversos ao sistema nacional de farmacovigilância	Sim para casos graves (15 dias) e letais (7 dias), mas não define a obrigatoriedade de notificação para os demais eventos.	Cumpre parcialmente
10	Necessidade de análise de relação de causalidade do evento adverso antes do envio ao sistema nacional de farmacovigilância	Sim para todos os casos reportáveis via notificação e/ou RPF.	Cumpre totalmente
11	Descrição dos papéis e responsabilidades dos DRM	Há clara definição dos papéis e responsabilidades do DRM para implementação e execução do SF.	Cumpre totalmente
12	Necessidade de um Responsável Técnico pelo sistema de farmacovigilância	Descreve a qualificação e responsabilidades do Responsável pela Farmacovigilância (RFV) que o DRM deve possuir.	Cumpre totalmente

Quadro 2 – cont. Avaliação qualitativa da RDC – ANVISA nº 04/2009 *e* IN nº 14/2009 de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

13	Necessidade de treinamentos em farmacovigilância para pessoal envolvido	Descreve a necessidade de treinamento para o pessoal de farmacovigilância, vendas e pesquisa clínica. Estes requisitos estão em um tópico dedicado dos Guias da ANVISA.	Cumpre totalmente
14	Guideline descrevendo como cumprir às exigências normatizadas do sistema de farmacovigilância para DRM	Publicado os Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos.	Cumpre totalmente
15	Identificação, descrição, investigação e propagação de sinais de segurança	Descreve as características de um sinal de segurança, mas não os detalhes/critérios para sua identificação e divulgação.	Cumpre parcialmente
16	Necessidade de auto inspeção periódica do sistema de farmacovigilância	Descreve a necessidade de realização e documentação da ocorrência de auto inspeções do SF.	Cumpre totalmente
17	Previsão de realização de inspeções em farmacovigilância pela autoridade regulatória	Possui um capítulo dedicado a descrição dos critérios e rotinas da inspeção do SF dos DRM.	Cumpre totalmente

* Fonte: Autor, 2020.

Com base nos 17 indicadores elencados para a avaliação dos requisitos normativos que regulamentam a farmacovigilância para a indústria farmacêutica, a RDC nº 04/2009 cumpriu parcialmente com 3 e cumpriu totalmente com 14 dos indicadores. Nenhum indicador foi classificado como “Não cumpriu”. Dentre os indicadores classificados como “Cumpre parcialmente”, 2 deles pertencem ao macro grupo descrito “Notificação do evento” e 1 corresponde ao macro grupo “Sinais de segurança”. Já com relação aos indicadores classificados como “Cumpre totalmente”, 3 deles pertencem ao macro grupo descrito como “Pessoal”, 2 estão relacionados a cada macro grupo “Sistema de Qualidade”, “Análise de risco”, “Documentação”, “Estudos farmacoepidemiológicos” e “Notificação do evento”. Por fim, 1 dos indicadores pertence ao macro grupo “Regulamentação”. O sumário dos dados está listado na Tabela 1:

Tabela 1 – Resultado da análise dos indicadores aplicado à RDC nº 04/2009 para avaliação comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Avaliação do Indicador / Macro grupo	**Total**
Cumpre parcialmente	**3**
Notificação do evento	2
Sinais de segurança	1
Cumpre totalmente	**14**
Pessoal	3
Sistema de Qualidade	2
Análise de risco	2
Documentação	2
Estudos farmacoepidemiológicos	2
Notificação do evento	2
Regulamentação	1
Total Geral	**17**

*Fonte: Autor, 2020.

5.6. Avaliação dos indicadores segundo RDC – ANVISA nº 406/2020

No Quadro 3 estão descritos os resultados da avaliação dos indicadores aplicados à RDC nº 406/2020 e IN nº 63/2020.

Quadro 3 – Avaliação qualitativa da RDC – ANVISA nº 406/2020 e IN nº 63/2020, de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Nº do Indicador	Nome do Indicador	Brasil (RDC ANVISA nº 406/2020 e IN nº 63/2020)	Avaliação dos requisitos – Brasil
1	Ferramenta para análise de risco pré comercialização	Prevê a o Plano de Gerenciamento de Riscos e, quando necessário, Plano de Minimização de Riscos.	Cumpre totalmente
2	Ferramenta para análise de risco pós comercialização	Igualmente ao item anterior, o Plano de Gerenciamento de Riscos deve ser atualizado e englobar as informações pós comercialização.	Cumpre totalmente
3	Descrição dos documentos mínimos para implementação do sistema de farmacovigilância	Conceitua o Procedimento Operacional Padrão (POP) e atividades mínimas que devem possuir POP específico. Além disso, transmite ao DRM a responsabilidade de identificar outras ações que devem ser descritas em POP.	Cumpre totalmente
4	Necessidade de criação de banco de dados dos casos de eventos adversos	Possui dois Art. (25 e 26) com a descrição das exigências de banco de dados para registro sistemático de eventos adversos.	Cumpre totalmente
5	Critérios definidos para o desenvolvimento de estudos farmacoepidemiológicos ou de utilização de medicamentos pelo DRM	O Plano de Gerenciamento de Riscos deve conter dados epidemiológicos da população exposta ao medicamento, mas não há definição dos tipos de estudos envolvidos.	Cumpre parcialmente
6	Obrigatoriedade de submissão de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (*Periodic Safety Update Report*) para renovação do registro do medicamento e/ou outras providências	A IN nº 63/2020 descreve todos os detalhes relacionados às exigências e prazos para submissão dos RPBR. A não submissão implica em infração sanitária.	Cumpre totalmente

Quadro 3 – cont. Avaliação qualitativa da RDC – ANVISA nº 406/2020 e IN nº 63/2020, de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

7	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos ao sistema de nacional de farmacovigilância	Eventos adversos não graves devem apenas serem descritos em RPBR, sem a obrigatoriedade de notificação.	Cumpre parcialmente
8	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos graves ou inesperados ao sistema de nacional de farmacovigilância	Obrigatória a notificação de eventos adversos graves ao SNVS.	Cumpre totalmente
9	Definição de prazos para envio de eventos adversos ao sistema nacional de farmacovigilância	Eventos adversos graves devem ser notificados ao SNVS em até 15 dias, mas não define a obrigatoriedade de notificação para os demais eventos.	Cumpre parcialmente
10	Necessidade de análise de relação de causalidade do evento adverso antes do envio ao sistema nacional de farmacovigilância	Define que a ração adversa é caracterizada pela relação causal entre o uso do medicamento e o evento adverso. Mas, não exige o estabelecimento de relação causal para a notificação do evento ao SNVS.	Cumpre parcialmente
11	Descrição dos papéis e responsabilidades dos DRM	Há clara definição dos papéis e responsabilidades do DRM para implementação e execução do SF.	Cumpre totalmente
12	Necessidade de um Responsável Técnico pelo sistema de farmacovigilância	Descreve a qualificação e responsabilidades do Responsável pela Farmacovigilância (RFV) que o DRM deve possuir.	Cumpre totalmente

Quadro 3 – cont. Avaliação qualitativa da RDC – ANVISA nº 406/2020 e IN nº 63/2020, de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

13	Necessidade de treinamentos em farmacovigilância para pessoal envolvido	Descreve a necessidade de treinamento para o pessoal de farmacovigilância, vendas, serviço de atendimento ao consumidor e outras que tenham interface com as informações de segurança do produto.	Cumpre totalmente
14	*Guideline* descrevendo como cumprir às exigências normatizadas do sistema de farmacovigilância para DRM	Publicado uma Instrução Normativa que define os requisitos do RPBR. Mas, não há Guia para implementação do sistema de farmacovigilância.	Cumpre parcialmente
15	Identificação, descrição, investigação e propagação de sinais de segurança	Define um sinal de segurança e os critérios para sua submissão.	Cumpre totalmente
16	Necessidade de auto inspeção periódica do sistema de farmacovigilância	Descreve a necessidade de realização e documentação da ocorrência de auto inspeções do SF periodicamente.	Cumpre totalmente
17	Previsão de realização de inspeções em farmacovigilância pela autoridade regulatória	Possui um Art. (47) que descreve a possibilidade de ocorrência de inspeções anunciadas ou não pelo SNVS.	Cumpre totalmente

*Fonte: Autor, 2020.

