

BOLETIM DE **FARMACO VIGILÂNCIA**

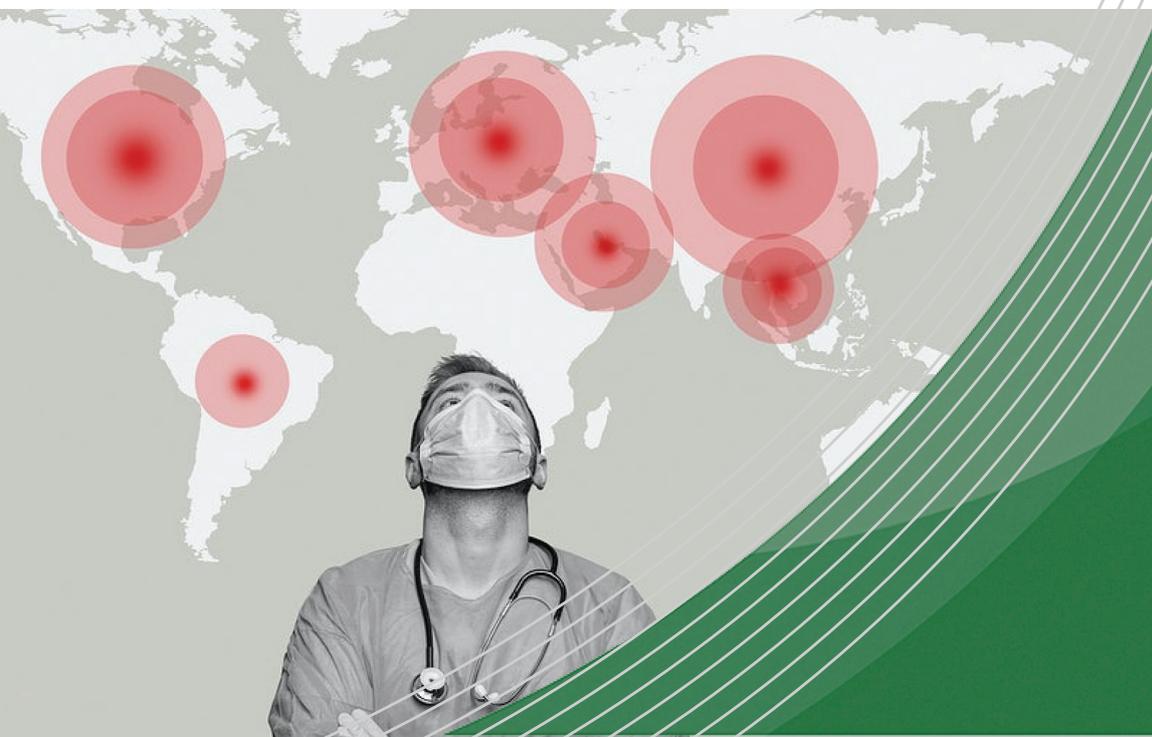
ALERTAS DE FARMACOVIGILÂNCIA A PARTIR DA DETECÇÃO DE SINAIS

APRESENTAÇÃO

O desenvolvimento de novos medicamentos pode levar mais de dez anos. Após serem testados em células e animais, os medicamentos são testados em seres humanos, durante a fase clínica. A fase clínica é dividida em Fase I, quando o medicamento é estudado em um pequeno grupo de indivíduos para testar sua segurança; Fase II, realizada em um número limitado de indivíduos para testar a eficácia e definir a dose eficaz do medicamento; e Fase III, realizada em grandes e variados grupos de indivíduos para avaliar a segurança e a eficácia comparativa do medicamento¹.

Com a comprovação da segurança e eficácia do medicamento em estudos de Fase III, ele já pode ser registrado e, em seguida, comercializado. A partir do início de sua comercialização, o medicamento entra na Fase IV, quando milhares de indivíduos com características diferentes utilizam o medicamento por maior período de tempo; nesse momento, novas reações adversas podem aparecer. É na fase IV, pós-comercialização, que a Farmacovigilância tem a sua maior atuação, monitorando o uso dos medicamentos, de forma a garantir seu uso seguro, efetivo e racional pela população^{2,3}.

