



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA CAMPUS I
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA (DCV)
CURSO DE FARMÁCIA

LILIAN PEREIRA NEVES

FARMACOVIGILÂNCIA DE NOVOS MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA

SALVADOR

2024

LILIAN PEREIRA NEVES

**FARMACOVIGILÂNCIA DE NOVOS MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho apresentado à banca examinadora da Universidade do Estado da Bahia como requisito para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^ª. Dra. Rosa Malena Fagundes Xavier.

SALVADOR

2024

LILIAN PEREIRA NEVES

**FARMACOVIGILÂNCIA DE NOVOS MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do Estado
da Bahia – UNEB, como parte das
exigências para obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Aprovado em: __/__/__

Banca Examinadora

Prof^a. Dra. Rosa Malena Fagundes Xavier
(Universidade do Estado da Bahia – UNEB)

Daniela Caputo Dorta
(Farmacêutica, Gerente de Pesquisa Clínica)

Vagner Cardoso da Silva
(Farmacêutico, Consultor Técnico da Johnson & Johnson)

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por me proporcionar a realização de um sonho e por me dar forças, coragem e sabedoria, pois sem Ele, nada seria!

Agradeço de modo muito especial a Lilian do passado. Pela coragem e ousadia da menina do interior de acreditar que o sonho de se formar em um curso da saúde, em uma universidade pública era possível, obrigada por não desistir.

Aos meus pais, por sempre me apoiarem em todas as áreas da minha vida, sempre me incentivando e acreditando na minha capacidade, obrigada por confiarem e permitirem que eu saísse da minha zona de conforto e fosse para capital enfrentar todos os obstáculos e medos em prol do meu crescimento.

A minha irmã, Letícia Neves, que sem dúvidas é uma das pessoas que mais doces que conheço e com o seu jeitinho, sabe apoiar as minhas decisões e sempre me incentivar nos meus projetos, é a paz dentro do meu caos. Amo vocês.

Aos meus familiares que cada um com suas particularidades sempre me apoiaram e se preocuparam comigo. Entretanto, não posso deixar de mencionar uma pessoa extremamente especial, minha avó/madrinha, que com todo seu amor e carinho de mãe se fez presente, mesmo distante, tenho certeza que suas orações fizeram toda diferença.

A Wellington que desde o início segurou a minha mão e disse que estaria ao meu lado e assim fez, sei que posso contar sempre com vc, a Jucy e Igor foram grandes incentivadores para adentrar na universidade e continuam me estimulando. A Aury que é minha válvula de escape, graças a ela que não surtei, pois sempre me ajudou a desopilar da sobrecarga acadêmica e no meio desse processo me presenteou com o amor de João Guilherme.

Aos meus colegas de turma, que dividiram quase 6 anos de labuta. Em especial, Bianca Nascimento, Marília Matos e Naila Ersia, o que seria de mim sem vocês? Dividimos muitos momentos de angústias e felicidades, vocês foram fundamentais nesse processo. Torço pelo sucesso de cada uma!

A todos que fazem parte do centro de pesquisa do hospital Ana Nery, a vocês, minha mais sincera gratidão por fazerem parte desta jornada, por compreenderem e

serem tão flexíveis comigo, mesmo em dias de muita sobrecarga, fisicamente e psicologicamente instável, ir trabalhar, estar com vocês, fazer o que eu amo era a certeza de que eu voltaria pra casa muito melhor.

E por fim, porém não menos importante, a minha Orientadora Rosa Malena, por todo cuidado e atenção, por confiar e acreditar que eu posso sempre dar o meu melhor, por não me ver somente como uma orientanda, mas como uma profissional que pode alcançar muito mais e por me fazer entender que a concluir a graduação não é o final, se sim apenas o começo.

Agradeço, também, à Universidade Estadual da Bahia, que por muito tempo foi a minha segunda casa, e é lá onde filho chora e mãe não vê! Mas foi onde eu amadureci, sonhei, conheci pessoas incríveis, a UNEB me proporcionou experiências enriquecedoras e me deu oportunidade para expandir meus horizontes.

RESUMO

Introdução: A pesquisa clínica é aplicada em um processo formal e sistemático para que ocorra o avanço da saúde, onde assegura efeitos farmacológicos e avalia a segurança de novos medicamentos. Com a realização de ensaios clínicos de fases I, II, III e IV, dado que a fase IV é a farmacovigilância, sistema responsável por identificar e avaliar reações adversas relacionadas à utilização medicamentos, através de notificações realizadas nos sistemas nacionais de notificações para a vigilância sanitária. **Objetivo:** Discutir farmacovigilância de novos medicamentos, com ênfase na segurança dos produtos na pós-comercialização. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa. As buscas pelos dados foram nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medscape, National Library of Medicine (PubMed/Medline), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). **Resultados:** A junção das publicações de todos os bancos de dados, com o uso das palavras-chave e descritores, traduzidos para o inglês, com o corte temporal de 2019 a 2023, deu um total de 158 estudos, após adicionar os critérios de inclusão e exclusão, foram submetidos a leitura do texto na íntegra de 23 publicações e sendo selecionado para o presente estudo 10 artigos. A farmacovigilância é responsável por realizar o monitoramento de medicamentos comercializados, a fim de detectar, avaliar e prevenir reações adversas e garantir a segurança dos usuários, resultando em tratamentos mais eficazes, tendo a tecnologia cada dia mais coautora, com a utilização da inteligência artificial revolucionando a atuação da farmacovigilância e contribuindo para o trabalho do profissional farmacêutico que tem papel crucial na saúde. O farmacêutico atua desde o desenvolvimento do fármaco até a dispensação, sendo o último profissional a ter contato com paciente antes que ele faça a utilização do medicamento, portanto é também o profissional responsável por identificar, notificar e prevenir eventos adversos. **Considerações finais:** Os farmacêuticos estão assumindo um papel cada vez mais crucial no cenário de saúde atual. Além das responsabilidades tradicionais, eles agora desempenham papéis essenciais em áreas como pesquisa clínica, monitoramento de medicamentos e adoção de tecnologias avançadas. Esta mudança destaca a necessidade de formação contínua e educação profissional para enfrentar os desafios emergentes na medicina.

Palavras-Chave - Pesquisa Clínica; Ensaios Clínicos; Evento adverso; Farmacovigilância; Novos medicamentos e farmacêutico.

ABSTRACT

Introduction: Clinical research is applied in a formal and systematic process to advance health, ensuring pharmacological effects and evaluating the safety of new medications. By carrying out phases I, II, III and IV clinical trials, given that phase IV is pharmacovigilance, the system responsible for identifying and evaluating adverse reactions related to the use of medicines, through notifications made in national surveillance notification systems sanitary. **Objective:** Discuss pharmacovigilance of new medicines, with an emphasis on the safety of products in post-marketing. **Methodology:** This is an integrative review. The searches for data were in the following databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medscape, National Library of Medicine (PubMed/Medline), Virtual Health Library (VHL), Periodicals of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). **Results:** Combining publications from all databases, using keywords and descriptors, translated into English, with the time frame from 2019 to 2023, gave a total of 158 studies, after adding the inclusion criteria and exclusion, the full text of 23 publications was read and 10 articles were selected for the present study. Pharmacovigilance is responsible for monitoring commercialized medicines, in order to detect, evaluate and prevent adverse reactions and guarantee the safety of users, resulting in more effective treatments, with technology becoming increasingly co-authored, with the use of artificial intelligence revolutionizing the performance of pharmacovigilance and contributing to the work of the pharmaceutical professional who plays a crucial role in health. The pharmacist works from drug development to dispensing, being the last professional to have contact with the patient before he uses the medicine, therefore he is also the professional responsible for identifying, reporting and preventing adverse events. **Final considerations:** Pharmacists are taking on an increasingly crucial role in today's healthcare scenario. In addition to traditional responsibilities, they now play essential roles in areas such as clinical research, drug monitoring and adoption of advanced technologies. This shift highlights the need for ongoing training and professional education to address emerging challenges in medicine.

KEYWORDS-Clinical research; Clinical Trials; Adverse event; Pharmacovigilance; New medicines and pharmacist.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

GCP- Guia de Boas Práticas Clínicas

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CEP - Comitês de Ética em Pesquisa-CEP

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AID - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

P&D - Pesquisa & Desenvolvimento

OMS- Organização Mundial da Saúde

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

NOTIVISA - O Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária

GFARM - Gerência de Farmacovigilância

MS - Ministério da Saúde

EA - Eventos Adversos

QT - Queixas Técnicas

EMA- Agência Europeia de Medicamentos

FDA- Food and Drug Administration

IA - Inteligência Artificial

PRM - Problemas Relacionados a Medicamentos

DCV - Departamento de Ciências da Vida

UNEB - Universidade do Estado da Bahia

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 01 - Etapas da Pesquisa Clínica;

Figura 02 - Quantidade de estudos clínicos por áreas;

Figura 03 - Ciclo da Farmacovigilância.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
OBJETIVO GERAL	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
3.1 Pesquisa Clínica	13
3.2 Ensaios Clínicos	16
3.3 Novos medicamentos	17
3.4 Farmacovigilância	19
3.5 Atividades Farmacêuticas	23
4. MATERIAIS E MÉTODO	24
4.1 Elaboração da pergunta norteadora	25
4.2 Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, determinação dos descritores e bases de dados	25
4.2.1 Critérios de Inclusão	25
4.2.2 Critérios de exclusão	25
4.2.3 Descritores	25
4.3 Bases e Coleta dos dados	25
4.4 Análise dos dados	26
4.5 Discussão dos resultados	26
4.6 Apresentação da revisão integrativa	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

O termo pesquisa clínica tem algumas definições semelhantes no meio científico no entanto, mesmo sendo antiga a definição mais empregada é que pesquisa clínica é qualquer investigação em seres humanos objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou identificar reações adversas aos produtos sob investigação com o objetivo de averiguar sua segurança e eficácia (EMEA, 1997; CRF-SP, 2022).