Com base nos 17 indicadores elencados para a avaliação dos requisitos normativos que regulamentam a farmacovigilância para a indústria farmacêutica, a RDC nº 406/2020 cumpriu parcialmente com 5 indicadores e cumpriu totalmente com 12. Nenhum indicador foi classificado como “Não cumpriu”. Dentre os indicadores classificados como “Cumpre parcialmente”, 3 deles pertencem ao macro grupo descrito “Notificação do evento”, 1 corresponde ao macro grupo “Regulamentação” e 1 corresponde ao macro grupo “Estudos farmacoepidemiológicos”. Já com relação aos indicadores classificados como “Cumpre totalmente”, 3 deles pertencem ao macro grupo descrito como “Pessoal”, cada 2 estão relacionados aos macro grupos “Análise de risco”, “Documentação” e “Sistemas de Qualidade”. Por fim, 1 dos indicadores pertence ao macro grupo “Sinais de segurança”, 1 pertence ao macro grupo “Estudos farmacoepidemiológicos” e 1 pertence ao macro grupo “Notificação do evento”. O sumário dos dados está listado na Tabela 2:

Tabela 2 – Resultado da análise dos indicadores aplicado à RDC nº 406/2020 para avaliação comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Avaliação do Indicador / Macro grupo	Total
Cumpre parcialmente	**5**
Notificação do evento	3
Regulamentação	1
Estudos farmacoepidemiológicos	1
Cumpre totalmente	**12**
Pessoal	3
Análise de risco	2
Documentação	2
Sistema de Qualidade	2
Sinais de segurança	1
Estudos farmacoepidemiológicos	1
Notificação do evento	1
Total Geral	**17**

*Fonte: Autor, 2020.

5.7. Avaliação dos indicadores segundo a FDA

No Quadro 4 estão descritos os resultados da avaliação dos indicadores aplicados à *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* publicado pela FDA:

Quadro 4 - Avaliação qualitativa da *FDA - Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Nº do Indicador	Nome do Indicador	EUA (FDA - Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment)	Avaliação dos requisitos – EUA
1	Ferramenta para análise de risco pré comercialização	Publicou Guias focados em aspectos de gestão de risco pré-comercialização (*Premarketing Risk Assessment*)	Cumpre totalmente
2	Ferramenta para análise de risco pós comercialização	Publicou Guias focados em aspectos de gestão de risco pós-comercialização (*Development and Use of Risk Minimization Action Plans*)	Cumpre totalmente
3	Descrição dos documentos mínimos para implementação do sistema de farmacovigilância	Não descreve os procedimentos obrigatórios para implementação do Sistema de Farmacovigilância.	Não cumpre
4	Necessidade de criação de banco de dados dos casos de eventos adversos	Recomenda o uso de banco de dados, especialmente para os estudos de farmacoepidemiologia conduzidos pelas empresas e para detecção de sinais de segurança.	Cumpre totalmente
5	Critérios definidos para o desenvolvimento de estudos farmacoepidemiológicos ou de utilização de medicamentos pelo DRM	Descreve os tópicos mínimos dos protocolos dos estudos farmacoepidemiológicos conduzidos pelas empresas.	Cumpre totalmente
6	Obrigatoriedade de submissão de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (*Periodic Safety Update Report*) para renovação do registro do medicamento e/ou outras providências	Publicou um Guia com critérios para elaboração de relatórios periódicos de segurança dos produtos (*FDA guidance for industry on E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Report*).	Cumpre totalmente

Quadro 4 – cont. Avaliação qualitativa da *FDA - Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*, de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

7	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos ao sistema de nacional de farmacovigilância	Não descreve diferenças sobre a necessidade de notificação de casos de eventos adversos, dependente da gravidade do caso.	Cumpre parcialmente
8	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos graves ou inesperados ao sistema de nacional de farmacovigilância	Necessária submissão de relatórios específicos de eventos adversos graves em 15 dias, além dos relatórios de rotina já exigidos.	Cumpre totalmente
9	Definição de prazos para envio de eventos adversos ao sistema nacional de farmacovigilância	Não define prazos para a comunicação da notificação de eventos adversos.	Não cumpre
10	Necessidade de análise de relação de causalidade do evento adverso antes do envio ao sistema nacional de farmacovigilância	FDA não recomenda qualquer categorização específica. Mas, se classificada como indefinida, deve ser justificado.	Cumpre parcialmente
11	Descrição dos papéis e responsabilidades dos DRM	Não há definição clara sobre os papéis e responsabilidades do DRM e do SF.	Cumpre parcialmente
12	Necessidade de um Responsável Técnico pelo sistema de farmacovigilância	Não descreve a necessidade de um profissional qualificado responsável pelo SF do DRM.	Não cumpre

Quadro 4 – cont. Avaliação qualitativa da *FDA - Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*, de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

13	Necessidade de treinamentos em farmacovigilância para pessoal envolvido	FDA recomenda o uso de profissionais de saúde treinados para a coleta de dados de eventos adversos, mas não define o treinamento como item obrigatório.	Cumpre parcialmente
14	*Guideline* descrevendo como cumprir às exigências normatizadas do sistema de farmacovigilância para DRM	Publicado o *Guidance for Industry - Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*.	Cumpre totalmente
15	Identificação, descrição, investigação e propagação de sinais de segurança	Possui um capítulo dedicado à descrição das características, métodos de obtenção e cálculo de sinais de segurança, bem como necessidade de divulgação.	Cumpre totalmente
16	Necessidade de auto inspeção periódica do sistema de farmacovigilância	Não há descrição sobre necessidade de auto inspeções do SF.	Não cumpre
17	Previsão de realização de inspeções em farmacovigilância pela autoridade regulatória	Não há descrição sobre critérios e periodicidade de inspeções do SF.	Não cumpre

*Fonte: Autor, 2020.

Levando-se em consideração os 17 indicadores elencados para avaliação dos requisitos normativos que regulamentam a farmacovigilância para a indústria farmacêutica, a FDA – *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* cumpriu parcialmente com 4, cumpriu totalmente com 8 e não cumpriu com 5 dos indicadores. Dentre os indicadores classificados como “Cumpre parcialmente”, 2 deles pertencem ao macro grupo “Pessoal” e outros 2 correspondem ao macro grupo “Notificação do evento”. Já com relação aos indicadores classificados como “Cumpre totalmente”, 2 pertencem ao macro grupo descrito como “Análise de risco” e 2 ao grupo “Estudos farmacoepidemiológicos” e 1 está relacionado à cada macro grupo “Sinais de segurança”, “Regulamentação”, “Documentação” e “Notificação do evento”. Por fim, dentre os indicadores classificados como “Não cumpre”, 2 deles pertencem ao macro grupo “Sistema de Qualidade” e 1 de cada um dos indicadores pertence aos macro grupos “Pessoal”, “Documentação” e “Notificação do evento”. O sumário dos dados está listado na Tabela 3:

Tabela 3 – Resultado da análise dos indicadores aplicado à *FDA – Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* para avaliação comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Avaliação do Indicador / Macro grupo	Total
Cumpre parcialmente	**4**
Pessoal	2
Notificação do evento	2
Cumpre totalmente	**8**
Análise de risco	2
Estudos farmacoepidemiológicos	2
Sinais de segurança	1
Regulamentação	1
Documentação	1
Notificação do evento	1
Não cumpre	**5**
Sistema de Qualidade	2
Pessoal	1
Documentação	1
Notificação do evento	1
Total Geral	**17**

*Fonte: Autor, 2020.

5.8. Avaliação dos indicadores segundo a EMA

No Quadro 5 estão descritos os resultados da avaliação dos indicadores aplicados à *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* publicado pela EMA:

Quadro 5 - Avaliação qualitativa da *EMA – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Nº do Indicador	Nome do Indicador	Europa (EMA - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use)	Avaliação dos requisitos – Europa
1	Ferramenta para análise de risco pré comercialização	Possui um capítulo dedicado ao sistema de gestão de risco em farmacovigilância (*Chapter* I.3).	Cumpre totalmente
2	Ferramenta para análise de risco pós comercialização	Possui um capítulo dedicado ao sistema de gestão de risco em farmacovigilância (*Chapter* I.3).	Cumpre totalmente
3	Descrição dos documentos mínimos para implementação do sistema de farmacovigilância	Possui um capítulo dedicado aos procedimentos documentados que o SF deve possuir.	Cumpre totalmente
4	Necessidade de criação de banco de dados dos casos de eventos adversos	Possui um capítulo que trata do tema, exigindo o uso de banco de dados e o acesso da agência reguladora quando necessário.	Cumpre totalmente
5	Critérios definidos para o desenvolvimento de estudos farmacoepidemiológicos ou de utilização de medicamentos pelo DRM	Possui uma tabela contendo os elementos mínimos dos protocolos farmacoepidemiológicos baseados nas recomendações do *Internacional Society for Pharmacoepidemiology.*	Cumpre totalmente
6	Obrigatoriedade de submissão de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (*Periodic Safety Update Report*) para renovação do registro do medicamento e/ou outras providências	Possui um capítulo dedicado ao tema *Periodic Safety Update Report* e um Capítulo (*Chapter* I.6.) com os requerimentos para sua elaboração.	Cumpre totalmente

Quadro 5 – cont. Avaliação qualitativa da *EMA – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