13



A detecção precoce de sinais de segurança, a partir dos dados disponibilizados durante a comercialização dos medicamentos, é um dos maiores desafios para a farmacovigilância. Para a detecção de sinais, a farmacovigilância se fundamenta predominantemente nas notificações espontâneas recebidas de eventos adversos a medicamentos³.

Para cumprir essa função, é necessário um sistema de notificações de eventos adversos bem estruturado e uma análise cuidadosa das notificações para a identificação de potenciais sinais de segurança que possivelmente estejam associados ao uso dos medicamentos comercializados⁴.

Métodos de farmacovigilância

A farmacovigilância compreende as atividades referentes à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos eventos adversos, ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos, e é um componente essencial dos sistemas de saúde, contribuindo na avaliação e no monitoramento da segurança do uso de medicamentos na prática clínica⁵.

Farmacovigilância passiva

A notificação espontânea ou voluntária é o método de vigilância passiva mais difundido e custo-efetivo, resultante da motivação dos indivíduos em relatar a ocorrência de um evento adverso a um centro local ou nacional de farmacovigilância⁵.

A notificação espontânea pode ser definida como uma comunicação não solicitada, nem derivada de algum estudo ou programa de acompanhamento de pacientes, realizada por um profissional de saúde ou por um consumidor, para uma empresa farmacêutica, autoridade regulatória ou outra organização, descrevendo um ou mais eventos adversos que ocorreram em um paciente após a utilização de um ou mais medicamentos⁷.

Dentre todas as fontes de dados de monitoramento da segurança de medicamentos, os sistemas de notificação voluntária geram o maior volume de informações, com baixo custo de manutenção, e permitem a identificação precoce de sinais de segurança relacionados aos medicamentos. Por isso, constituem a base dos sistemas nacionais de farmacovigilância^{4,6}.

Farmacovigilância ativa

A farmacovigilância ativa é um processo contínuo e pré-organizado que busca determinar precisamente o número de suspeitas de RAM. Nesse método, os indivíduos em uso de um medicamento são monitorados com o objetivo de identificar, confirmar, caracterizar e quantificar os possíveis riscos e problemas relacionados a ele^{5,6}.

Os métodos de vigilância ativa têm se destacado pela sua capacidade de detecção de maior número de eventos, complementando as notificações obtidas de forma voluntária e reduzindo

do, dessa forma, a subnotificação de eventos adversos relacionados a medicamentos. As atividades de farmacovigilância ativa incluem a elaboração e desenvolvimento de estudos de utilização e segurança pós-registro que permitem uma abordagem mais formal à prevenção de riscos, especialmente em relação às populações especiais e medicamentos novos⁵.

Sistema Nacional de Notificação de Eventos Adversos

No Brasil, o sistema nacional vigente para notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas é o *VigiMed*, adotado no final de 2018 pela Anvisa, como resultado de sua parceria com o UMC (*Uppsala Monitoring Centre*). O UMC é responsável pelos aspectos técnicos e operacionais do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM) da Organização Mundial da Saúde (OMS) e auxilia o desenvolvimento de sistemas de farmacovigilância nos países-membros do programa, além de facilitar a colaboração entre eles⁹⁻¹¹.

O Brasil é membro do PIMM desde 2001, sendo representado pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa. Os países-membros do PIMM colaboram internacionalmente no monitoramento e identificação dos danos causados por medicamentos, na redução do risco para os pacientes e no estabelecimento de padrões e sistemas mundiais de farmacovigilância^{10,12,13}.