A pesquisa clínica é desenvolvida mediante ensaios/experimentos que no curso do processo evolutivo foi inevitável o acontecimento de tragédias, portanto, se fez necessário assegurar o bem estar e a segurança dos participantes de pesquisa, sendo criado o código de Nuremberg em 1947, Declaração de Helsinki em 1964 e o guia de boas práticas clínicas (GCP) em que juntos estabelecem padrões éticos minuciosos para a progressão dos ensaios clínicas (CRF, 2022).

Além das regulações éticas internacionais, no Brasil, são seguidas também as nacionais, que têm como referência de instância máxima a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), criadas pelo Conselho Nacional de Saúde, na resolução de N° 196 de 1996 e a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA em 1999 (CRF-SP, 2022; PECI; RAMALHO; PEREIRA, 2023).

No Brasil, a vigilância de fármacos está diretamente ligada à ANVISA, presente em diversos países, a farmacovigilância possui sistemas com diferentes formas de notificação, alcance e complexidade, após a tragédia da talidomida que foi um marco para a monitorização de fármacos no contexto mundial, a farmacovigilância foi inserida mais ativamente, tendo como principal objetivo a identificação de eventos adversos e assim contribuir para compreensão e prevenção de danos à saúde (OPAS, 2011).

A expansão das pesquisas científicas na esfera medicinal é essencial para reduzir os impactos que as doenças causam, uma vez que, corroboram com promoções em saúde através de produtos e novos medicamentos que podem viabilizar que o Sistema Único de Saúde (SUS) seja mais eficaz diante dos desafios da saúde da população (Brasil, 2020).

As ações desenvolvidas pela farmacovigilância estão fortemente relacionadas com políticas públicas em saúde e com profissionais que prezam pela eficácia e minimização dos agravos relacionado a utilização de medicamentos, resultando na elevação da segurança, melhoria da qualidade de vida dos pacientes e contribuição no desenvolvimento e avanço clínico/científico (OPAS 2005).

Todos os ensaios clínicos que resultam na comercialização de um novo medicamento são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que atualmente apresenta uma lista com cerca de 99 medicamentos e vacinas que tiveram novo registro ou nova indicação no Brasil entre o ano de 2020 e 2023, caracterizando maior possibilidade de tratamento e/ou cura de determinadas doenças e impactando também na economia do país (Brasil, 2021).

Segundo o anuário estatístico do mercado farmacêutico de 2022, o faturamento do setor industrial farmacêutico brasileiro foi 131,2 bilhões, visto que, os novos medicamentos tiveram maior representatividade, 33,9% do total, entre 2020 e 2022 os novos medicamentos tiveram um crescimento no faturamento de 9,8% (Brasil, 2023).

A utilização expressiva de novos medicamentos, podem provocar um aumento na ocorrência de eventos adversos principalmente no aparecimento das reações raras ou desconhecidas. O VigiMed, que é o sistema da Anvisa para notificar relatos de suspeitas de eventos adversos aos medicamentos e vacinas, entre abril de 2020 a abril de 2023 foram registradas 142.192 notificações em todo o país. Sendo 39,19% considerados eventos graves, entre os principais estão: cefaleia, pirexia, prurido, náusea, dor, mialgia e dispneia, com consequência de 19.087 hospitalização e/ou prolongamento das internações e desfecho de 6.724 óbitos, para além dos impactos com a saúde e os sociais é possível perceber também os impactos econômicos acometidos pelos eventos adversos. (Brasil, 2021).

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Discutir farmacovigilância de novos medicamentos, com ênfase na segurança dos produtos na pós-comercialização.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender o desenvolvimento da farmacovigilância no gerenciamento de eventos adversos;
- Descrever novas tecnologias no desenvolvimento da farmacovigilância, com foco nos desafios e perspectivas futuras;
- Discutir o conhecimento e prática da farmacovigilância entre os profissionais farmacêuticos

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Pesquisa Clínica

Desde os primórdios, a busca por sobrevivência sempre fez a humanidade desenvolver-se para construir conhecimento e viver melhor, realizar pesquisas envolvendo o uso de plantas e em seres humanos mesmo que sem procedimentos precisos e/ou conhecimentos científicos, foi crucial para a manutenção da vida humana, visto que, curar doenças, ter saúde e longevidade sempre foi um anseio da humanidade (Argenta, 2011).

Alguns pesquisadores defendem que o primeiro registro de uma pesquisa clínica foi oriundo de um teste de comparação realizado confrontando/avaliando dois grupos de jovens com perfil semelhante, com o mesmo tratamento, no entanto com dietas diferentes, sendo este considerado por muitos a primícia da pesquisa clínica, o registro desse teste está descrito na bíblia, no antigo testamento, livro de Daniel que estima-se que foi escrito por volta de 530 a.C (Coelho, Lamy, 2022).

O texto traz que o rei da Babilônia, Jeoaquim ordenou ao seu servo que trouxesse jovens sem defeito físico, de boa aparência, cultos, inteligentes, que dominassem os vários campos do conhecimento, entre esses jovens estava Daniel, Hananias, Misael e Azarias eles iriam comer, beber vinho e treinar para servirem ao palácio, contudo, Daniel e os três jovens já citados, não queriam se tornar impuros com a comida e o vinho e então conversou com o chefe para comer apenas vegetais e água por dez dias, propondo uma comparação com os demais jovens, ao se passarem os dez dias, Daniel, Hananias, Misael e Azarias pareciam mais saudáveis e fortes que os demais (Coelho, Lamy, 2022).

Um dos marcos da pesquisa clínica na contemporaneidade, foi um ensaio comparativo realizado em 1747 por James Lind, que é considerado o pai da pesquisa clínica, Lind, era médico da marinha real Britânica e foi a bordo que ele conduziu o primeiro estudo controlado na história da ciência, a pesquisa foi comparar diferentes grupos de marinheiros que sofriam com escorbuto, doença que assolava a tripulação da marinha naquela época, dos quais os sintomas incluíam dentes soltos, sangramento nas gengivas e hemorragias (Torres, Castro, 2019).

Lind, selecionou seis grupos com dietas diferentes e bem definidas, fornecendo alimentos que naquele tempo era considerada tratamento para o escorbuto, então foi possível perceber que houve uma rápida recuperação de marinheiros que fizeram a utilização de frutas cítricas. O trabalho não foi reconhecido pelos médicos da época, no entanto com o passar do tempo resultou em introduzir de cítricos em extensas viagens de navios (Rozenfeld, 2013).

Sendo considerada a pesquisa que revolucionou a saúde mundial, o desenvolvimento da vacina por Edward Jenner em 1796, que demonstrou capacidade defensora de seus ensaios, comprovando que a vacina conferia imunidade à varíola, doença que tem como principais sintomas febre, mal estar, náuseas, cefaleia, dores musculares e/ ou abdominais, delírio e lesões cutâneas pustulares nos membros e na face e foi responsável por provocar uma pandemia que matou milhares de pessoas (Neufeld, 2021).

Ao observar que ordenhadores bovinos pareciam naturalmente imunizados contra a varíola humana, Jenner, cogitou a possibilidade de inocular o material das lesões dos animais, nos seres humanos, e então produziu o desenho do seu projeto de experimento, onde coletou o material das lesões de uma mulher que ordenhava vacas e inoculou em uma criança, a criança apresentou sintomas semelhantes aos infectados por varíola naquela época, depois de algum tempo Jenner inoculou na criança material de lesão de um indivíduo com a doença humana ativa, os sintomas apresentados foi leves (Neufeld, 2021).

Jenner, escreveu sobre seu estudo que não foi bem aceito pela comunidades científica, tendo que participar de conferências, se reunir com autoridades médicas, acadêmicas e políticas, entretanto, progressivamente a sociedade e profissionais da saúde foram aceitando. Conhecimentos e provas sobre a vacina foram constituídos através do desenvolvimento de uma pesquisa em larga escala, gerando maior credibilidade, fazendo com que a vacinação fosse difundida por todo o mundo (Neufeld, 2021).

Outro pesquisador notável no surgimento da pesquisa clínica foi Joseph Lister que em 1867, publicou seu estudo de intervenção demonstrando a relação do uso de ácido carbólico na antisepsia e desinfecção de lesões, experimento desenvolvido por Lister que era médico cirurgião e estava inquieto com os a quantidade de

peças que morrem por infecções, o estudo sucedia na aplicação do ácido carbólico em fraturas, amputações, abscessos e feridas seguindo uma metodologia e padronização (Neufeld, 2021).

Sofrendo forte repressão da comunidade médica, principalmente de seus colegas cirurgiões, Lister seguiu com seu projeto, realizando publicações e demonstrando a eficácia de seu método, provando que as cicatrizações ocorriam rapidamente e o índice de infecções e mortes foi reduzido, conseqüentemente melhorando a qualidade de vida e a saúde das pessoas, estudo esse que foi primordial para chegarmos ao alto controle de infecções que temos atualmente (Neufeld, 2021).

É graças a pesquisa clínica e a ensaios que se iniciaram há anos que o cenário da saúde mundial está mudando, doenças que mataram milhares de pessoas no passado, hoje foram erradicadas ou são bem controlada/tratadas como, varíola, sarampo, tuberculose, cólera, malária, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDs), entre outras (Peig *et al.*, 2021).