7	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos ao sistema de nacional de farmacovigilância	Obrigatória a notificação de Individual Case *Safety Reports* (ICSRs), independente da gravidade.	Cumpre totalmente
8	Obrigatoriedade da notificação de eventos adversos graves ou inesperados ao sistema de nacional de farmacovigilância	Exigência de notificações em prazo máximo de 15 dias com diferentes formulários a depender da classe do produto causador do evento adverso.	Cumpre totalmente
9	Definição de prazos para envio de eventos adversos ao sistema nacional de farmacovigilância	Exigência de notificações em prazo máximo de 15 dias com diferentes formulários a depender da classe do produto causador do evento adverso.	Cumpre totalmente
10	Necessidade de análise de relação de causalidade do evento adverso antes do envio ao sistema nacional de farmacovigilância	Cita, mas não descreve a obrigatoriedade da avaliação de causalidade para os casos de eventos adversos reportados.	Cumpre parcialmente
11	Descrição dos papéis e responsabilidades dos DRM	Há clara definição das responsabilidades de todos os agentes envolvidos no processo, não somente DRM, mas a própria agência reguladora, por exemplo.	Cumpre totalmente
12	Necessidade de um Responsável Técnico pelo sistema de farmacovigilância	É definido o "*Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance*", com qualificações e responsabilidades.	Cumpre totalmente

Quadro 5 – cont. Avaliação qualitativa da *EMA – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, de acordo com os indicadores da análise comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

13	Necessidade de treinamentos em farmacovigilância para pessoal envolvido	Possui um capítulo (2.2.3.f.) que descreve a obrigatoriedade de treinamentos, não só ao pessoal de farmacovigilância, mas também de vendas e outros que possam receber informações sobre segurança do produto.	Cumpre totalmente
14	*Guideline* descrevendo como cumprir às exigências normatizadas do sistema de farmacovigilância para DRM	Publicado o *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use.*	Cumpre totalmente
15	Identificação, descrição, investigação e propagação de sinais de segurança	Possui dois capítulos específicos (*Chapters* II.2.A II.3) que descreve critérios de avaliação e procedimentos para identificação e comunicação de sinais de segurança.	Cumpre totalmente
16	Necessidade de auto inspeção periódica do sistema de farmacovigilância	Descreve a necessidade de auditoria do sistema de qualidade da farmacovigilância, incluindo de subcontratados, caso ocorra.	Cumpre totalmente
17	Previsão de realização de inspeções em farmacovigilância pela autoridade regulatória	Possui um capítulo dedicado a descrição dos critérios e rotinas da inspeção do SF dos DRM, além de outras citações ao longo do texto.	Cumpre totalmente

*Fonte: Autor, 2020

Com base nos 17 indicadores elencados para avaliação dos requisitos normativos que regulamentam a farmacovigilância para a indústria farmacêutica, a EMA – *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* cumpriu parcialmente com 1 e cumpriu totalmente com 16 dos indicadores. O indicador classificado como “Cumpre parcialmente” pertence ao macro grupo “Notificação do evento”. Já com relação aos indicadores classificados como “Cumpre totalmente”, cada 3 deles pertencem aos macro grupos descritos como “Pessoal” e “Notificação do evento”, cada 2 estão relacionados aos macro grupos “Sistema de Qualidade”, “Estudos farmacoepidemiológicos”, “Análise de risco” e “Documentação”. Por fim, cada 1 indicador classificado como “Cumpre totalmente” pertence aos macro grupos “Regulamentação” e “Sinais de segurança”. O sumário dos dados está listado na Tabela 4:

Tabela 4 – Resultado da análise dos indicadores aplicado à EMA – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use para avaliação comparativa das normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Avaliação do Indicador / Macro grupo	**Total**
Cumpre parcialmente	**1**
Notificação do evento	1
Cumpre totalmente	**16**
Pessoal	3
Notificação do evento	3
Sistema de Qualidade	2
Estudos farmacoepidemiológicos	2
Análise de risco	2
Documentação	2
Regulamentação	1
Sinais de segurança	1
Total Geral	**17**

*Fonte: Autor, 2020.

5.9. Resultados comparativos entre os requisitos avaliados

Realizando a análise da avaliação dos indicadores de acordo com a classificação “Cumpre totalmente”, “Cumpre parcialmente” e “Não cumpre”, verificou-se que as 4 regulamentações de normas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica, obtiveram conjuntamente 50 indicadores classificados como “Cumpre totalmente (73,5%); 13 indicadores foram classificados como “Cumpre parcialmente” (19,1%) e 5 focam classificados como “Não cumpre” (7,4%) (Figura 1):

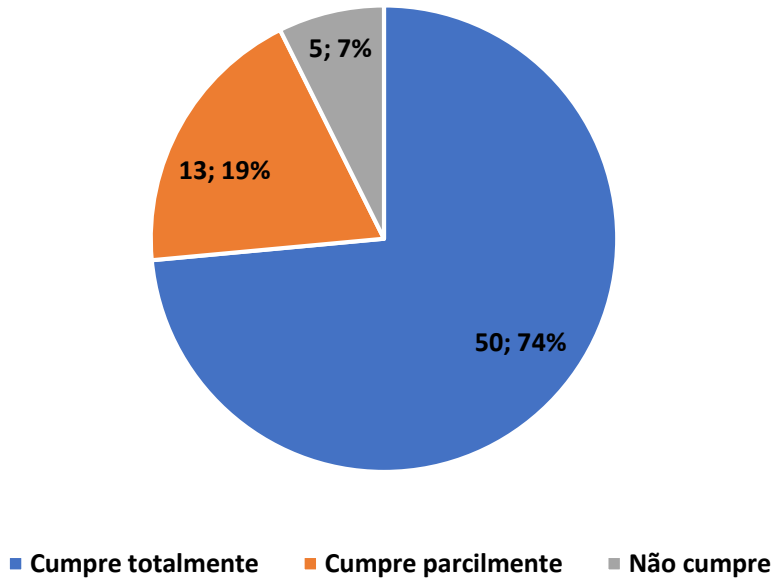

Figura 1 – Análise geral da avaliação dos indicadores de acordo com a classificação “Cumpre totalmente”, “Cumpre parcialmente” e “Não cumpre”, das 4 regulamentações de normas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica.

Ao avaliar cada regulamento com relação a esta mesma classificação, verificou-se que os requisitos da RDC nº 04/2009 obtiveram 82,4% (14/17) dos indicadores foram classificados como “Cumpre totalmente”, 17,6¨% (3/17) dos indicadores classificados como “Cumpre parcialmente” e 0,0% (0/17) dos indicadores classificados como “Não cumpre”. Já os requisitos da RDC nº 406/2020 obtiveram 70,6% (12/17) dos indicadores foram classificados como “Cumpre totalmente”, 29,4¨% (5/17) dos indicadores classificados como “Cumpre parcialmente” e 0,0%

(0/17) dos indicadores classificados como “Não cumpre”. Usando a mesma forma de análise para os requisitos norte-americanos, 47,1% (8/17) dos indicadores foram classificados como “Cumpre totalmente”, 23,5¨% (4/17) dos indicadores classificados como “Cumpre parcialmente” e 29,4% (5/17) dos indicadores classificados como “Não cumpre”. A avaliação dos requisitos europeus revelou que 94,1% (16/17) dos indicadores foram classificados como “Cumpre totalmente”, 5,9¨% (1/17) dos indicadores classificados como “Cumpre parcialmente” e 0,0% (0/17) dos indicadores classificados como “Não cumpre”. Os dados estão tabulados na Gráfico 1 e Tabela 5:

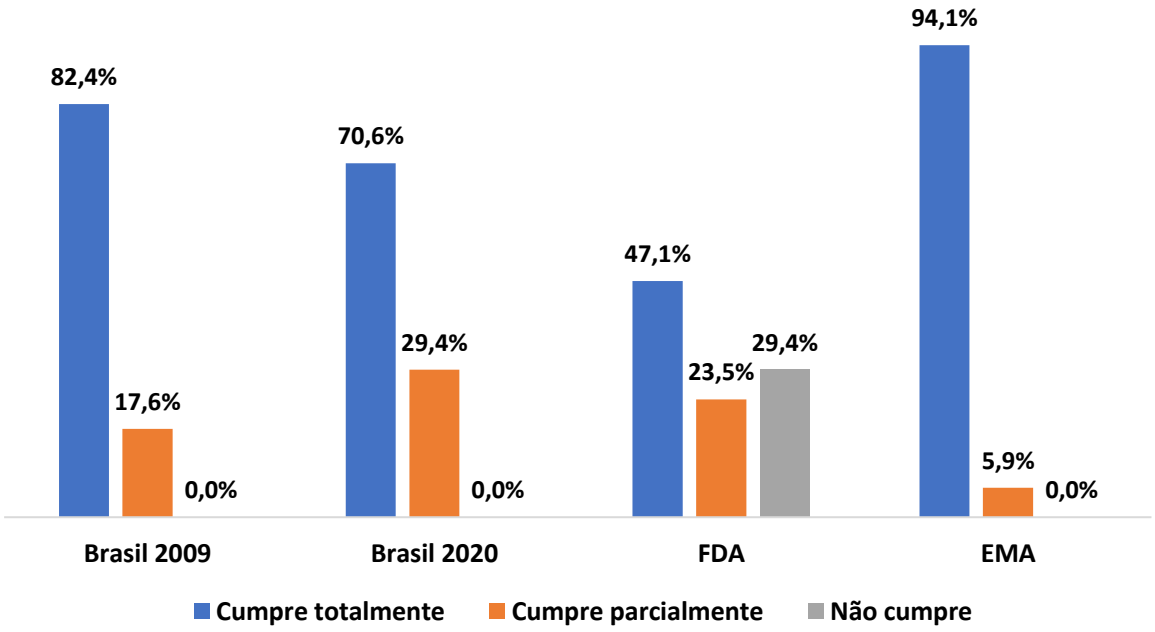

Gráfico 1 – Avaliação percentual dos indicadores de acordo com a classificação “Cumpre totalmente”, “Cumpre parcialmente” e “Não cumpre”, das 4 regulamentações de normas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica.