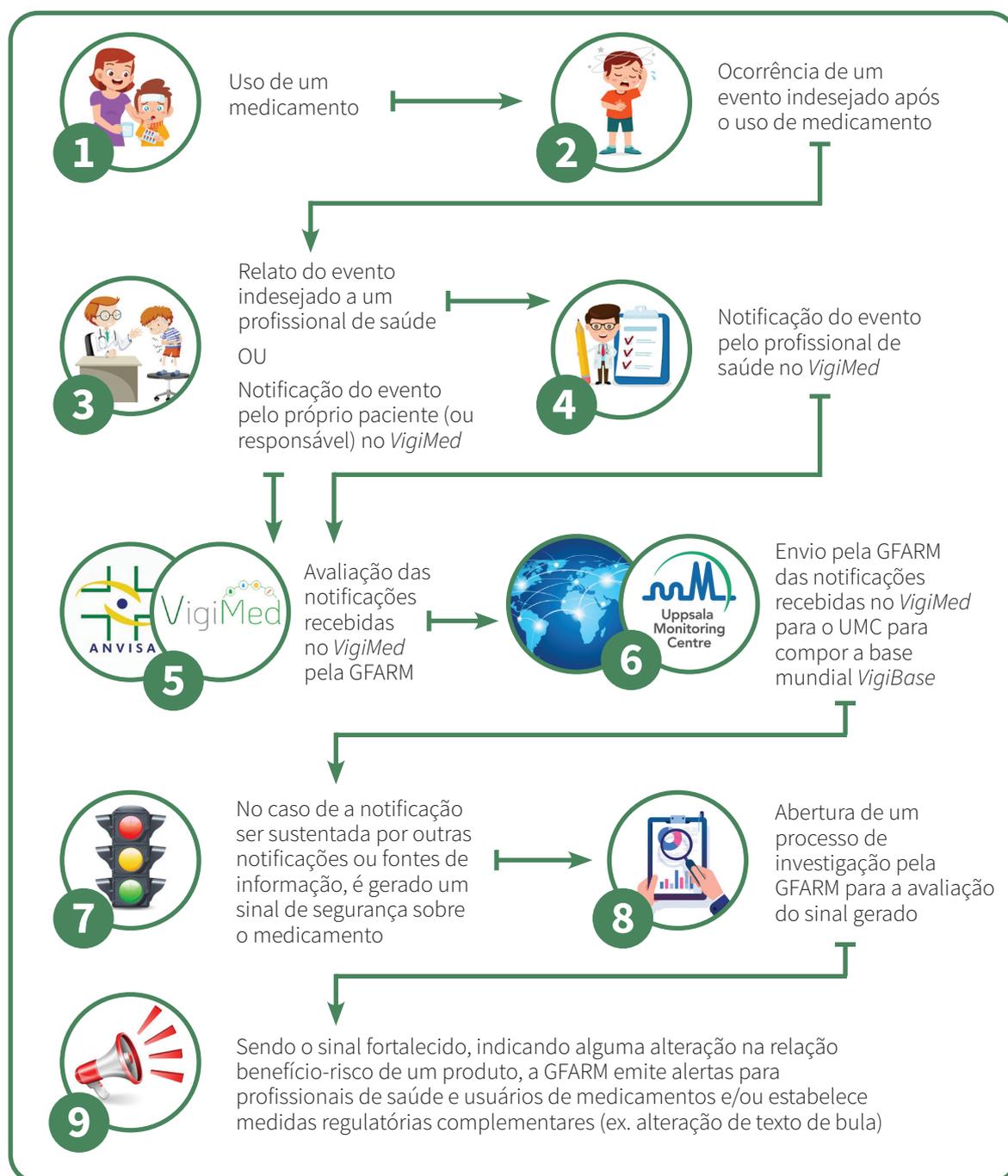
O *VigiMed* é a denominação brasileira do sistema de gerenciamento dos relatos de casos individuais de segurança (notificações de eventos adversos) baseado na web, originalmente denominado *VigiFlow* e disponibilizado pelo UMC para os centros nacionais de farmacovigilância que fazem parte do PIMM. O *VigiMed* permite a coleta, o processamento e o compartilhamento das notificações, em formato e padrão de transmissão de informações harmonizado internacionalmente, qualificando as informações brasileiras para uso no banco de dados da OMS e permitindo a avaliação das notificações e emissão de recomendações em escala global¹⁴⁻¹⁶.

O *VigiMed* conta com três versões destinadas a públicos diferentes. A primeira versão, utilizada por meio do módulo conhecido internacionalmente como eReporting, foi disponibilizado no portal eletrônico da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>) em dezembro de 2018 e é destinado aos cidadãos e profissionais de saúde não vinculados a nenhuma instituição (profissionais liberais). O acesso nesse módulo é fácil e rápido, sem necessidade de cadastro. Após a disponibilização deste módulo para o público, o número de notificações feitas por cidadãos nos meses de janeiro a abril de 2019 mais que dobrou em relação ao mesmo período do ano anterior^{14,16,17}.

A segunda versão do *VigiMed* é destinada aos serviços de saúde, assim como aos órgãos regionais de vigilância sanitária. O cadastro é fácil e rápido, a partir da solicitação via e-mail (vigimed@anvisa.gov.br), e o módulo se encontra em fase final de implementação. A terceira versão é dedicada aos detentores de registro de medicamentos e sua previsão de implementação é até o final de 2020^{14,17,18}.