Atualmente a ciência vem desenvolvendo medicamentos contra doenças ainda sem cura, com alta incidência e para aquelas com estimativa de atingir uma parcela significativa da população, como por exemplo Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla, depressão e câncer que atualmente é um dos principais focos das indústrias (Peig *et al.*, 2021).

3.2 Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos tem como objetivo o desenvolvimento de um novo medicamento, que se sucede através da etapa pré-clínica ou experimental, onde a molécula é desenvolvida e são realizados testes *in vivo* e em animais para identificar a atividade farmacológica e só então se inicia a etapa clínica onde que é dividida em quatro fases (Brasil, 2022).

Fase I- É realizada em um pequeno grupo de 20-100 participantes humanos, com duração de alguns meses onde pretendem estabelecer a evolução inicial do perfil de segurança e farmacocinético e, sempre que possível, do perfil farmacodinâmico (Brasil, 2022).

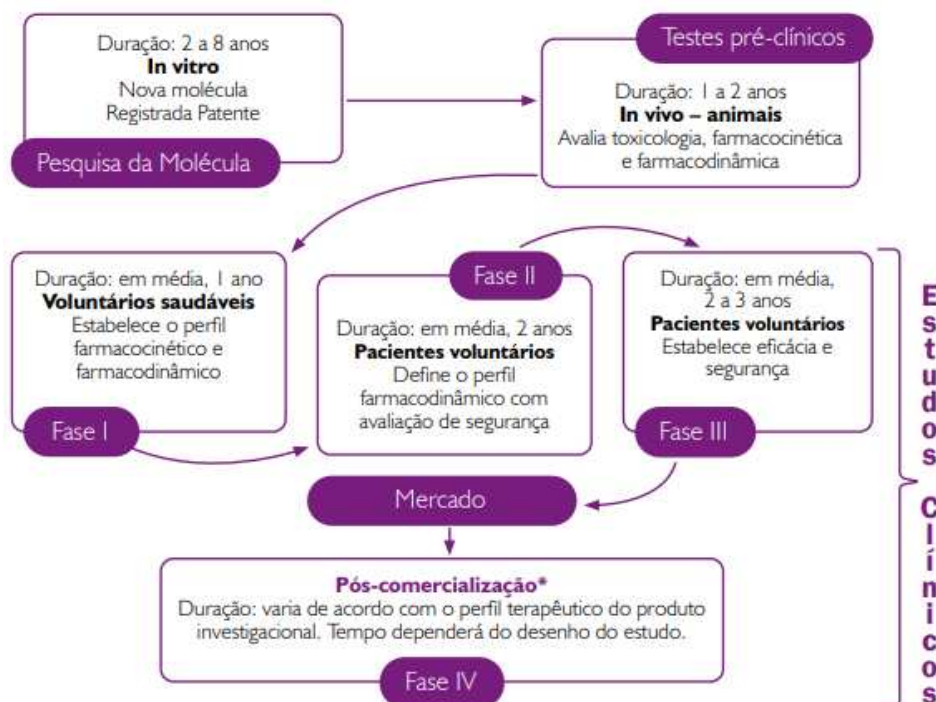
Fase II- Tem como objetivo demonstrar a eficácia do ativo em pacientes afetados por uma doença ou condição patológica específica e determinar a sua segurança a

curto prazo, variando de meses a dois anos. Os estudos são realizados num número limitado de pessoas e deve estabelecer uma relação dose-resposta (Brasil, 2022).

Fase III- Realizado de um a quatro anos em populações grandes e diversas de para determinar o risco/benefício a curto e longo prazo, segurança e eficácia do produto sob investigação. Nesta fase, são explorados os tipos de reações adversas mais comuns, bem como características específicas dos medicamentos e/ou especialidades médicas (Brasil, 2022).

Fase IV- Realizada após a comercialização do produto, são normalmente estudos de farmacovigilância para determinar o valor terapêutico, o surgimento de novos efeitos adversos e/ou confirmar a frequência de efeitos adversos já conhecidos e estratégias de tratamento. Nessa fase devem ser seguidos os mesmos padrões éticos e científicos dos estudos das fases anteriores. Para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações do medicamento já comercializado, são realizados novos estudos clínicos (Brasil, 2022).

Figura 01 - Etapas da Pesquisa Clínica



* Na fase IV se incluem estudos para estabelecer o valor terapêutico, bem como os estudos de farmacoe epidemiologia, farmacovigilância e bioequivalência.

3.3 Novos medicamentos

Novos medicamentos são estruturas moleculares ainda não conhecidas, que podem ser de natureza sintética, semi sintética ou biológica que pela primeira vez é registrado em um país. o processo de desenvolvimento costuma delongar de 8 a 15 anos para chegar ao mercado e ter um investimento de bilhões de dólares, a busca pela molécula eficaz e segura vem inicialmente de um banco com cerca de 10 mil moléculas, no entanto, uma única molécula se torna medicamento (Brasil, 2022).

Mesmo que um novo medicamento leve anos de pesquisa e desenvolvimento (P&D), tenha custos elevados e o um processo seja oneroso, as indústrias farmacêuticas vivem uma insana corrida para lançarem seus produtos no mercado. Sendo fortalecida com a revolução industrial e atualmente com o desenvolvimento tecnológico, tais empresas anseiam por novas descobertas (Kornis, 2014).

Após as etapas de desenvolvimento, o medicamento passa para a fase de registro, que permite o controle da entrada e da circulação do produto no mercado, o registro ocorre em três momentos, compilar toda a documentação exigida ela regulação vigente, protocolar para a anvisa o pedido de registro e acompanhar o parecer no diário oficial, faz parte do pós registro a monitorização da qualidade, segurança e conformidade nas fabricações (Brasil 2022).

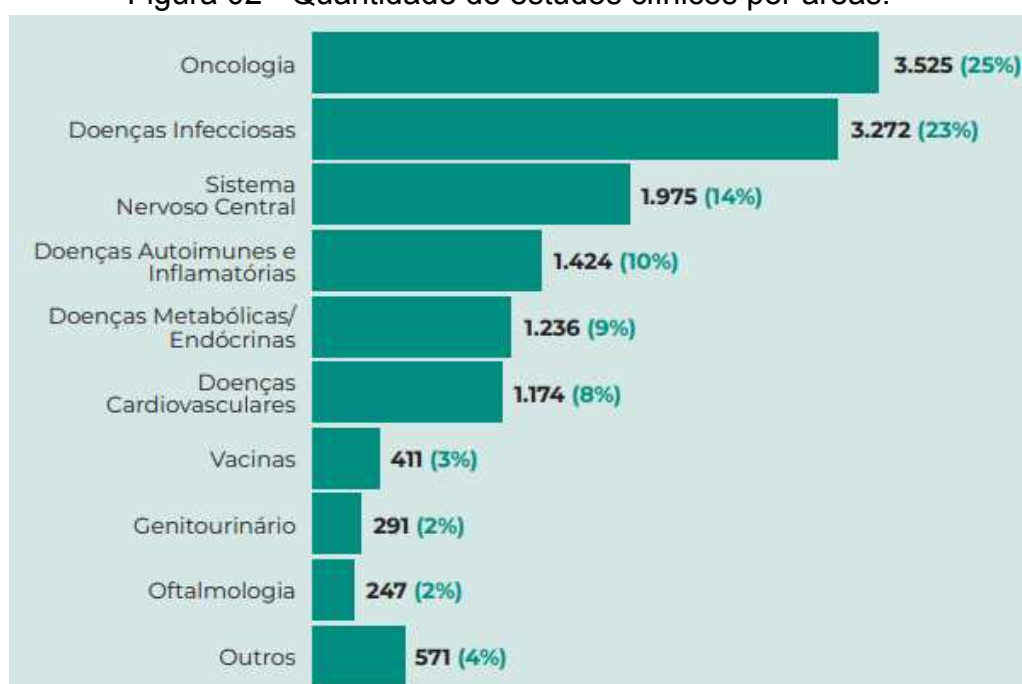
Com o registro e lançamento de um novo medicamento, surgem alguns questionamentos por parte de pesquisadores, comunidade médica, usuários, sistemas de saúde e população de modo geral, onde normalmente a principal expectativa é qual o diferencial deste novo fármaco, quais seus ganhos terapêuticos comparado aos demais mesma classe, é percurso de tratamento, qual o custo para o paciente, vantagens em adicionar no sistema público, qual o custo para o governo, qual a finalidade da utilização: curar, diagnosticar, prevenir (Brasil, 2022).

A resposta para determinados questionamentos ocorre inicialmente por parte da indústria fabricante com os marketing e promoções a saúde, tendo como objetivo sensibilizar potenciais prescritores e consumidores e obter retorno de todo o investimento realizado, conseqüentemente elevando a receita da empresa. Para que o conceito de saúde não seja perdido, é necessário que as indústrias sejam éticas e transparentes na captação de adquirentes (Wood *et al.* 2017).

Atualmente a indústria farmacêutica está focada na pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos que atuam combatendo doenças de alta prevalência e que ainda não têm tratamento, visto que desta forma é deter patentes, que são concessões legais concedidas pelos governos proporcionando exclusividade na fabricação e venda de um produto o qual a empresa criou, desenvolveu, registrou e apresentou para o mercado (Brasil, 2021).