Tabela 5 – Avaliação percentual dos indicadores de acordo com sua classificação para as regulamentações de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Avaliação dos Indicadores	Brasil 2009	(%) Brasil 2009	Brasil 2020	(%) Brasil 2020	EUA	(%) EUA	Europa	(%) Europa	Total	(%) Total
Cumpre totalmente	14	82,4%	12	70,6%	8	47,1%	16	94,1%	**50**	**73,5%**
Cumpre parcialmente	3	17,6%	5	29,4%	4	23,5%	1	5,9%	**13**	**19,1%**
Não cumpre	0	0,0%	0	0,0%	5	29,4%	0	0,0%	**5**	**7,4%**
Total	17	100,0%	17	100,0%	17	100,0%	17	100,0%	**68**	**100,0%**

*Fonte: Autor, 2020.

A análise dos indicadores também foi realizada por macro grupos comparando os 3 requisitos estudados (Cumpre totalmente, Cumpre parcialmente e Não cumpre), de acordo com a Tabela 6.

Tabela 6 – Avaliação quantitativa dos indicadores de acordo com sua classificação para as regulamentações de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, EUA e Europa.

Indicadores/Avaliação	Brasil 2009	Brasil 2020	EUA	Europa
Análise de risco				
Cumpre parcialmente	0	0	0	0
Cumpre totalmente	2	2	2	2
Não cumpre	0	0	0	0
Total	**2**	**2**	**2**	**2**
Documentação				
Cumpre parcialmente	0	0	0	0
Cumpre totalmente	2	2	1	2
Não cumpre	0	0	1	0
Total	**2**	**2**	**2**	**2**
Estudos farmacoepidemiológicos				
Cumpre parcialmente	0	1	0	0
Cumpre totalmente	2	1	2	2
Não cumpre	0	0	0	0
Total	**2**	**2**	**2**	**2**
Notificação do evento				
Cumpre parcialmente	2	3	2	1
Cumpre totalmente	2	1	1	3
Não cumpre	0	0	1	0
Total	**4**	**4**	**4**	**4**
Pessoal				
Cumpre parcialmente	0	0	2	0
Cumpre totalmente	3	3	0	3
Não cumpre	0	0	1	0
Total	**3**	**3**	**3**	**3**
Regulamentação				
Cumpre parcialmente	0	1	0	0
Cumpre totalmente	1	0	1	1
Não cumpre	0	0	0	0
Total	**1**	**1**	**1**	**1**
Sinais de segurança				
Cumpre parcialmente	1	1	0	0
Cumpre totalmente	0	0	1	1
Não cumpre	0	0	0	0
Total	**1**	**1**	**1**	**1**
Sistema de Qualidade				
Cumpre parcialmente	0	0	0	0
Cumpre totalmente	2	2	0	2
Não cumpre	0	0	2	0
Total	**2**	**2**	**2**	**2**
Total Geral	**17**	**17**	**17**	**17**

*Fonte: Autor, 2020.

Pelos resultados apontados, verificou-se que não foram identificadas diferenças de avaliação para o macro grupo **“Análise de risco”**, em que as regulamentações de farmacovigilância no Brasil (2009a,b; 2020a,b), EUA (FDA, 2005) e Europa (EMA, 2010) foram todas avaliadas como “Cumpre totalmente” os requisitos.

Para os indicadores classificados sob o macro grupo **“Documentação”**, foram identificadas diferenças de avaliação entre as regulamentações objeto deste estudo. Para as regulamentações brasileiras avaliadas, 2 indicadores foram classificados como “Cumpre totalmente”; para os EUA, 1 indicador foi classificado como “Cumpre totalmente” e outro como “Não cumpre”; já para a Europa, igualmente ao ocorrido para as regras do Brasil, 2 indicadores foram classificados como “Cumpre totalmente” (FDA, 2005; EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b).

Com relação aos indicadores classificados sob o macro grupo **“Estudos farmacoepidemiológicos”** foi identificada diferença durante a avaliação da RDC nº 406/2020 para as outras regulamentações estudadas. Uma foi classificada como “Cumpre parcialmente” e uma como “Cumpre totalmente”. No entanto, para a RDC nº 04/2009, EUA e Europa, os requisitos foram classificados como “Cumpre totalmente” (FDA, 2005; EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b).

Ao avaliar os indicadores que compõem o macro grupo **“Notificação do evento”**, foram verificadas diferenças entre os 4 regulamentos estudados de farmacovigilância para a indústria farmacêutica. Para a RDC nº 04/2009, 2 indicadores foram classificados como “Cumpre parcialmente” e outros dois foram avaliados como “Cumpre totalmente”. Para a RDC nº 406/2020, 3 indicadores foram avaliados como “Cumpre parcialmente” e 1 como “Cumpre totalmente”. Já para as regras norte-americanas, 2 indicadores foram classificados como “Cumpre parcialmente”, 1 como “Cumpre totalmente” e 1 foi classificado como “Não cumpre”. A melhor avaliação neste critério foi a europeia, com 1 indicador classificado como “Cumpre parcialmente” e 3 indicadores categorizado como “Cumpre totalmente” (FDA, 2005; EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b).

Para o único indicador relacionado ao macro grupo **“Regulamentação”**, nenhuma diferença foi encontrada entre 3 das 4 regras da farmacovigilância para a indústria farmacêutica: RDC nº 04/2009, EUA e Europa (FDA, 2005; EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b). Para as 3 regras, a classificação do indicador foi “Cumpre totalmente”. No entanto, a RDC nº 406/2020 teve seu indicador classificado como “Cumpre parcialmente”, se diferenciando das demais normas avaliadas (BRASIL, 2020a,b).

Com relação ao indicador categorizado no macro grupo **“Sinais de segurança”**, apenas a classificação das regulamentações brasileiras apresentara diferença com relação às regras aplicadas nos EUA e Europa. Para o Brasil, tanto a RDC nº 04/2009 como a RDC nº 406/2020, o único indicador avaliado foi classificado como “Cumpre parcialmente”. O indicador dos demais regulamentos foi classificado como “Cumpre totalmente” (FDA, 2005; EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b).

Para os 2 indicadores que compõem o macro grupo **“Sistema de Qualidade”**, apenas a normativa norte-americana foi classificada diferentemente das demais neste caso ambos como “Não cumprem” (FDA, 2005). Estes mesmos indicadores quando avaliados para as regras de farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil e Europa tiveram a mesma classificação: ambos como “Cumpre totalmente” (EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b).

Por fim, ao avaliar o macro grupo **“Pessoal”**, foi identificada uma discreta diferença da norma norte-americana com relação às demais avaliadas. As normas brasileiras e europeias foram classificadas como “Cumpre totalmente” para os três indicadores (EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b). Já a FDA teve dois indicadores avaliados como “Cumpre parcialmente” e o terceiro avaliado como “Não cumpre” (FDA, 2005).

6. Discussão

6.1. Diferenças e semelhanças das regulamentações de farmacovigilância para Brasil, EUA e Europa

O foco principal da prática de farmacovigilância é a coleta, avaliação e notificação das reações adversas a medicamentos. A globalização da indústria farmacêutica levantou esforços para a harmonização das práticas de farmacovigilância em todo o mundo, a fim de permitir um conhecimento aprimorado do perfil benefício-risco do medicamento e da comunicação de riscos. Entretanto, mesmo com a evolução da farmacovigilância na última década, ainda existem áreas de discordância entre as práticas globais de farmacovigilância (HIRST *et al.*, 2006).

A avaliação comparativa dos aspectos normativos da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Brasil (RDC nº 04/2009 e RDC nº 406/2020 e suas instruções normativas), EUA e Europa realizada pelo presente trabalho, com base em uma proposta de indicadores que levou em consideração aspectos relacionados aos seguintes critérios das regras: análise risco, documentação, estudos farmacoepidemiológicos, notificação do evento, pessoal, regulamentação, sinais de segurança e sistema de qualidade. Para isso, 17 indicadores foram elaborados e descritos no Quadro 1 (p. 58). Entende-se que, os indicadores propostos abrangeram relevantes itens de qualidade da regulamentação da farmacovigilância para a indústria farmacêutica, capazes de estabelecer um perfil comparativo entre as normativas avaliadas (FDA, 2005; EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b).