Avaliação das notificações pela Anvisa

O processo da notificação de eventos adversos, seguido pela análise das notificações pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM), envolve diversos atores e etapas, conforme pode ser verificado no infográfico abaixo.



A GFARM analisa e processa diariamente as notificações recebidas no *VigiMed* e as envia periodicamente ao UMC¹⁴.

Os dados enviados ao UMC pelo Brasil e diversos países membros do PIMM ajudam a compor a base de dados mundial denominada *VigiBase*, permitindo que sinais iniciais, relacionados a problemas antes desconhecidos sobre a segurança de medicamentos, sejam fortalecidos^{9,19}.

Em sua rotina de trabalho, a GFARM utiliza o *VigiLyze*, ferramenta de busca e análise de eventos adversos associados a medicamentos na base de dados mundial do UMC (*VigiBase*), de uso restrito aos centros nacionais de farmacovigilância dos países membros do PIMM. Através do *VigiLyze* é possível ter uma visão global ou nacional das notificações de eventos adversos, ajudando na identificação de sinais de segurança de medicamentos¹⁴.

A detecção de sinais de segurança de medicamentos

O sinal é um conjunto de dados que sugerem a existência de uma possível relação causal entre um medicamento e um evento adverso, ou seja, é uma hipótese de existência de risco associado à utilização de um medicamento, que deve ser sustentada por dados e argumentos, a favor ou contra, derivados de uma ou várias fontes^{14,20,21}.

A identificação de sinal não confirma a existência do risco de uso de um medicamento, apenas indica a necessidade de investigação daquele medicamento e dos eventos que ele causa. Os sinais devem ser acompanhados e avaliados quanto à sua credibilidade científica e clínica e à sua relevância regulatória^{14,20,22}.

Para a maior parte dos medicamentos que são retirados do mercado devido a questões de segurança, a identificação de sinal é feita principalmente nos sistemas de notificação espontânea. Outras fontes de detecção de sinais são os dados gerados pela farmacovigilância ativa, como os estudos de coorte e caso-controle, e a literatura científica^{3,14,20,23}.

A detecção de sinais pode ser feita por métodos quantitativos ou qualitativos, e a força do sinal depende da qualidade da informação e da gravidade do evento^{3,14,20,23,24}.

Os sinais gerados por métodos qualitativos podem ser identificados a partir dos tipos de eventos notificados, mesmo que o número de notificações seja pequeno e sem significância estatística, levando em conta as seguintes características do evento^{14,22}:

- Novo, desconhecido, pouco frequente, ou que surgiu após o uso de um medicamento novo (visto que a probabilidade de se observar novos riscos é maior com medicamentos novos)^{22,23};
- Não esperado com o uso de um medicamento²²;
- Esperado, mas não relatado em bula²²;
- Objetivo (definitivo, sem subjetividade para sua definição)²²;
- Específico, cujas características não sejam facilmente confundidas com eventos triviais²²;

- Tipicamente caracterizado como uma RAM ou como um evento relacionado a uma classe farmacológica de medicamentos^{22,23};
- Clinicamente plausível de ocorrência com o uso do medicamento, com relatos de desaparecimento do evento após a retirada do medicamento ou de reaparecimento do evento com o retorno do uso do medicamento^{3,23};
- Relevante clínica e regulatoriamente, ou seja, evento grave que provoca hospitalização ou prolonga o tempo de hospitalização já existente, causa danos importantes, defeitos ou anomalias congênitas, ameaça a vida, ou é fatal^{22,23};
- Embasado por informações completas e de qualidade^{22,23}

Já nos métodos quantitativos, os sinais são identificados em grandes bases de dados, como o VigiBase, por meio da ferramenta de pesquisa e análise chamada VigiLyze, que identifica a desproporcionalidade entre o número observado e o número esperado de notificações envolvendo a mesma combinação de um medicamento e um evento adverso. Após a identificação dos casos de desproporcionalidade, estes devem ser avaliados qualitativamente quanto à sua relevância e probabilidade de ser um sinal²².