Empresas farmacêuticas nos dias atuais, se concentram em mecanismos de ação mais direcionados para determinados alvos terapêuticos, visto que, cada vez são mais aperfeiçoados e tecnológicos, visando contemplar populações com altas incidência em determinadas doenças nos dias atuais e no futuro, uma vez que, estima-se que nos próximos anos surgiram em média 30 novas doenças no mundo. Estudos clínicos que estão sendo realizados atualmente, corroboram com a incidência das doenças, o que significa o aumento de novos medicamentos específicos no mercado (Brasil, 2021).

Figura 02 - Quantidade de estudos clínicos por áreas.



Fonte: Brasil, 2021.

3.4 Farmacovigilância

Um projeto piloto do que seria a farmacovigilância surgiu através da organização mundial da saúde (OMS), por volta de 1960, depois da tragédia da talidomida, medicamento indicado para aliviar náuseas e insônia durante a gravidez, no entanto, milhares de crianças nasceram com encurtamento ou ausência de membros superiores e/ou inferiores, foi a partir daí órgãos governamentais passaram a se preocupar mais com segurança dos medicamentos (Invernizzi, 2017).

No Brasil, a farmacovigilância passou a existir em 1980, mas foi com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA que se estruturou e estabeleceu seus objetivos. A farmacovigilância segundo a OMS é a ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos (OPAS, 2011).

A farmacovigilância tem como objetivo zelar pelo cuidado e pela segurança dos pacientes no tocante ao uso de medicamentos, detectar problemas relacionados a fármacos, contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, permitindo a prevenção de danos e maximizando os benefícios, fomentar o uso seguro, racional e mais eficaz de medicamentos (OPAS, 2011).

No que se refere a segurança, eficácia e monitorização do medicamento há dois termos muito utilizados na farmacovigilância que é o de evento adverso e reação adversa, ambos relacionados, porém com definições diferentes, entretanto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, na seção, farmacovigilância intitula as notificações como eventos adversos relacionados a utilização de medicamento e vacinas (Brasil, 2022).

Por definição evento adverso é qualquer ocorrência médica indesejável em paciente no qual haja sido administrado medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporariamente associado ao uso do medicamento e reações adversas que são qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas (Brasil, 2022).

Ter conhecimento quanto a frequência com que as reações adversas a medicamentos (RAM) e eventos adversos ocorrem quando o medicamento está sendo comercializado é de extrema importância, visto que durante os ensaios clínicos esses medicamentos são utilizados em um número limitado de pessoas, contudo, é possível que reações graves aconteçam de forma rara (OPAS 2005).

Sabendo que há reações adversas a medicamentos é possível que a farmacovigilância intervenha, realizando a avaliação e gestão dos riscos versus benefícios, com propósito de garantir a segurança do paciente, as intervenções podem intensificar o monitoramento, alterações em bulas, restringir a utilização a determinados grupos de pessoas, em caso extremo retirar o medicamento do mercado e ter ampla divulgação das informações (OPAS, 2011).

Para que órgãos regulatórios mantenham a conformidade e segurança dos novos medicamentos, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, disponibiliza um sistema de notificação, onde é possível relatar queixas técnicas de produtos e serviços que sejam sob vigilância sanitária e eventos adversos sobre medicamentos e vacinas (Brasil, 2023).

A gerência de farmacovigilância (GFARM), estrutura as notificações como: Notificação espontânea que são realizadas por profissionais de saúde e usuários, notificação estimulada e vigilância ativa que ocorre através de hospitais e de órgão parceiro do Ministério da Saúde (MS) e a notificação compulsória por parte das empresas detentoras de registros e profissionais de saúde. Todas as notificações ocorrem através do sistema Notivisa e VigiMed (CRF-SP 2020).

O Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), criado em 2008, recebe notificações de incidentes, eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas a produtos de saúde. As notificações ocorrem mediante cadastro para instituição/empresa, profissionais da saúde e sem cadastro para cidadão. O VigiMed é a plataforma designada para a notificação de eventos adversos associados a medicamentos e vacinas.(CRF-SP 2020).

Ambos os sistemas são voltados para notificações, no entanto o VigiMed quando comparado com o NOTIVISA é um sistema mais simplificado, de maior facilidade e rapidez no acesso, sem necessidade de cadastro, por cidadãos e profissionais liberais, cadastro simplificado para os profissionais da Saúde, tem melhor

estabilidade, melhor processo no envio e recebimento de notificações e facilitada de informações para tomada de decisão e para divulgação ao público externo (CRF-SP 2020).

A principal característica que difere os dois sistemas é que, enquanto o Notivisa é um sistema nacional desenvolvido pela Anvisa para notificações sanitárias, o VigiMed, ou VigiFlow, foi disponibilizado aos centros nacionais de farmacovigilância dos países participantes do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos pelo Uppsala Monitoring Centre (UMC). O UMC é um centro colaborador da Organização Mundial da Saúde (OMS) responsável por operacionalizar esse programa (Brasil, 2019).

Após o recebimento das notificações de eventos adversos, ocorrem as avaliações resultando nas classificações que dá-se através do tipo, gravidade e causalidade, se necessário é realizada a investigação onde há obtenção de mais informações, busca em bases de dados científicos, aplicação de algoritmos, em seguida a tomada de decisão que pode ser desde de recomendações pontuais até a retirada do produto do mercado, posteriormente, é emitido informe para a população e continua com um monitoramento assíduo (OPAS, 2011).

Figura 03 -Ciclo da Farmacovigilância.



Fonte: Elaboração própria

Atualmente um dos maiores problemas dos sistemas de farmacovigilância são as subnotificações dos eventos adversos, impactando negativamente na avaliação adequada da segurança de novos medicamentos e na proteção da saúde pública, as agências regulatórias apostam na conscientização da população e principalmente de profissionais da saúde sobre a importância de notificar, mas também acreditam que no futuro próximo a inteligência artificial (IA) poderá ser uma aliada na identificação e prevenção de eventos adversos, utilizando fontes de informações do paciente, como prontuários eletrônicos, tecnologias de informação e sistemas de banco de dados de farmacovigilância (EDREES *et al.*, 2022).

3.5 Atividades Farmacêuticas

Dentes das mais de 100 áreas de atuação do profissional farmacêutico é inquestionável que a segurança do paciente é o mais importante e crucial para qualquer tomada de decisão, visto que, o farmacêutico é o profissional capacitado para tratar de problemas relacionados a medicamentos (PRM), incluindo os eventos adversos, uma vez que são considerados um problema de saúde pública (CFF, 2017).

O farmacêutico é considerado um profissional de ponta, pois em muitas das suas atuações têm contato direto com o paciente ou com algum familiar, proporcionando realizar prevenções, intervenções e gerenciamento de eventos adversos deste dos brandos até aqueles que apresentam risco à vida dos pacientes (Pinheiro, 2008).

É primordial que os farmacêuticos sejam ativos nas observações clínicas para que possam intervir de maneira assertiva, mas também se fazer necessário que notifiquem todo e qualquer eventos adversos e reações adversas relacionado medicamentos, uma vez que a subnotificação é um problema para a atuação da farmacovigilância e conseqüentemente para a segurança do paciente (Modesto *et al.* 2016).

O farmacêutico está envolvido desde processo de desenvolvimento de um medicamento, onde colabora com a condução de ensaios clínicos, identificando inicialmente possíveis riscos na utilização de determinados fármacos, mas é em larga escala que o farmacêutico é imprescindível no acompanhamento de eventos adversos, principalmente de novos medicamentos no pós-comercialização (OPAS, 2011).

Com as interferências realizadas por farmacêuticos, é possível ratificar os benefícios para a sociedade, com resultados positivos como contribuição para com a farmacovigilância, redução dos custos de saúde para o governo e pacientes, redução nos agravamentos dos eventos adversos e tempo de hospitalização, reavaliação de políticas e procedimentos, informes a outros profissionais da saúde, educação em saúde ao paciente (Silva *et al.* 2020).

4. MATERIAIS E MÉTODO

O trabalho em realização discorre uma revisão de literatura conhecida como revisão integrativa. Essa abordagem envolve a síntese de informações existentes para ampliar o entendimento sobre um determinado tema, juntamente com uma análise crítica das evidências encontradas. Para a sua elaboração, foram utilizadas as seis fases do processo da revisão integrativa. (SOUZA *et al.*, 2010).

4.1 Elaboração da pergunta norteadora

O primeiro passo foi a definição do tema, sendo pesquisa clínica o tema escolhido em seguida a pergunta norteadora que teve que ser formulada de forma clara e objetiva, pois dessa forma os descritores ou palavras-chave foram identificados de forma mais fácil para a busca de estudos. De acordo com o tema escolhido, foi formulado a seguinte pergunta norteadora: como a farmacovigilância e a atuação farmacêutica contribuem para a prevenção e/ou detecção de eventos adversos associados a novos medicamentos.

4.2 Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, determinação dos descritores e bases de dados

4.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo os artigos que foram publicados em cinco anos (2019-2024), nos idiomas português, inglês, espanhol e que foram publicados em periódicos nacionais e internacionais, que abordam temas pertinentes ao assunto. Além disso, materiais como capítulos de livros e sites governamentais também foram consultados.

4.2.2 Critérios de exclusão

São estabelecidos critérios de exclusão para garantir a qualidade e relevância dos artigos selecionados. São excluídos materiais publicados em anos anteriores, estudos de cunho político e os seguintes tipos de documentos: resumos e anais de congressos, artigos de reflexão, jornais, cartas ou comentários ao autor, editoriais e artigos duplicados, visando garantir a qualidade das informações.

4.2.3 Descritores

Palavras-chave utilizadas: Pesquisa Clínica; Ensaios Clínicos; Evento adverso; Farmacovigilância; Novos medicamentos e farmacêutico, traduzidas para o inglês e espanhol e combinadas com os booleanos AND e OR.