Hans e Gupta (2018), avaliaram comparativamente a regulamentação de farmacovigilância dos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá e Índia. Para tanto, utilizaram 14 critérios para comparação das normas, descritos a seguir: processo de notificação do evento adverso; documento máster de farmacovigilância; inspeções em farmacovigilância; auditoria de farmacovigilância; Sistema de Gestão de Risco; período de tempo para notificação de eventos adversos; banco de dados;

tipos de diferentes formulários para notificação do evento adverso; submissão de relatórios periódicos de farmacovigilância; tempo para submissão dos relatórios; comunicação de sinais de segurança; medidas para minimização de riscos; telefone para contato gratuito com o órgão regulador e; conexão com *The Uppsala Monitoring Centre*. A comparação direta dos componentes específicos de regulamentos, sistemas e processos de farmacovigilância nas quatro regiões (EUA, Reino Unido, Canadá e Índia) mostrou muitas áreas de disparidade e desacordo. Por exemplo, no que diz respeito à notificação de eventos adversos, existem grandes discrepâncias entre os dados específicos, coletados pelas agências reguladoras internacionais, com diferentes tipos de dados de segurança, relatados em diferentes formatos e em diferentes frequências. O gerenciamento de riscos também é frequentemente realizado de forma desigual. Os autores concluem que esforços recentes, direcionados para permitir a mudança em direção à uma farmacovigilância proativa e estabelecer práticas globais de farmacovigilância, mostram que são necessárias práticas harmonizadas para atender às necessidades dos vários interessados, incluindo autoridades de saúde, indústria farmacêutica, profissionais de saúde e consumidores (HANS; GUPTA, 2018).

Os itens relacionados às ferramentas para análise de risco pré e pós-comercialização não mostraram grandes discrepâncias entre as normativas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica avaliadas. A RDC nº 04/2009 e sua respectiva Instrução Normativa descrevem um modelo para elaboração do Plano de Minimização de Riscos e Plano de Farmacovigilância para DRM. Já a RDC nº 406/2020 prevê a necessidade de elaboração do Plano de Gerenciamento de Riscos e, quando necessário, do Plano de Minimização de Riscos. A norma norte-americana publicou Guias focados em aspectos de gestão de risco pré e pós-comercialização (*Premarketing Risk Assessment e Development* e *Use of Risk Minimization Action Plans*). Já a norma europeia possui um capítulo dedicado ao sistema de gestão de risco em farmacovigilância (*Chapter* I.3). Estes itens são suficientes para equiparar as três normas nos aspectos relativos à análise se risco pré e pós-comercialização (FDA, 2005; EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b).

Quando foram avaliados os aspectos relacionados à documentação, levando-se em consideração a descrição dos documentos mínimos para implementação do sistema de farmacovigilância, incluindo políticas e procedimentos. Outro ponto classificado no macro grupo de documentações foi a necessidade de criação e manutenção de banco de dados dos casos de eventos adversos. Neste aspecto, as normas brasileiras avaliadas cumprem totalmente com estas recomendações, descrevendo os mínimos procedimentos necessários para implementação do SF dos DRM, o Documento de Descrição do Sistema de Farmacovigilância (DDSF), bem como requerendo um banco de dados com aspectos de segurança relevantes do Sistema de Farmacovigilância. A FDA não descreve os procedimentos obrigatórios para implementação do SF e apenas recomenda o uso de banco de dados, especialmente para os estudos de farmacoepidemiologia conduzidos pelas empresas e para detecção de sinais de segurança, sem torná-los obrigatórios. A norma publicada pela EMA possui um capítulo dedicado aos procedimentos documentados que o SF deve possuir e exige o uso de banco de dados e o acesso da agência reguladora quando necessário. Para este aspecto, as normas brasileiras e europeias são equivalentes enquanto a norma norte-americana é mais flexível e menos rigorosa (FDA, 2005; EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b).

Dois indicadores foram utilizados para avaliar os estudos farmacoepidemiológicos das normativas: a partir de critérios definidos para seu desenvolvimento ou Estudos de Utilização de Medicamentos pelo DRM e; a obrigatoriedade de submissão de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (*Periodic Safety Update Report*) para renovação do registro do medicamento e/ou outras providências. As quatro normas avaliadas são equivalentes neste requisito, cumprindo totalmente com as duas necessidades deste macro grupo de indicadores (FDA, 2005; EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b, 2020a,b). A exceção foi a RDC nº 406/2020 que foi avaliada como “Cumpre parcialmente” um dos critérios avaliados, uma vez que o Plano de Gerenciamento de Riscos deve conter dados epidemiológicos da população exposta ao medicamento, mas não há uma definição dos tipos de estudos

envolvidos (BRASIL, 2020a). Destaque para o FDA que publicou um Guia com critérios para elaboração de relatórios periódicos de segurança dos produtos (*FDA guidance for industry on E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Report*) (FDA, 2005). A norma publicada pela EMA também tem interesse especial por este tópico, a partir de um capítulo dedicado ao *Periodic Safety Update Report* e um Capítulo (*Chapter I.6*.) com os requerimentos para sua elaboração (EMA, 2010).

O macro grupo “Notificação do evento” avaliou 4 indicadores, descritos a seguir: obrigatoriedade da notificação de eventos adversos ao sistema de nacional de farmacovigilância; de eventos adversos graves; definição de prazos para envio de eventos adversos ao sistema nacional de farmacovigilância e; a necessidade de análise de relação de causalidade do evento adverso antes do envio ao sistema nacional de farmacovigilância. As normas brasileiras avaliadas tornam obrigatório apenas descrever casos não graves no relatório periódico, mas não obriga a notificação destes a partir do conhecimento da indústria farmacêutica. Já para casos graves e letais, além da obrigatoriedade da notificação, a RDC nº 04/2009 exige o prazo máximo de 15 e 7 dias, respectivamente. A RDC nº 406/2020 uniformizou o prazo máximo de 15 dias para todos os eventos graves, intencionais ou não, sem diferenciação quanto à letalidade do evento. O destaque positivo da RDC nº 04/2009 é que ela torna necessário o estabelecimento da relação de causalidade para todos os eventos adversos, tanto os reportáveis via notificação como aqueles descritos no RPF. A RDC nº 406/2020 define que a reação adversa é caracterizada pela relação causal entre o uso do medicamento e o evento adverso. Mas, não exige o estabelecimento de relação causal para a notificação do evento ao SNVS, como ocorria com a norma anterior (BRASIL, 2009a, 2020a).

A norma norte-americana, traz como necessária a submissão de relatórios específicos de eventos adversos graves em 15 dias, além dos relatórios de rotina já exigidos. Entretanto, não define prazos para comunicação de eventos não graves. A FDA também não recomenda qualquer categorização específica. Contudo, se o

evento adverso for classificado como indefinido, deve ser justificado (FDA, 2005). Para este critério, a norma europeia teve classificação máxima para 3 dos 4 indicadores. Ela torna obrigatória a notificação de *Individual Case Safety Reports* – ICSR, independente da gravidade; exige notificações em prazo máximo de 15 dias com diferentes formulários a depender da classe do produto causador do evento adverso. Por fim, ela cita, mas não descreve a obrigatoriedade da avaliação de causalidade para os casos de eventos adversos reportados. Ainda assim, a norma europeia foi a mais bem avaliada neste critério quando comparada às regras brasileiras e dos EUA (EMA, 2010).

Três indicadores foram atrelados ao macro grupo “Pessoal”. Eles têm o objetivo de avaliar as exigências relacionadas as pessoas que compõem o sistema de farmacovigilância das empresas. Foram avaliadas as descrições dos papéis e responsabilidades das indústrias farmacêuticas, a necessidade de um Responsável Técnico pelo sistema de farmacovigilância e a necessidade de treinamentos em farmacovigilância para pessoal envolvido. Estes requisitos estão em tópicos dedicados dos Guias da ANVISA (RDC nº 04/2009) e da EMA (EMA, 2010; BRASIL, 2009a). As normativas brasileiras e europeia tiveram comportamento semelhante, com classificação máxima para todos os indicadores do macro grupo. Destaque para a descrição da necessidade de treinamento para o pessoal de farmacovigilância, vendas e pesquisa clínica requerida pela RDC nº 04/2009 (BRASIL, 2009a). A norma publicada pela EMA possui um capítulo (2.2.3.f.) que descreve a obrigatoriedade de treinamentos, não só ao pessoal de farmacovigilância, mas também de vendas e outros que possam receber informações sobre segurança do produto (EMA, 2010).

Estes itens foram revisados pela nova norma brasileira (RDC nº 406/2020) a qual propõe que o Responsável pela Farmacovigilância no Brasil deve estar disponível em tempo integral às autoridades sanitárias. Além disso, retira do texto a necessidade de treinamento em farmacovigilância do pessoal de pesquisa clínica, mas enfatiza a necessidade para o pessoal do Serviço de Atendimento ao

Consumidor (SAC), principal porta de entrada das notificações de suspeita de evento adverso nas indústrias farmacêuticas, e qualquer outra função com interface às informações envolvendo a segurança de produtos (BRASIL, 2020a). Já a normativa publicada pela FDA não define claramente os papéis e responsabilidades das empresas e do Sistema, não descreve a necessidade de um profissional qualificado responsável pelo SF e apenas recomenda o uso de profissionais de saúde treinados para a coleta de dados de eventos adversos, mas não define o treinamento do pessoal envolvido como item obrigatório (FDA, 2005).