Investigação dos sinais de segurança

A avaliação do sinal de segurança faz parte da rotina da farmacovigilância e é um dos seus principais desafios. O resultado dessa avaliação pode permitir uma conclusão definitiva ou provável de que o medicamento foi o responsável pelo evento notificado, ou já descartar essa hipótese; ou pode indicar uma possibilidade de risco associado a um medicamento, embora seja necessário aguardar para que o acúmulo de maior número de dados confirme ou não esse risco; ou ainda pode indicar que as evidências existentes até o momento são insuficientes para permitir uma avaliação^{20,25}.

Pode levar anos até que uma reação adversa seja completamente entendida, dependendo de sua complexidade em relação aos sintomas, frequência, mecanismos e fatores de risco e, por isso, o estabelecimento de uma relação causal com o uso de um determinado medicamento pode ser demorado^{14,22}.

A GFARM possui um procedimento operacional padrão específico para a detecção de sinais de segurança de um medicamento. Após a identificação de um sinal, é aberto um processo de investigação, devidamente formalizado administrativamente, no qual são pesquisadas evidências adicionais para fortalecimento do sinal. Pode ser realizada, quando conveniente, uma Consulta Restrita aos Hospitais Sentinela para verificação da ocorrência daquele mesmo sinal em alguma das unidades da Rede Sentinela. São também realizados levantamentos bibliográficos em plataformas de pesquisa; consultas aos sítios eletrônicos de agências regulatórias internacionais; e consulta ao VigiLyze. Os detentores de registro de medicamento podem ser contatados para a apresentação de documentos adicionais, como o Relatório Periódico de Farmacovigilância, ou para realização de inspeção em suas instalações¹⁴.

Caso haja evidências suficientes para o fortalecimento e possível confirmação do sinal, isto é, que o evento adverso relatado tem alguma relação com o uso do medicamento, algumas medidas podem ser tomadas, dependendo do caso:

- Publicação de alerta para comunicação de novas informações relacionadas à segurança dos medicamentos;
- Publicação de carta aos profissionais de saúde pela empresa detentora do registro do medicamento;
- Alteração de bula;
- Adoção de medidas cautelares (ex.: suspensão de fabricação ou de comercialização; restrição de uso; interdição de lotes); e
- Cancelamento do registro sanitário^{14,26,27}.

Caso as investigações sejam inconclusivas, nenhuma ação é tomada em relação ao medicamento suspeito de ter provocado o evento adverso, mas a Anvisa se mantém alerta no monitoramento desse medicamento, caso surjam futuras notificações que possam fortalecer a hipótese de risco relacionado ao seu uso¹⁴.

Alertas de farmacovigilância

Os alertas são publicados no sítio eletrônico da farmacovigilância da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia>) para comunicação de novas informações associadas à segurança dos medicamentos comercializados no Brasil, que podem estar relacionadas à ocorrência de eventos adversos, erros de medicação, identificação de necessidade de precaução de uso ou condição especial de uso.

Alguns exemplos de alertas emitidos pela GFARM no ano de 2020 podem ser observados no quadro abaixo, juntamente com outras medidas tomadas pela Anvisa após a verificação ou suspeita do risco relacionado ao medicamento.