4.3 Bases e Coleta dos dados

Para o desenvolvimento do presente trabalho foram sendo selecionados artigos nas bases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medscape, National Library of Medicine (PubMed/Medline), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

A coleta de dados foi realizada no período de Março a junho de 2024. Foi utilizado um instrumento previamente elaborado, com o intuito de assegurar a coleta de todos os dados relevantes e minimizar o risco de erros, onde foram divididos os dados coletados em título, autor, ano, periódico, e objetivo.

4.4 Análise dos dados

Após a seleção dos artigos, seguiu-se para a conferência e análise dos pontos de relevância de seus dados para a pesquisa e variáveis de interesse para apresentação dos resultados, juntamente com a discussão dos achados, conforme proposto em literatura específica acerca de revisão integrativa de literatura.

4.5 Discussão dos resultados

Diante dos resultados encontrados, posterior a sua leitura e interpretação, os dados foram confrontados, sendo possível realizar uma discussão e abordar os principais pontos, a fim de contextualizar de forma mais abrangente as descobertas sobre a farmacovigilância de novos medicamentos.

4.6 Apresentação da revisão integrativa

Com a conclusão da revisão integrativa, foram apresentados os principais resultados a partir das análises dos artigos, de forma clara e com informações pertinentes acerca da pesquisa clínica com enfoque na farmacovigilância.

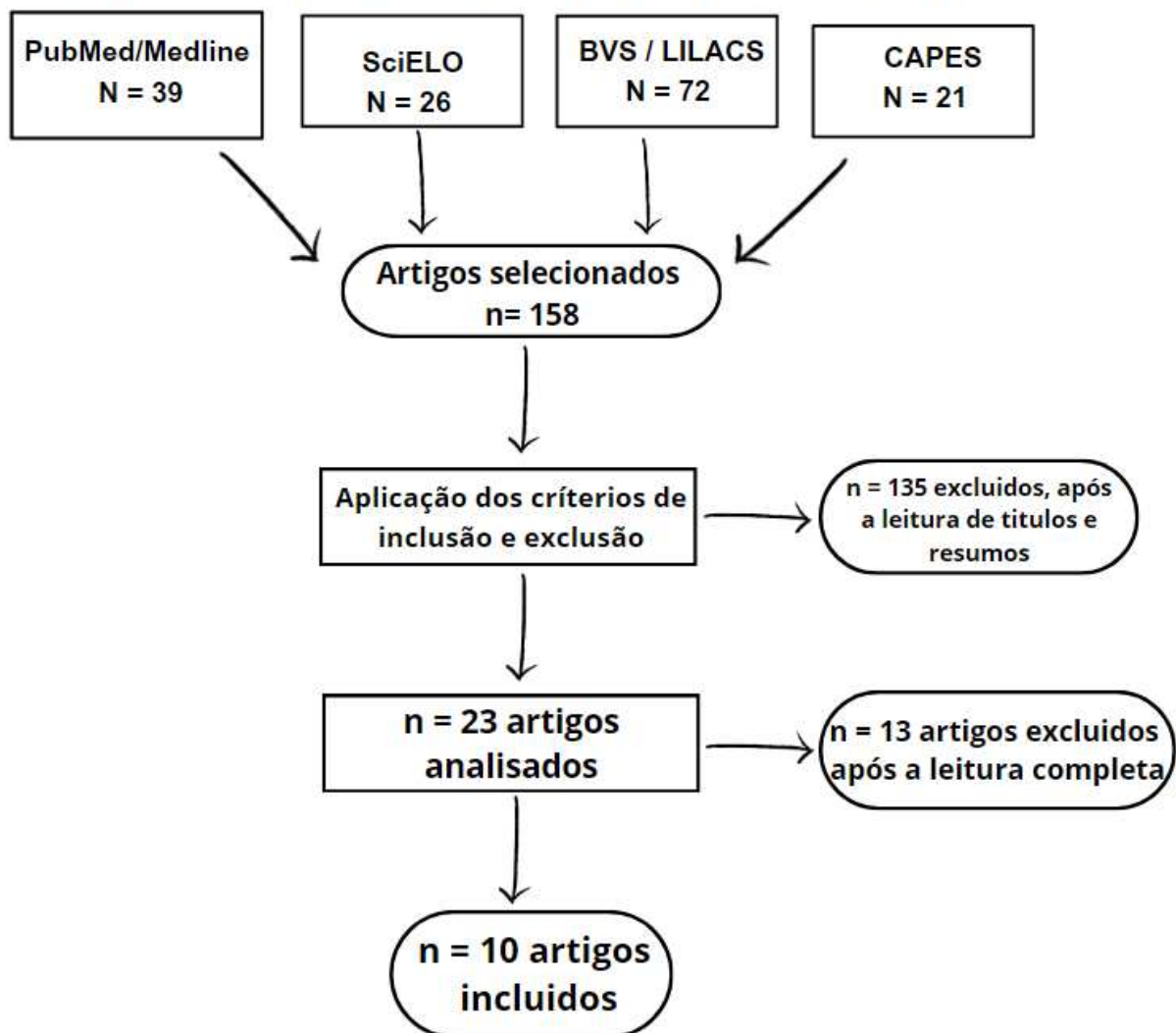
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a busca inicial foram selecionados 158, nos quais foram realizadas a leitura de títulos, resumos e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, nesta etapa, foram excluídos 135 artigos. Em seguida, foi realizada a leitura, na íntegra, de 23 artigos para serem analisados, que trabalhassem dentro das variáveis propostas para a elaboração desse trabalho, sendo esses detecção e monitoramento dos eventos adversos, sistemas de notificações, legislação e Regulações em Farmacovigilância, impacto Socioeconômicos, papel do farmacêutico e novas estratégias, desafios e perspectivas futuras. Foram selecionados dez artigos para fazer parte da presente revisão, foram excluídos 13 artigos.

Foi utilizado como base o diagrama Prisma para representar o processo de pesquisa do material utilizado, conforme representado na figura 4, com a descrição das etapas de busca e o quantitativo de publicações em cada uma das bases.

Dos dez (100%) artigos selecionados para integrar esse trabalho, dois (20%) foram publicados em 2019, um (10%) em 2020, três (30%) em 2021, três (30%) em 2022 e um (10%) em 2024.

No que diz respeito ao idioma dos estudos, nove (90%) foram escritos em inglês e 1 (10%) em português, ao tipo de estudo, há estudo transversal, artigos observacionais com intenção, análises documentais, transversal e descritivo.

Figura 04- Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Fonte: Elaboração própria

A seguir, no quadro 2 estão representados os artigos selecionados para essa revisão onde estão apresentados os títulos dos artigos, os autores, país em que foi publicado, ano de publicação, periódicos e os objetivos.

Quadro 2. Representação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Título	Autores / País / Ano	Periódicos	Objetivos
Assessing Adverse Drug Reactions Reported for New Respiratory Medications in the FDA Adverse Event Reporting System Database	Kim. H., <i>et al.</i> , United States, 2021.	Respiratory Care	Fornecer vigilância pós-comercialização de novos medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso no tratamento de doenças respiratórias inferiores crônicas.
The International Working Group on New Developments in Pharmacovigilance: Advancing Methods and Communication in Pharmacovigilance.	Cooper. D., <i>et al.</i> , Netherlands, 2024.	Clinical therapeutics	Promote pharmacovigilance methodologies and promote the safe and effective use of medicines
Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios.	Pepe. V., <i>et al.</i> , Brasil, 2020.	Cadernos de Saúde Pública	Analisar os SINAF de Brasil e de Portugal, por meio de indicadores de análise definidos pela OMS, em 2015, considerando estrutura, dinâmica e resultados.

<p>A comparative analysis of the pharmacovigilance systems of Brazil, Spain, the European Union and the United States based on the information provided by their regulatory agency websites.</p>	<p>Leal. M., <i>et al.</i>, United Kingdom, 2019.</p>	<p>Daru Journal Of Pharmaceutical Sciences</p>	<p>The objective of this study is to ascertain and assess the operation and areas of competence of the PV system in Brazil and to compare them with those of Spain, the European Union (EU) and the United States (USA), through the information available on the websites of the RAs in each country.</p>
<p>The effect of clinical pharmacists' intervention in adverse drug reaction reporting: a retrospective analysis with a 9-year interrupted time series</p>	<p>Lan. T., <i>et al.</i>, Reino Unido, 2022.</p>	<p>BMC Health Services Research</p>	<p>Improve the number of ADR reports, the number of unreported ADRs and the standardized reporting rate.</p>
<p>Pharmacovigilance: an evaluation on the practice of pharmacists acting in pharmacies and drugstores</p>	<p>Fedalto. M., <i>et al.</i>, Brazil, 2022.</p>	<p>Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences</p>	<p>Interrogate the practice of pharmacists in relation to pharmacovigilance activities, and to identify difficulties and possible stimuli for the improvement these activities in pharmacies and drugstores.</p>
<p>Knowledge, attitudes and practices of</p>	<p>Atia. A., <i>et al.</i>, Mediterrâneo Oriental, 2021</p>	<p>Eastern Mediterranean</p>	<p>This study aimed to determine the knowledge, attitudes</p>

pharmacists about pharmacovigilance, Libya.		health journal	and practices of pharmacists in Tripoli, Libya about pharmacovigilance and the reporting of adverse drug reactions.
A New Era in Pharmacovigilance: Toward Real-World Data and Digital Monitoring	Lavertu. A., <i>et al.</i> , United States, 2021.	Clinical pharmacology and therapeutics	We describe several different approaches to modern pharmacovigilance, including spontaneous reporting databases, electronic health record monitoring, and research frameworks.
Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety	Basile. A. O., <i>et al.</i> , England, 2019.	Trends in pharmacological sciences	We explore recent advances applied to preclinical drug safety and post-marketing surveillance, with a specific focus on machine and deep learning approaches.
Intelligent Telehealth in Pharmacovigilance: A Future Perspective	Edrees. H., <i>et al.</i> , New Zealand, 2022.	Expert Opinion On Drug Safety	How artificial intelligence methods can be useful in improving the quality of pharmacovigilance and the role of artificial intelligence in telehealth practices.