Um único indicador buscou avaliar os requisitos de tratamento dos sinais de segurança pelas diferentes normativas de farmacovigilância para as indústrias farmacêuticas do Brasil, EUA e Europa. As normas foram avaliadas comparativamente quanto à necessidade de identificação, descrição, investigação e propagação de sinais de segurança às agências regulatórias. O grande destaque deste item é a norma norte-americana. Ela possui um capítulo dedicado à descrição das características, métodos de obtenção e cálculo de sinais de segurança, bem como a necessidade de divulgação. Para a FDA, a capacidade de identificação e propagação de sinais de segurança pós-comercialização é central na abordagem da farmacovigilância pelo detentor de registro de medicamentos (FDA, 2005). A norma europeia também possui dois capítulos específicos (*Chapters II.2.A* e *II.3*) que descrevem os critérios de avaliação e procedimentos para identificação e comunicação de sinais de segurança. Ambas tiveram avaliação semelhante (EMA, 2010). Já a norma brasileira antiga descreve as características de um sinal de segurança, mas não os detalhes e critérios para sua identificação e divulgação (BRASIL, 2009a). A RDC nº 406/2020 avançou neste tema, à medida que definiu com mais detalhes e critérios um sinal de segurança quando comparada à versão anterior, da seguinte forma (BRASIL, 2020a):

> Informação que surge de uma ou várias fontes (incluindo observações e experimentos), que sugere uma possível relação causal entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, seja adverso ou benéfico, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta

> anteriormente. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma Notificação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode-se gerar um sinal com uma única Notificação. Também pode ser incluída como sinal Reação Adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência. A identificação de sinal demanda uma explicação adicional, vigilância contínua ou aplicação de processo de investigação.

Potts e colaboradores (2019) enfatizam que a detecção e o gerenciamento de sinais são atividades centrais da farmacovigilância, fornecendo rapidamente novas informações sobre a segurança dos medicamentos no mundo real, o que ajuda a preencher as lacunas de conhecimento. Neste mesmo trabalho os autores concluíram que a rede de farmacovigilância da União Europeia demonstrou sua capacidade para detectar e avaliar novos sinais de segurança de medicamentos. Isso resultou em novos avisos para orientar o uso seguro e eficaz de medicamentos na Europa.

Os dois últimos indicadores tinham por objetivo avaliar os requisitos de qualidade para a operacionalização do sistema de farmacovigilância, focando na necessidade de auto inspeção periódica do sistema de farmacovigilância das indústrias farmacêuticas e a previsão de realização de inspeções em farmacovigilância pela autoridade regulatória. De forma semelhante ao item anterior, Brasil e Europa descrevem a necessidade de realização e documentação da ocorrência de auto inspeções do SF, incluindo subcontratados, caso ocorra, bem como sobre a descrição dos critérios e rotinas da inspeção do SF das empresas pela autoridade regulatória (EMA, 2010; BRASIL, 2009a,b). A nova regra brasileira (RDC nº 406/2020) também avançou neste tema, recomendando a periodicidade mínima e definindo o prazo máximo para realização da auto inspeção. Esta mudança de abordagem sinaliza certo amadurecimento da norma, transferindo para as empresas a responsabilidade da condução da auto inspeção, de acordo com as características operacionais de cada SF (BRASIL, 2020a,b). Já a norma publicada pela FDA, não descreve os critérios e periodicidade de inspeções do SF pela autoridade regulatória, tampouco se dedica a detalhar os aspectos relacionados à

auditoria interna do Sistema de Farmacovigilância pela própria empresa farmacêutica (FDA, 2005).

Santoro e colaboradores (2017) destacam que na União Europeia, a farmacovigilância está agora totalmente integrada ao ciclo de vida dos medicamentos, com o planejamento das atividades de farmacovigilância começando antes da comercialização e as empresas são incentivadas a começar a planejar muito cedo o desenvolvimento de produtos de alta inovação. Após a autorização de comercialização, as informações sobre a segurança dos medicamentos continuam sendo obtidas por várias fontes, incluindo relatórios espontâneos de RAM ou monitoramento de dados do mundo real. Por fim, a medição do impacto das atividades de farmacovigilância, especialmente por meio de auditorias e inspeções, bem como a capacitação, garantem que o sistema sofra melhorias contínuas e possa sempre contar com as melhores metodologias para proteger a saúde pública.

Com base na avaliação comparativa das normativas de farmacovigilâncias para as indústrias farmacêuticas do Brasil, EUA e Europa é possível concluir que há muitos pontos de semelhança entre as regras aplicadas a estas regiões, garantindo certo grau de harmonização das exigências regulatórias sobre o tema farmacovigilância para a indústria farmacêutica. Nota-se que a RDC nº 04/2009 (BRASIL, 2009a), em que pese tenha utilizado tanto as regras dos EUA (FDA, 2005) como da Europa (EMA, 2010) em suas referências, se inspirou muito mais nas normas europeias do que norte-americanas, assemelhando-se em diversos pontos às regras da EMA. No entanto, a publicação da RDC nº 406/2020 (BRASIL, 2020a) e IN nº 63/2020 (BRASIL, 2020b) significou um amadurecimento regulatório. A norma anterior, por ter sido a primeira a compor as bases legais da farmacovigilância para a indústria farmacêutica no Brasil, descrevia em detalhes, especialmente por meio dos Guias, o passo-a-passo para a implementação de um SF nas empresas. Dez anos após a sua vigência, a nova norma brasileira inicia uma etapa de transferência de responsabilidades para as companhias farmacêuticas, inaugurando uma nova

etapa para consolidação do tema no País. Já as exigências de farmacovigilância publicadas pela FDA possuem grande foco nos sinais de segurança pós-comercialização, processo natural no amadurecimento regulatório da farmacovigilância, retirando o excesso de ênfase das etapas pré-comercialização. Ademais, a FDA transfere a responsabilidade sobre temas pouco detalhados nas normas, como pessoas e sistema de qualidade, para as empresas farmacêuticas que naturalmente precisam desenvolver internamente estes tópicos a fim cumprir na integralidade as exigências descritas (FDA, 2005). Já a norma europeia é bastante detalhada com relação a descrição das exigências, possivelmente por conta da sua abrangência e especificidade territorial, contendo diversos países membros, necessitando se inter-relacionar com outras normativas aplicáveis aos países que compõem a União Europeia (EMA, 2010).

Sendo a RDC nº 04/2009 a primeira norma brasileira sobre o tema, nada mais lógico que sua inspiração e harmonização tenha sido associada à norma Europeia, mais detalhada na descrição dos critérios, do que à norma americana, mais amadurecida com relação à farmacovigilância para a indústria farmacêutica do que o Brasil. No entanto, é possível concluir que sua evolução, por meio da publicação da RDC nº 406/2020, incorporou elementos mais bem desenvolvidos e utilizados pela FDA, especialmente com relação à identificação e propagação dos sinais de segurança dos medicamentos na etapa pós-comercialização e no gerenciamento de risco. O objetivo de o novo marco acompanhar a internalização do ICH às ações de farmacovigilância foi cumprido e sua permanência depende de constante avaliação e atualização regulatória, sempre que necessário.

7. Conclusões

A RDC nº 04/2009 publicada pela ANVISA foi a primeira norma publicada no Brasil para regulamentar a farmacovigilância para detentores de registros de medicamentos no País. É de se esperar que, por ser a primeira, aperfeiçoamentos fossem necessários para a consolidação do tema e avanços a fim de acompanhar

as atualizações acerca das características dos produtos farmacêuticos, sua fabricação e comercialização no Brasil.

Desde a publicação da RDC nº 04/2009 outros importantes eventos históricos marcaram a farmacovigilância no Brasil e impactaram as indústrias farmacêuticas, a despeito do cumprimento das exigências regulatórias. São eles: publicação da Portaria nº 1.660/2009, instituindo o VIGIPÓS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, e a ferramenta NOTIVISA para receber as notificações de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas aos produtos sujeitos à vigilância sanitária; Publicação da RDC nº 36/2013, instituindo ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e tornando compulsória a notificação de eventos adversos pelo Núcleo de Segurança do Paciente; A ANVISA tornando-se membro permanente do ICH a partir de 2016; A disponibilização em 2018 do Vigimed, o novo sistema para a notificação de reações adversas relacionadas a medicamentos e vacinas e; A atualização da RDC nº 04/2009 e da IN nº 14/2009, com a publicação de suas respectivas CP nº 551 e 552 de 2018.

A RDC nº 406/2020 e IN nº 63/2020 revogaram a RDC nº 04/2009 e IN nº 14/2009, tornando-se o novo marco regulatório brasileiro para as Boas Práticas de Farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos. A incorporação de práticas internacionais e a nova abordagem no monitoramento pós-comercialização dos medicamentos no País são as grandes marcas da nova regra. A avaliação periódica do equilíbrio do benefício-risco dos medicamentos comercializados amplia a visibilidade e o volume de informações ao ser realizada a partir da data internacional de nascimento do fármaco, diferentemente da data nacional do nascimento, na qual baseava-se a RDC nº 04/2009. As consultas públicas realizadas pela ANVISA, bem como sua participação ativa como membro do Comitê Gestor do ICH foram determinantes para a elaboração do novo texto regulatório da farmacovigilância no contexto da indústria farmacêutica.