Alertas publicados pela Anvisa em 2020

Medicamento	Evento	Ação da Anvisa
<p>Alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, vinorelbina, vinflunina)</p> <p>Publicado em fevereiro</p>	<p>Risco de óbito decorrente da administração de soluções injetáveis de alcaloides da vinca por via intratecal</p>	<p>GFARM recomendou aos profissionais atenção para o uso exclusivo da via endovenosa para a administração dos referidos medicamentos.</p> <p>Há relatos de reações neurológicas graves, que podem ser fatais, com o uso dos alcaloides da vinca por via intratecal</p>
<p>Ondansetrona</p> <p>Publicado em abril</p>	<p>Risco de malformação congênita (defeitos de fechamento orofaciais identificados em filhos de mulheres expostas durante o primeiro trimestre de gravidez ao tratamento com a ondansetrona)</p>	<p>Inclusão de novas informações na bula dos medicamentos contendo este princípio ativo sobre o risco de uso durante o primeiro trimestre da gravidez e sobre a precaução de uso de medidas contraceptivas eficazes em mulheres em idade fértil durante o tratamento com o medicamento</p> <p>As alterações se basearam na avaliação das informações de segurança atuais do medicamento pela GFARM, com o auxílio da Câmara Técnica de Farmacovigilância, e nas determinações de outras agências regulatórias</p>
<p>Riscard® (ranolazina)</p> <p>Publicado em abril</p>	<p>Ocorrência de novas RAMs, incluindo alterações cardíacas, oculares, gastrintestinais, hepáticas, no sistema nervoso e outras.</p>	<p>Inclusão de novas reações adversas na bula do medicamento</p>
<p>Belviq® (lorcasserina)</p> <p>Publicado em abril</p>	<p>Risco potencial de ocorrência de neoplasias</p>	<p>Anvisa recomendou a suspensão da prescrição de lorcasserina pelos médicos, devido ao aumento na ocorrência de câncer apontado em estudo clínico pós-registro. A comercialização do produto foi suspensa pela empresa responsável pelo registro no Brasil em 14 de fevereiro de 2020</p>
<p>Vancocina® CP (cloridrato de vancomicina)</p> <p>Publicado em junho</p>	<p>Ocorrência de RAM: Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)</p>	<p>Inclusão da RAM na bula do medicamento, após notificação espontânea recebida pela GFARM e verificação de que a reação adversa já constava em bases de dados internacionais</p>
<p>Lipiodol® UF (ésteres etílicos dos ácidos graxos do óleo de papoula iodado)</p> <p>Publicado em junho</p>	<p>Ocorrência de novas RAMs, como distúrbios do sistema imunológico, do sistema nervoso, endócrinos, oculares, hepatobiliares, respiratórios e outros</p>	<p>Inclusão das novas RAMs e de nova Advertência na bula do medicamento. As alterações se basearam em notificação espontânea recebida pela GFARM e verificação de que informações importantes (reações adversas e advertência) já constavam em bases de dados internacionais</p>

Fonte: sítio eletrônico da Anvisa.

Para maiores informações consulte: <http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia>²⁸

Considerações finais

Os sistemas de notificação espontânea constituem a principal fonte utilizada pela farmacovigilância para a detecção de sinais de segurança relacionados aos medicamentos. Além de sistemas de notificação bem estruturados, a identificação dos sinais depende do trabalho criterioso e contínuo de profissionais capacitados na área de farmacovigilância.

A Anvisa possui uma área exclusivamente dedicada às atividades de farmacovigilância, a GFARM, com técnicos capacitados que analisam continuamente as notificações recebidas no *VigiMed*, os sinais gerados na *VigiBase*, os documentos de segurança peticionados pelos detentores de registro de medicamento, assim como os alertas e recomendações de agências internacionais.

A partir das notificações de eventos adversos, a GFARM detecta sinais de segurança, os avalia e, em caso de identificação de risco ou possibilidade de risco de uso de um medicamento, emite alertas de farmacovigilância, além de tomar outras medidas sanitárias, como alteração de bulas, emissão de recomendações de uso aos profissionais de saúde ou suspensão de sua prescrição, visando a segurança do uso de medicamentos no Brasil.

A Anvisa representa o Brasil no Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS e vem cada dia mais melhorando seus processos e os adequando aos padrões internacionais. Um exemplo disso foi a adoção do *VigiMed* como sistema de notificação voluntária, que facilitou tanto as notificações de eventos por profissionais de saúde e cidadãos, quanto a análise dos dados brasileiros e o seu envio para o UMC (*Uppsala Monitoring Centre*) para compor a base de dados mundial da OMS (*VigiBase*). Além disso, em 29 de julho de 2020, foram publicadas no Diário Oficial da União as novas Resolução (RDC nº 406/2020) e Instrução Normativa (IN nº 63/2020) de Farmacovigilância, que estabeleceram uma lógica atualizada quanto ao risco para a apresentação de Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco e incorporaram o padrão do Guia E2B do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) nas notificações de eventos adversos a medicamentos.