Fonte: Elaboração própria

As classificações das revistas encontram-se em: A1, A2, A3, A4 e B1, com nove artigos, tendo suas revistas cadastrados no sistema Qualis de avaliação de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

(CAPES) do Ministério da Educação, o que sinaliza um reconhecimento da qualidade de alto a médio impacto, porém pode-se observar que apenas um artigo não estão classificados pelo sistema Qualis.

O estudo de Leal *et al.* (2019) e Pepe *et al.* (2020) descrevem o avanço na saúde da população, pois a utilização de medicamentos é a principal medida para prevenção e recuperação da saúde, o que fica perceptível com a elevação no número de registros de novos medicamentos, mas esses fármacos também são fontes de risco em função dos possíveis eventos adversos, havendo diversos graus desde de reações leves a casos extremos como a morte do paciente, principalmente por que com o passar do anos a aprovação de um novo medicamento mais rapidamente.

Pepe *et al.* (2020) e Cooper *et al.* (2024) explana que há um aumento na velocidade dos registros, visto que, tem ocorrido com regularidade a aprovação de um novo medicamento após um ou nenhum estudo de fases III o que torna ainda mais desafiante a avaliação da eficácia e segurança de novas substâncias, pressionando a prática da farmacovigilância a monitorar os novos registros.

O trabalho de Kim *et al.* (2021) e Pepe *et al.* (2020) trazem o quanto os medicamentos em fase pós-comercialização principalmente os novos medicamentos precisam de vigilância justamente pelo alto risco de eventos adversos visto que durante o desenvolvimento de estudos clínicos esses fármacos são testados em uma determinada população e com duração limitada.

Cooper *et al.* (2024) e Pepe *et al.* (2020) expõem os desafios das agências regulatórias, indústrias farmacêuticas, sistemas de saúde e sobretudo da farmacovigilância para manter o acompanhamento e sustentar que a nova substância continue sendo comercializada. A vigilância de fármacos tem como desafios aumentar o número e a qualidade das notificações, gerar sinais de segurança, gerenciar risco-benefício e comunicar as deliberações tomadas após as avaliações, tendo como objetivo principal zelar pela segurança dos que utilizam medicamentos.

Diante da importância da farmacovigilância os estudos de Leal *et al.* (2019) e Pepe *et al.* (2020) trazem estudos que comparam os agência regulatória e seu sistema de farmacovigilância do Brasil e de outros países considerando indicadores que envolve estrutura, organização, diretrizes, procedimentos, resultados e treinamentos.

Como resultado, Leal *et al.* (2019) concluíram que a ANVISA e seu sistema de notificação, NOTIVISA desempenham praticamente todos dos 38 indicadores apresentados pelo estudo, com exceção de apenas três, cumprindo 92.11% dos parâmetros pesquisados no websites da própria agência reguladora.

Os três indicadores que a ANVISA não cumpre são:

- Se existem disposições legais que exigem aos fabricantes, distribuidores, importadores ou exportadores que notifiquem RAMs a autoridade reguladora;
- Se a base de dados permite à agência reguladora avaliar e interpretar sinais de segurança;
- Promovem e/ou organizam formação dirigida para profissionais da saúde, público e/ou partes interessadas.

No que se refere a não existência uma normativa que demanda notificação de RAMs por partes interessadas há outros trabalhos que serão discutidos posteriormente como Atia *et al.* (2021) que descrevem sobre a possível obrigatoriedades das notificações, sendo uma possível solução a subnotificação, fortalecimento da eficácia do sistema e maior interação entre fabricantes e farmacovigilância.

A obra de Pepe *et al.* (2020) reforçam que no Brasil, mesmo as notificações sendo voluntárias, há estratégias para aumentar o número de notificações, como o projeto hospitais sentinelas criado em 2002, que há uma quantidade relevante de unidades parceiras em todo o brasil, onde caracterizam 55,1% de todas as notificações recebidas pelo sistema NOTIVISA.

Relacionado a base de dados permitir a agência reguladora avaliar e interpretar sinais de segurança, visto que são ações essenciais dentro da farmacovigilância, o estudo conclui que deveria ser desenvolvida uma ferramenta que comportasse tal atualização para o sistema, favorecendo maior performance da farmacovigilância, se assemelhando com o sistema da FDA e EMA.

No trabalho de Pepe *et al.* (2020) fazem menção a apenas trinta alertas de sinais de segurança, apresentados pela ANVISA entre 2012 a 2017, o que é considerado inexistente quando comparado ao período, o que caracteriza uma ineficiência do sistema como já citado no trabalho de Leal *et al.* (2019).

Pertinente a organizar formação e treinamentos periódicos é notória a alta demanda para que cursos de conhecimento, preparação e atualização sobre o sistema como um todo ocorra, mas em especial de como devem ser realizadas corretamente as

notificações, Atia *et al.* (2021); Lan *et al.* (2022) e Fedalto *et al.* (2022) falam da importância de disseminar essa educação continuada de forma abrangente, acessível e de qualidade.

Pepe *et al.* (2020) analisaram indicadores propostos pela OMS, que qualificam a farmacovigilância, indicadores que sinalizam a necessidade de reparo no sistema de vigilância brasileiro foi a regularidade das informações publicadas, visto que não a frequência para a divulgação de boletins informativos o que coloca a farmacovigilância do Brasil em desvantagens quando comparado a outros países como Portugal por exemplo, dado que é uma das responsabilidades a agência reguladora fornecer informações sobre segurança na utilização de medicamento em prol do benefício da população.

A ANVISA tem como vantagem quando comparado a Portugal a periodicidade de relatórios que devem ser enviados pelas indústrias farmacêuticas que têm registro de um novo medicamento, o relatório de segurança deve ser enviado a cada seis meses nos primeiros dois anos de aprovação do fármaco e anualmente, nos três anos seguintes até a primeira renovação, o que contribui para o monitoramento do medicamento na fase de comercialização.

Cooper *et al.* (2024) relatam que a farmacovigilância utiliza ferramentas que auxiliam na avaliação/monitoramento de causalidade de eventos adversos, fontes como relatórios produzidos por detentores de registros como citado por Pepe *et al.* (2020), conhecimento do corpo clínico especialista, utilização de algoritmos que fazem o cruzamento das informações, aplicam dados epidemiológicos e até a mídia pode favorecer no desenvolvimento da farmacovigilância.

Cooper *et al.* (2024) Enfatizam a importância significativa do monitoramento, que deve ser realizado de forma transparente, pois é um processo auditável. É essencial que as preocupações graves à saúde do usuário sejam detectadas, avaliadas e comunicadas rapidamente para evitar maiores danos à saúde.

Kim *et al.* (2021) destacam que o monitoramento é capaz de atenuar as lacunas existentes no perfil de segurança do medicamento com recém aprovado, uma vez que o exercício da farmacovigilância além de proporcionar segurança na utilização de fármacos, pode demonstrar outros possíveis benefícios farmacológicos, facilita a que os profissionais da saúde desenvolvam planos farmacoterapêuticos mais eficazes e reduzir despesas com a saúde tanto no sistema público, quanto para o paciente.

Nesse contexto, a tecnologia tem emergido como uma ferramenta poderosa para aprimorar ainda mais o desenvolvimento da farmacovigilância. A inteligência artificial (IA) está avançando para análise de grandes volumes de dados de farmacovigilância de maneira rápida e precisa, identificando padrões e sinais de reações adversas que poderiam passar despercebidos por métodos tradicionais.

Lavertu *et al.* (2021) destacam o quanto é importante a inovação na farmacovigilância, como parte no enfrentamento dos desafios, avançando na realização dos ensaios clínicos e transformando de forma confiável dados de mundo real em dados de evidência de mundo real.

Lavertu *et al.* (2021) e Edrees *et al.* 2022 trazem exemplos de como a inteligência artificial contribui com a farmacovigilância na detecção imediata de eventos adversos a novos medicamentos, através de registros eletrônicos em saúde, utilização de dispositivos móveis e até com base nas mídias sociais, trabalhos que estão sendo testados e aprovados, evidentemente que todos eles tem suas limitações e precisam de mais estudos para continuar com a alta perspectiva de implantação.

Edrees *et al.* 2022 reforçam o quando as redes social estão sendo exploradas para extrair informações sobre a utilização de medicamentos, podendo detectar, avaliar comunicar automaticamente a farmacovigilância sobre sinais de eventos adversos, trata ainda que a inteligência artificial é capaz de reconhecer dados sobre eventos adversos e minimizar sinais duplicados em textos clínicos que não foram bem estruturados, podendo fornecer assim estimativas precisas.

Edrees *et al.* 2022 mencionam as vantagem para a farmacovigilância no monitoramento de eventos adversos usando a software em dispositivos móveis, como ferramenta capaz de detectar e prevenir eventos adversos, cruzar informações entre evolução clínica, utilização de medicamentos e resultados laboratoriais, verificação de pressão arterial, controle de glicose, notificação para a utilização de medicamentos, sinalizar reajuste de dose, dentre outras vantagens.