As definições e os requisitos dos relatórios submetidos às autoridades sanitárias variavam bastante entre Brasil, EUA e Europa, criando um ambiente em que dados diferentes sobre o mesmo produto são enviados por fabricantes e profissionais de saúde a diferentes agências. Quando isso acontece, as reações podem ser variadas ou atrasadas. As chaves para o sucesso da farmacovigilância em um mundo moderno incluem compartilhamento global aprimorado de dados, comunicação mais eficaz dos sinais de segurança e eficácia dos medicamentos para todas as partes envolvidas, desde fabricantes a profissionais de saúde e pacientes, maior educação em farmacovigilância nos cursos de graduação e pós-graduação e uma abordagem mais profunda, que abandone o relato reativo de eventos adversos para o compartilhamento proativo de informações de segurança sobre medicamentos e gerenciamento de riscos. Com a publicação da RDC nº 406/2020 o Brasil avança nesta direção.

Resta claro, também, que a abordagem de avaliação comparativa proposta por este trabalho, baseada em indicadores, foi capaz de identificar as semelhanças e diferenças entre as normativas que regulamentam a farmacovigilância para a indústria farmacêutica nos Brasil, EUA e Europa. Este processo avaliativo é a uma indispensável etapa na busca da harmonização entre as regras deste tema. A harmonização promove o uso mais seguro de medicamentos e a proteção da saúde pública. As práticas de trabalho em uma região específica estão diretamente correlacionadas com a legislação de farmacovigilância que existe nessa área. Ao definir os requisitos e práticas mínimos, a legislação de farmacovigilância ajuda a definir como as informações de segurança sobre os medicamentos são relatadas para permitir uma avaliação benefício-risco adequada.

Identificar as discrepâncias das normativas brasileiras para a farmacovigilância aplicada às indústrias farmacêuticas de outras existentes é apenas um primeiro passo. É necessário mais trabalho para estabelecer as melhores práticas, ferramentas e infraestrutura necessárias para atender às necessidades de farmacovigilância no futuro, em especial com a introdução massiva dos

medicamentos biológicos. A ANVISA deve continuar avançando na compreensão da farmacovigilância, estabelecendo diretrizes cada dia mais claras para mudar o foco na busca de danos e ampliar o conhecimento sobre segurança dos medicamentos para todas as partes interessadas. A farmacovigilância no Brasil, em especial no que diz respeito às regras para a indústria farmacêutica, deve ser executada no contexto de uma cultura de desenvolvimento técnico-científico. Para tanto, é necessário equilibrar as contribuições de múltiplas disciplinas, uma base acadêmica sólida e maior disponibilidade de treinamento e recursos técnicos e pessoas dedicadas à estratégia científica. Obviamente, a implementação destas estratégias exige evolução normativa. Desta forma, o processo inicia a partir da avaliação e comparação da legislação aplicada, a fim de identificar as lacunas e desarmonias com normas internacionalmente amadurecidas. Por fim, deve-se evoluir para a construção de arcabouços regulatórios capazes de criar uma estrutura nacional que permita uma harmonização internacional verdadeiramente praticada nas rotinas das empresas farmacêuticas e dos órgãos regulatórios.

Referências

ABBING, H.D. Legal aspects of medical devices: Study on regulatory mechanisms for safety control. **Health Services Research** , 358-361, 1993.

ALQAHTANI, S. *et al.* **Priority review drugs approved by the FDA and the EMA: time for international regulatory harmonization of pharmaceuticals?** Pharmacoepidemiology and Drug Safaty. 24(7):709-15, 2015.

ARLETT, P.; MOSELEY, J.; SELIGMAN, P.J. A view from regulatory agencies. *In:* STROM, B.L. **Pharmacoepidemiology.** 4 th. Chichester: John Wiley & Sons, 2006. p.104-130.

BANAHAN III, B.F. Segurança do medicamento e farmacovigilância. In: Yang e WestStrum. **Compreendendo a farmacoepidemiologia.** Porto Alegre: AMGH, 2013.155 p.

BANKOWSKI, Z. Drug surveillance: International co-operation past, present and future. Proceedings of the XXVIIth CIOMS **Conference** (pp. 13-21). Geneva: CIOMS, 1994.

BORG, J. *et al.* **Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: where is Europe heading to? A review of the new EU legislation on pharmacovigilance.** Drug Saf 34: 187–197, 2011.

BORG, J.J.*et al.* **European Union pharmacovigilance capabilities: potential for the new legislation.** Therapeutic Advances in Drug Safety. 6(4) 120–140, 2015.

BRANCH, S.K. Guidelines from the International Conference on Harmonisation (ICH). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 38(5), 789-805, 2005.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **Diário Oficial da União (D.O.U.)**, Brasília, DF, 24 set. 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 83, de 16 de agosto de 1994. Institui ações com vistas à desconcentração, agilidade o eficiência do Sistema Nacional de Vigilância. **Diário Oficial da União (D.O.U.),** Brasília, DF, 17 de agosto de 1994.

BRASIL.Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 300, de 30 de janeiro de 1997. Regulamenta o exercício profissional em Farmácia ou unidade hospitalar,

clínicas e casa de saúde de natureza pública ou privada. **Diário Oficial da União (D.O.U.)**, Brasília, DF, 30 de janeiro de 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 777, 28 de abril de 2004. Dispõe sobre os procedimentos técnicos para a notificação compulsória de agravos à saúde do trabalhador em rede de serviços sentinela específica, no Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da União (D.O.U.),** Brasília, DF, 29 de abril 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC Nº 04, de 10 de fevereiro de 2009a. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial da União (D.O.U.),** Brasília, DF, n. 29, 11 de fev. 2009a. Seção 1, p. 42-43.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009b. Aprova os Guias de Farmacovigilância para execução da RDC nº 4, de 10/02/2009. **Diário Oficial da União (D.O.U.)**, Brasília, DF, n. 206, 28 de out. 2009b. Seção 1, p. 45.b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos. Anexo I – Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF). Brasília: **Ministério da Saúde**, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta Pública nº 551, de 3 de Setembro de 2018a. Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano. **Diário Oficial da União (D.O.U.),** Brasília, DF, n. 172, 05 de set. 2018. Seção 1, p. 91.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta Pública nº 552, de 3 de Setembro de 2018b. Proposta de Instrução Normativa - IN que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa pelos Detentores de Registro de Medicamentos. **Diário Oficial da União (D.O.U.),** Brasília, DF, n. 172, 05 de set. 2018. Seção 1, p. 92.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada nº 406, de 22 de Julho de 2020a. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. **Diário Oficial da União (D.O.U.)**, Brasília, DF, n. 144, 29 de jul. 2020. Seção 1, p. 64.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº 63, de 22 de Julho de 2020b. Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por

Detentores de Registro de Medicamento de uso humano **Diário Oficial da União (D.O.U.)**, Brasília, DF, n. 144, 29 de jul. 2020. Seção 1, p. 69.

BENINGER, P. Pharmacovigilance: An Overview. **Clinical Therapeutics**. 40(12): 1991-2004, 2018.

BUENGER, J.W., MOURO, V.F. Organic nitrate-induced methemoglibemia. Drug **Intell Clin Pharm**. 23: 283-8, 1989.

BEUTLER, E. Glucose-60phosphate dehydrogenase deficiency. **New England Journal of Medicine.** 324: 169-74, 1991.

CASTRO, L.L.C. A utilização da epidemiologia na regulação sanitária dos medicamentos. In: COSTA, E.A. (Org.). **Vigilância Sanitária**: temas para debate. Salvador: EDUFBA, 2009. p. 131-152.

CASTRO, L.L.C.; CYMROT, R. Estudos observacionais analíticos em farmacoepidemiologia. In: CASTRO, L. L. C. (Org.). **Fundamentos de farmacoepidemiologia:** uma introdução ao estudo da farmacoepidemiologia. Campo Grande: Grupo de Pesquisa em Uso Racional de Medicamentos (GRUPURAM), 2006. p. 69-105.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES – CIOMS. **Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance**: Report of CIOMS Working Group VIII. Geneva: CIOMS, 2010. 146 p.

COMOGLIO, R.H. Pan American Network for Drug Regulation Harmonization Anti-Counterfeiting Group. **WHO Drug Information;** Geneva. Vol. 22, Ed. 4: 278. 2008.

COOMBS, R.; GELL, P. Classification of allergic reactions responsible for drug hypersensitivity reactions. *In*: **Clinical aspects of immunology**. Coombs RRA, Gells, PGH (Eds), 575-96, 1968.

CRAVEN, B.M. *et al,* . Monitoring the safety of herbal medicines. **Drug Safety** , 17 (4), 209-215, 1997.

DIAS, M.F. Farmacovigilância: Um Elo Entre Governo, Indústria Farmacêutica e Cidadão. **Farm Medic**, 5 (31), 48-52, 2004.

EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management**. Lancet** , 356, 1255–59, 2000.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in The European Union: **Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use.** London: EMEA, 229 p, 2008.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use. **Official J Eur Commun**. 348: 74–99, 2010.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format**. EMA/164014/2018 Rev.2.0.1. London: EMEA, 51 p, 2018.

FALCI, M. **A informação de medicamentos na indústria farmacêutica.** In: Bonfim JRA, Mercucci VL, organizadores. A construção da política de medicamentos. São Paulo: Editora Hucitec/Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos; p. 175-7.1997.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidance for Industry**: **Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment.** Rockville: U.S. Department Of Health And Human Services, 2005. 23p.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. . **Guidance Medication Guides: Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)**. Rockville: U.S. Department Of Health And Human Services, 2011. 12p.

FORNASIER, G. *et al.* An historical overview over Pharmacovigilance. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, 40(4), 744-747, 15 jun. 2018.

FRACCHIA, G.N. *et al.* Developing a national system for dealing with adverse events following immunization**. Bulletin of the World Health Organization** , 78 (2), 170-177, 2000.

FRIES, A.T., PEREIRA, D.C., BATTISTI, V. Farmacovigilância: uma Abordagem Regulatória. **Revista Contexto e Saúde**, 11(22): 40-49, 2012.

GARATTINI, S.; BERTELE, V. Anything new in EU pharmacovigilance? **Eur J Clin Pharmacol** 67: 1199–1200, 2011.

GARDNER, J.S.; PARK, B.J.; STERGACHIS, A. Automated database *in:* HARTEZEMA, A.G.; PORTA, M.; TILSON, T**. Pharmacoepidemiology: an introduction.** 3 th. Cincinnati: Harvey Whitney Books Company, 1998. p. 368-388.

GEILING, E.M.K.; CANNON, P.R. **Pathological effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glicol) poisoning. A clinical and experimental correlation: final report.** JAMA, 111: 919-26,1938.

GERLINGER, T.; URBAN, H. J. From heterogeneity to harmonization? Recent trends in European health policy. **Cad. Saúde Pública**, 23 Sup 2:S133-S142, 2007.

GREENLAND, S. & MORGENSTERN, H. Classification schemes for epidemiologic research designs. **Journal of Clinical Epidemiology**, 41: 715-716, 1988.

HANS M.; GUPTA S.K. Comparative evaluation of pharmacovigilance regulation of the United States, United Kingdom, Canada, India and the need for global harmonized practices. **Perspect Clin Res**. 9(4):170-174, Oct-Dec 2018.

HIRST, C. *et al.* A call for international harmonization in therapeutic risk management. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** 15:839–49, 2006.

HUGHES, M.L. *et al.* Review of national spontaneous reporting schemes: Strengths and weaknesses. **Adverse Drug React Toxicol Rev**, 21 (4), 231-41. 2002.

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL REGULATORS PROGRAMME (IPRP). **Standard Operating Procedures of the Management Committee and the Working Groups.** Version 1.0, 17 July 2018.

KHURANA, A.; RASTOGI, R.; GAMPERL, H.J. **Ready for Pharmacovigilance Inspection – USFDA.** Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 35(1), 210-217. Nov – Dec 2015.

LAPORTE, J.R.; CARNÉ, X.; PORTA, M. La evaluación de los medicamentos trás su comercialización. **Med. Clín.** (Barc), 81: 772-4, 1983.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. **Principios de epidemiología del medicamento**. 2. ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993.

LAURENCE, D.; CARPENTER, J. **A dictionary of pharmacology and allied topics.** 2. ed. Amsterdam: Elsevier, 1998.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, 279:1200-5, 1998.

LENZ, W. Thalidomide and congenital abnormalities. **Lancet**, 279, 45, 1962.

LEWIS, J.A. Postmarketing surveillance: how many patients? **Trends Pharmacology Science**, 2: 93-94. 1981.

MANN, R.D. Prescription-event monitoring-recent progress and future horizons. **British Journal of Clinical Pharmacology**, n. 46, p.195-201, 1998.

MASTROIANNI, P. C. *et al.* Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 163-170, 2009.

MCGOURTY, J.C. *et al*. Pharmacokinetics and beta-blocking effects of timolol in poor and extensive metabolizers of debrisoquine. **Clin Pharmacol Ther**. 38: 409-13, 1985.

MELO, D.O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 42(4), out./dez., 2006.

MENDES, M.C. *et al.* História da farmacovigilância no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 89, 246-251, 2008.

MEYBOOM, R. H. *et al.* Pharmacovigilance in perspective. **Drug Safety** , 21 (6), 429-447, 1999.

MOSCOU, S., KOHLER, J.C., MAGAHAN, A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**. 9:3, 2016.

MOTA, D.M., VIGO, A., KUCHENBECKER, R.S. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cadernos de Saúde Pública,** [s.l.], v. 34, n. 10, p.1-18, 11 out. 2018.

NICHOLSON, S.C.; PETERSON, J.; YEKTASHENAS, B. Risk evaluation and mitigation strategies (REMS): educating the prescriber. **Drug Saf.** 35(2), 91-104. 2012.

NOBLAT, A. C. B. *et al.* Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Revista da Associação Médica Brasileira,** v. 57, n. 1, p. 42-45, 2011.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS. **Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas.** Washington, D.C.: OPAS, 2011.

PIRMOHAMED, M. *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **BMJ**, 329:15-9, 2004.

POTTS, J. *et al.* **Improving the Safety of Medicines in the EU: From signals to action.** Clin Pharmacol Ther. Oct 17, 2019.

RAWLINS, M.; THOMPSON, J. Mechanisms of adverse drug reactions**.** *In:* Davies D, editor. **Textbook of adverse drug reactions**. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1991.

RIEDER, M.J., *et al.* Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reaction. **Clin Pharmacol Pher**. 49: 13-7, 1991.

ROYER, R.J. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 6 (Suppl 3): S43–50, 1997.

ROSSI, A.C. *et al*. **The importance of adverse reaction repoiting by physicians. Suprofen and lhe flank pain syndrome.** JAMA, 259:1203-1204, 1988;

ROUTLEDGE, P. 150 years of pharmacovigilance**. Lancet**, 351, 1200-01. 1998.

SANTORO, A.; GENOV, G.; SPOONER, A.; RAINE, J.; ARLETT, P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. **Drug Saf**, 40(10): 855-869, Oct 2017.

SILVA, A. M. Q. *et al.* Reações adversas a medicamentos como causa de admissão em um hospital universitário de Belém–Pará. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, v. 5, n. 2, p. 30-33, 2014.

SINGH, J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. **J Pharmacol Pharmacother.** 6(3): 185–187. Jul-Sep 2015.

SINGH, A; TWOMEY, K; BAKER, R. Global pharmacovigilance regulations: call for re-harmonization. **Clinical Trials**, 15(6): 631-632, 29 Set. 2018.

SOUZA, C. Políticas Públicas: uma revisão da literatura. **Sociologias**, Porto Alegre, ano 8, nº 16, jul/dez. p. 20-45, 2006.

SPINA, E. *et al.* Debrisoquine exidation phenotype during neuroleptic monotherapy. **Eur J Clin Pharmacol.** 41: 467-70, 1991.

SUSANO, R.C.; FIALHO, L.L.; QUIRÓS, J.F.B. **Farmacovigilância: conceitos, objectivos e métodos.** Acta Méd. Port.5: 595-602, 1992.

TALBOT, J.C.C.; NILSSON, B.S. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 45, 427-31. 1998.

VENULET, J. The WHO Drug Monitoring Programme: The formative years (1968-1975). Proceedings of the XXVIIth CIOMS **Conference.** 14, pp. 13-21. Geneva: CIOMS, 1993.

VIANA, A.L. Abordagens metodológicas em políticas públicas. **Revista de Administração Pública**, 30, 5-43. 1996.

WAHEED, A.; HILL, T.; DHAWAN, N. Drug Allergy. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, 43(3), 393-400, Sep. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO**. International drug monitoring: the role of national centres.** Geneva: Technical Reports Series WHO nº 498, 1972.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. WHA16.36 Clinical and pharmacological Evaluation of Drugs. **Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and Executive Board.** Geneva: World Health Organization, 1973.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. **La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos.** Organización Mundial de la Salud, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Collaborating Center for International Drug Monitoring. **Introduction to WHO Programme.** Uppsala: WHO Collaborating Center for Internacional Drug Monitoring. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Collaborating Center for International Drug Monitoring. **The Uppsala Monitoring Centre.** Disponível em: <https://www.who-umc.org/>. Acesso em: 15 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Collaborating Center for International Drug Monitoring. **The Uppsala Monitoring Centre.** Learn more about WHO-ART: VigiBase. Disponível em: <https://www.who-umc.org/vigibase/services/learn-more-about-who-art/>. Acesso em: 23 nov. 2019.

Anexos

Anexo A: Cópia e comprovante de submissão do Artigo *"Pharmacovigilance: history, technical approach, objectives and pharmacy industry responsibilities"* para publicação.