Basile *et al.* (2019) trazem uma inteligência artificial que conta com a farmacologia do sistema, trazendo o efeito do medicamento em todo o corpo, prevendo interações inesperadas, efeitos fora dos alvos, eventos adversos, traçando um perfil farmacocinético e farmacodinâmico mais estruturado e riqueza de detalhes sobre a segurança do medicamento.

Basile *et al.* (2019) descrevem tecnologia que com base em utilizações pontuais de

medicamentos e estimando seus efeitos considerando a ocorrência de eventos adversos e do tempo, estimando uma curva de resposta ao tratamento.

Na obra Edrees *et al.* 2022 explicam, que é inegável as limitações com o uso da tecnologia principalmente no que se refere a proteção de dados do paciente, privacidade e segurança, mas que diante de todo o avanço já obtido até aqui e elevada demanda da farmacovigilância o que deve ser feito é desenvolver sistemas de inteligência artificial conforme a lei de responsabilidade e portabilidade de seguro de saúde e é evidente que os sistemas tecnológico também são passíveis de erro, então é necessário que sejam sempre monitorados e atualizados.

A inteligência artificial pode ser utilizada em prol da farmacovigilância com a contribuição de usuários, instituições de saúde, e profissionais da saúde, dentre esses profissionais, o farmacêutico tem uma importância crucial, mas o quanto que os farmacêuticos conhecem e praticam a farmacovigilância, o trabalho de Atia *et al.* (2021) discuti esse questionamento destacando o baixo número de farmacêuticos sabem exatamente o que é farmacovigilância.

Farmacêuticos que fizeram parte do presente estudo libanes, reitera que se houvesse formação suficiente, praticariam farmacovigilância, e que nos currículos das graduações em farmácia, a farmacovigilância não é trabalhada com a devida importância, além da inserção da farmacovigilância na formação, outro desafio é fomentar a notificação entre os profissionais da saúde principalmente em países que as notificações não são obrigatórias.

No estudo de Lan *et al.* (2022) descrevem que o número de reações adversas notificados são menores que os ocorridos, reafirmando o que foi discutido no trabalho de Atia *et al.* (2021) e Pepe *et al.* (2020) sobre a importância de inserir as notificações no dia a dia do profissional da saúde e/ou explorar a possibilidade da obrigatoriedade das notificações como ocorre na Espanha e na França por exemplo. Kim *et al.* (2021) trazem em seus resultados que 70% dos reportes de reações adversas foram feitos pelos próprios pacientes, despertando o quanto é significativo estimular a realização de notificações de qualidade para a população, em virtude de que a maioria dos medicamentos são utilizados nas próprias residências.

Lan *et al.* (2022) trazem um estudo onde farmacêuticos clínicos implementaram uma intervenção para notificação de RAM e comparam com o período que a intervenção não aconteceu, tendo como resultado o aumento do número de notificações e padronização das notificações em 63%, no entanto no 2º mês após a

finalização da intervenção, os números de notificações reduziram. O presente estudo demonstra a relevância do farmacêutico na prática da farmacovigilância, visto que é um profissional que conhece a complexidade dos fármacos e de suas interações e é um profissional acessível e em muitos casos é quem tem o último contato com o paciente antes de fazer a utilização do medicamento como também afirma Fedalto *et al.* (2022).

A obra de Fedalto *et al.* (2022) apresenta o quanto o sistema nacional de vigilância sanitária (NOTIVISA) é pouco utilizado entre farmacêuticos de farmácias e drogarias, dado que de 5.174 farmacêuticos participantes, apenas 16% já fizeram notificações no NOTIVISA, com a justificativa de que o processo de realização é demorado e complexo, no entanto demonstram conhecer e saber da importância do sistema de notificações.

O feedback das notificações é algo solicitado pelos farmacêuticos, no ciclo da farmacovigilância as notificações são avaliadas/analizadas, e na maioria das vezes os farmacêuticos não sabem que alguma conduta está sendo realizada, é importante que os profissionais tenham relatórios de retorno, sendo um estímulo de que estão exercendo está sendo vistos e está agregando de forma mais direta na segurança do paciente, quando o retorno da notificação ocorre o profissional se sente parte fundamental do processo.

Se tratando de um trabalho realizado em farmácia e drogarias é ainda mais importante a prática da farmacovigilância a fim de reafirmar que são estabelecimentos de saúde, considerado pela lei federal de nº 13.021 de 2014 e que devem se comprometer com a segurança da população, em virtude de que no Brasil muitas das vezes esses estabelecimentos são vistos apenas como estabelecimentos comerciais.

Atia *et al.* (2021); Lan *et al.* (2022) e Fedalto *et al.* (2022) ambos os trabalhos reportam que próprios farmacêuticos consideram que é responsabilidade da classe notificar problemas relacionados a medicamentos, principalmente eventos adversos, pois estão diretamente ligados a índices de mortalidade e morbidade relacionada a medicamentos, e os profissionais farmacêuticos são preparados para realizar a monitorização da segurança, podendo também intervir com a finalidade de zelar pela segurança e uso racional do medicamento.

No que se refere a educação continuada os estudos de Atia *et al.* (2021); Lan *et al.* (2022) e Fedalto *et al.* (2022) robustecem a importância de programas que

atualizem e treinem farmacêuticos sobre as melhores práticas de farmacovigilância, é possível compreender o quanto os treinamentos são essenciais, visto que o estudo de Lan *et al.* (2022) pós intervenção dos farmacêuticos clínicos, os números de notificações diminuíram e a acomodação da equipe é uma das causas citadas no trabalho.

É fundamental que a qualificação dos profissionais para desenvolvimento da farmacovigilância seja funcional e acessível, levando em consideração que o Brasil tem elevada extensão territorial, com alta diversidade social, cultural, econômica e geográfica com visto na obra de Fedalto *et al.* (2022) a discrepância no conhecimento e realização de notificações em diferentes regiões do Brasil, deixando evidente a necessidade de maior desenvolvimento e estimulação da prática da farmacovigilância em determinadas regiões, sendo essencial a junção da união, estados, municípios e órgãos/empresas privados.

Fedalto *et al.* (2022) além da importância dos treinamentos, trazem também a relevância da simplificação do sistema de notificação e atribui a baixa notificação ao alto grau de complexidade do sistema, devido a demanda de tempo e informações nem sempre identificadas para compor o relato completo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos revisados, é evidente como as áreas se complementam e fortalecem criando uma saúde mais robusta, segura e eficaz, onde a pesquisa clínica se destaca como a base para o desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos, proporcionando testar e validar a segurança e eficácia de novas terapias principalmente para doenças ainda sem cura e/ou de alta incidência. Este processo é meticuloso e dispendioso que abrange desde estudos pré-clínicos até ensaios clínicos em fases avançadas, assegurando que tratamentos mais seguros e eficazes cheguem ao mercado.

Os artigos trabalhados nessa monografia reafirmam a responsabilidade da farmacovigilância, na segurança dos medicamentos, monitorando continuamente os medicamentos uma vez que estão no mercado. A integração da farmacovigilância com a prática farmacêutica permite uma resposta rápida de problemas de segurança, protegendo os pacientes e garantindo a eficácia contínua dos tratamentos. O farmacêutico desempenha um papel central na farmacovigilância, notificando eventos adversos, levando educação em saúde para os pacientes e elevando a prática clínica de modo geral. E, as tecnologias em saúde chegam como uma ferramenta revolucionária para a saúde, inclusive para farmacovigilância.

A interseção dessas áreas destaca a importância crescente do farmacêutico como um profissional de saúde versátil e indispensável. Além das responsabilidades tradicionais já conhecidas, os farmacêuticos agora desempenham papéis cruciais na pesquisa clínica, na vigilância contínua de medicamentos e na aplicação de tecnologias avançadas. Esta evolução exige uma formação contínua e um compromisso com a educação profissional permanente, garantindo que os farmacêuticos estejam preparados para enfrentar os novos desafios da medicina.

REFERÊNCIAS

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH. **Harmonised Tripartite guideline for Good Clinical Practice**. Richmond: Brookwood Medical Publication, 1996.

BRASIL. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP). **Pesquisa Clínica**. São Paulo- SP, 3 ed. p. 10. Agosto de 2022. Disponível em: https://www.crfsp.org.br/images/datep/Cartilha_Pesquisa_Clinica_2022.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil**. 1ª edição. Brasília/DF, 2020. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de Dezembro de 2012. **Pesquisas e testes em seres humanos**. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 02 de Setembro de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 446, de 11 de Agosto de 2011. **Define a organização da CONEP, suas competências e funcionamento**. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Resolucao_n_446_-_2011_-_Sobre_composicao_da_CONEP.pdf>. Acesso em: 02 de Setembro de 2023.

PECI, A.; RAMALHO, P. I. S.; PEREIRA, F.S.S. Institucionalizando A Regulocracia: Uma Análise Da Trajetória Histórica Da Anvisa. **Revista do Serviço Público**, Brasília - DF, vol. 74, p. 613–633, jul/set de 2023, Disponível em: <<https://repositorio.enap.gov.br/bitstream/1/7807/1/7644-Texto%20do%20Artigo-32054-1-10-20231006.pdf>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 196, de 10 de Outubro de 1996. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html>

>. Acesso em: 03 de Setembro de 2023.

Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS. **“Good Pharmacovigilance Practices for the Americas”**. Washington, Estados Unidos. Documento Técnico N° 5, p. 85. 2011. Disponível em: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>.

Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS. **The importance of pharmacovigilance**. Washington, Estados Unidos. p.48. 2005. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>.

SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. Einstein, São Paulo-SP, v.8(1), p.102-106, junho de 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Novos medicamentos e indicações**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes>. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-2022>. Brasília-DF, 6 ° edição, p. 80. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Notificações de farmacovigilância**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>. 2021.

COELHO, R. C. C.; LAMY, M. Origin, evolution and challenges of the regulation of. **UNISANTA Law and Social Science**, Santos - SP, Vol. 11, N. 1. p. 36. 2022. Disponível em: <https://periodicos.unisanta.br/index.php/lss/article/view/3031/2332>.

TORRES, P. J.; CASTRO, M. Pesquisa clínica Aplicada - James Lind. **Revista Médica Clínica Las Condes**. Santiago, Chile. vol. 30, nº 1, p. 06 - 100. Fevereiro de 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/revista-medica-clinica-las-condes/vol/30/issue/1>.

ROZENFELD, S. Clinical trials and the pharmaceutical industry, **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro- RJ, p. 29(12) dez, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/Q5DdJCpj8nx3qzpzL5Y3GtS/?format=pdf&lang=pt>.

PEIG, D.; FUJIOKA, W.; CARDOSO, F.; REBELO, F. A Importância Da Pesquisa Clínica Para O Brasil. **Interfarma**. São Paulo -SP, p 05-52, Dezembro de 2021. Disponível em: https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2021/12/Interfarma_Estudo-Pesquisa-clinica-2021-1.pdf.

NEUFELD, P. M. Personalities of Health History XII: Edward Jenner and the origin of the vaccines. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**. Rio de Janeiro-RJ, p. 01-08, vol. 53, Agosto, 2021: Disponível em: https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2022/03/RBAC-vol-53-3-2021_editorial.pdf.

NEUFELD, P. M. Personalities of Health History XI: Joseph Lister. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**. Rio de Janeiro-RJ, p. 01-08, vol. 53, Agosto, 2021. Disponível em: https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2021/08/RBAC-vol-53-1-2021_editorial.pdf.

KORNIS, M. E. G.; BRAGA, H. M.; BAUMGRATZ, A. P. Transformações recentes da indústria farmacêutica: um exame da experiência mundial e brasileira no século XXI. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro - RJ, 24, 885-908, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/Zbvkh3TfKzqZbzb8PDS3Bkx/?format=pdf&lang=pt>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional De Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução - Rdc Nº 753, De 28 De Setembro De 2022. **Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano**. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-753-de-28-de-setembro-de-2022-433925794>.

WOOD, F. S.; PODRASKY, J.; MCMONAGLE, A. M.; RAVEENDRAN, J.; BYSSHE, T.; HOGENMILLER, A.; BERMAN, F. A. Influence of pharmaceutical marketing on Medicare prescriptions in the District of Columbia. **PLoS ONE**. São Francisco,

Califórnia. Outubro de 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656307/pdf/pone.0186060.pdf>.

MORO, A.; INVERNIZZI, N. The thalidomide tragedy: the struggle for victims' rights and improved pharmaceutical regulation. **História, Ciências, Saúde**. Manguinhos, Rio de Janeiro RJ, v.24, n.3, p.603- 622, jul.-set. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/d3GWCXL8dxLYMpQyRyKJfPd/?format=pdf&lang=pt>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 406, de 22 de Julho de 2020. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.** Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional De Vigilância Sanitária - ANVISA. **VigiMed: Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos no uso de medicamentos.** Julho de 2019. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/399600/VigiMed+-+Perguntas+e+resp+ostas/04c8d69a-0650-4edd-8a20-83bbe5dbba05>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional De Vigilância Sanitária - ANVISA. **Notificações em vigilância sanitária.** 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/medicamentos-e-vacinas>.

BRASIL. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP). **Farmacovigilância – A importância das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de desvio de qualidade de medicamentos pelo farmacêutico.** 13 de outubro de 2020. Disponível em: <https://www.crfsp.org.br/orienta%C3%A7%C3%A3o-farmac%C3%AAutica/641-fiscalizacao-parceira/farm%C3%A1cia/11493-fiscaliza%C3%A7%C3%A3o-orientativa55.html>.

EDREES, H.; SONG, W.; SYROWATKA, A.; SIMONA, A.; AMATO, G. M.; BATES, D. W. **Springer Nature Switzerland.** Intelligent Telehealth in Pharmacovigilance: A

Future Perspective. Boston, USA. p. 449–458. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35579810/>.

PINHEIRO, H. C. G.; PEPE, V. L. E. Adverse Drug-Reaction: Knowledge and Attitudes of Health Care Professional at a Sentinel Hospital in Ceará, Brazil. **Epidemiologia e serviço de saúde**. Fortaleza-CE. vol, 20 nº 1, p 57-64. 2011. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v20n1/v20n1a07.pdf>

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia (CFF), **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade**. Brasília- DF, 2017. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf.

MODESTO, A. C. F.; FERREIRA, M. A. X. T.; PROVIN, P. M.; LIMA, R. A. D. M. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**. Goiânia, GO, Brasil. vol. 40 (3) p.401 – 410. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbem/a/vDghsCcrxz53RSVkd8wSYpF/?lang=pt&format=pdf>.

SILVA, D. L.; COSTA, B. N. S.; BASTOS, B. C. E.; MELO, T. S.; Pharmaceutical intervention in the prevention of adverse events as a quality indicator of hospital assistance. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**. Vitória - ES, 22(3): 81-87, jul-set, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/21496/23350>.

ARGENTA, S. C.; ARGENTA, L. C.; GIACOMELLI, S. R.; CEZAROTTO, S. V. Medicinal Plants: Popular Culture Versus Science. **Vivências: Revista Eletrônica de Extensão**. Vol.7, N.12: p. 51-60, Maio de 2011. Disponível em: <https://www.ufpb.br/nepfhf/contents/documentos/artigos/fitoterapia/plantas-medicinais-cultural-popular-versus-ciencia.pdf>.

KIM, H.; PFEIFFER, C. M.; GRAY, M. P.; STOTTLEMEYER, B. A; BOYCE, R. D; KANE-GILL, S L. Assessing Adverse Drug Reactions Reported for New Respiratory Medications in the FDA Adverse Event Reporting System Database. **Respiratory care**. Estados Unidos. Vol.66 (11), p.1739-1745, Novembro de 2021. Disponível em:

https://rnp-primo.hosted.exlibrisgroup.com/primo-explore/fulldisplay?docid=TN_cdi_publicmedcentral_primary_oai_publicmedcentral_nih_gov_9993551&context=PC&vid=CAPES_V3&lang=pt_BR&search_scope=default_scope&adaptor=primo_central_multiple_fe&tab=default_tab&query=any,contains,adverse%20event%20to%20new%20drugs&offset=0

Leal, M. M.; Sanz, M. M.; Ferrando, J. R. C.; Martinez, F. A comparative analysis of the pharmacovigilance systems of Brazil, Spain, the European Union and the United States based on the information provided by their regulatory agency websites. **Daru Journal Of Pharmaceutical Sciences**. Reino Unido. Vol. 27 (1): p.379-387, Junho de 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-30778915>.

Cooper, D.; Platt, R. W.; van H. F.; Davies, M.; Yeomans, A.; Lane, S.; Shakir, S. The International Working Group on New Developments in Pharmacovigilance: Advancing Methods and Communication in Pharmacovigilance. **Clinical therapeutics**. Holanda. janeiro de 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-38233256>.

PEPE, E. V. L.; NOVAES, H. M. D. Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**. Brasil. vol 36 (7). Julho de 2020. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2020.v36n7/e00043019/>.

ADAM, L; VORA, B.; GIACOMINI, k. M.; ALTMAN, R.; RENS. S. A New Era in Pharmacovigilance: Toward Real-World Data and Digital Monitoring. **Clinical pharmacology and therapeutics**. Estados Unidos. vol. 109(5): p.1197-1202. Maio de 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492663/>.

BASILE, O. A.; IAHI, A.; TATONETTI, N.T. Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety. **Trends in pharmacological sciences**. Inglaterra. Vol. 40(9): p.624-635. Setembro de 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383376/>.

EDREES, H.; SONG, W.; SYROWATKA, A.; SIMONA, A.; AMATO, G. M.; BATES, W. D. Intelligent Telehealth in Pharmacovigilance: A Future Perspective. **Expert Opinion On Drug Safety**. Nova Zelândia. Vol. 45(5): p. 449-458. Maio de 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35579810/>.

AHMED, A.; AMAL, B.; SAFIA, A. Knowledge, attitudes and practices of pharmacists about pharmacovigilance, **Libya. Mediterranean health journal**. Mediterrâneo Oriental. Vol. 27(7): p. 693-697. 29 de Julho de 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34369584>.

FEDALTO, M. B.; TONIN, F. S.; BORBA, H. H. L.; FERREIRA, V. L.; CASSYANO, J.; FERNANDO, F. L.; PONTAROLO, R.; Pharmacovigilance: an evaluation on the practice of pharmacists acting in pharmacies and drugstores. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. Brasil. Vol. 58: p. 20380, 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1403692>.

LAN, T.; HUA, W.; XIN, L.; HANG, Y.; DAN, S.; YUEYAO, J.; QIAN, Y. The effect of clinical pharmacists' intervention in adverse drug reaction reporting: a retrospective analysis with a 9-year interrupted time series. **BMC Health Services Research**. Reino Unido. Vol. 22(1): p. 925, 19 de Julho de 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35854263>.