Referências

1. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Fases de desenvolvimento de um novo medicamento [Internet]. Internet. 2018 [cited 2020 Aug 12]. Available from: <https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento>
2. Spina E, Trifiro G, Caputi AP. Pharmacovigilance in Psychiatry: an Introduction. In: Spina E, Trifiro G, editors. *Pharmacovigilance in Psychiatry*. Springer; 2015. p. 3–9.
3. Kumar A, Khan H. Signal Detection and their Assessment in Pharmacovigilance. *Open Pharm Sci J*. 2015;2:66–73.
4. Brasil. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância, Sanitária. Alertas terapêuticos em farmacovigilância: estratégia

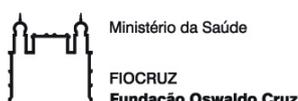
- gia sanitária para promoção do uso racional de medicamentos. *Bol Epidemiológico Paul*. 2016;13(153-154):49-51.
5. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. OPAS. Rede PAHRF Documento Técnico No 5., editor. Washington, D.C; 2011.
 6. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Farmacovigilância. ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR). De acordo com a RDC no 4 (DOU 11/02/09) e com a IN no 14 (DOU 28/10/09) [Internet]. Internet. 2009 [cited 2019 Nov 5]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guia+de+Boas+Práticas+de+Inspeção+em+Farmacovigilância+para+Detentores+de+Registro+de+Medicamentos/bd20b76c-3e4f-469a-ab54-d7f381d6090f>
 7. Schurer M. Spontaneous Reporting. *Global Pharmacovigilance. The Global Health Network*. 2019.
 8. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting - E2D [Internet]. 2003. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf
 9. Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998 Jul;19(1):1-10.
 10. Uppsala Monitoring Centre - UMC. WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. Internet. 2020 [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>
 11. Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998;19(1):1-10.
 12. Uppsala Monitoring Centre - UMC. 35o Encontro Anual do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS [Internet]. Internet. 2020 [cited 2020 Jul 15]. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3064:35o-encontro-anual-do-programa-internacional-de-monitoramento-de-medicamentos-da-oms&Itemid=838
 13. Mendes MCP, Pinheiro RO, Avelar KES, Teixeira JL, Silva GMS da. História da Farmacovigilância no Brasil. *Pharmacovigilance history in Brazil. Rev Bras Farm* [Internet]. 2008; Available from: http://www.rbfarma.org.br/files/148_pag_246a251_historia_farmacovigilancia.pdf
 14. Vogler M. Por que notificar eventos adversos a medicamentos? *Boletim Farmacoterapêutica* [Internet]. 2019;23(3):5-10. Available from: <http://www.revistas.cff.org.br/?journal=boletimfarmacoterapeutica&page=article&op=view&path%5B%5D=2627&path%5B%5D=1671>
 15. Uppsala Monitoring Centre - UMC. VigiFlow [Internet]. Internet. 2020 [cited 2020 Jun 16]. Available from: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/about-vigiflow/>
 16. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vigimed: notificações de cidadãos aumentam 212% [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 28]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/notificacoes-encaminhadas-por-cidadaos-crescem-212-/219201?p_p_auth=0NaBwM5q&inheritRedirect=false
 17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VigiMed - Saiba mais [Internet]. Internet. 2020 [cited 2020 Jun 28]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed/saiba-mais>
 18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância Avanços e Desafios para a Vigilância Pós-Comercialização. Apresentação de Marcelo Vogler de Moraes da Gerência de Farmacovigilância - GFARM no 17º [Internet]. 2019. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/5602287/MARCELO+VOGLER+-FARMACOVIGILANCIA.pdf/aca5de17-264c-4617-8976-bc4a9b87522d>
 19. Uppsala Monitoring Centre - UMC. Vigibase. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. [Internet]. Internet. 2020 [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
 20. Uppsala Monitoring Centre - UMC. What is a signal? [Internet]. Internet. 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal>

21. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, Koning FHP de, Gribnau FW. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997;16(6):355–65.
22. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG, Edwards IR. Signal Selection and Follow-Up in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2002;25(6):459–65.
23. Insani WN, Pacurariu AC, Mantel-Teeuwisse AK, Gross-Martirosyan L. Characteristics of drugs safety signals that predict safety related product information update. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27:789–796.
24. Thomas D, Klika C. Pharmacovigilance Systems. In: *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research Clinical Pharmacy, Drug Information, Pharmacovigilance, Pharmacoeconomics and Clinical Research.* Copyright © 2019 Elsevier Inc. All rights Reserved.; 2019. p. 215–25.
25. European Medicines Agency - EMA. Signal management. Human regulatory. Post-authorization [Internet]. Internet. 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
26. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sobre o Notivisa [Internet]. Internet. [cited 2020 Jun 28]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa/sobre>
27. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Observações do Fluxo de Trabalho para o Sistema Nacional de Farmacovigilância - NOTIVISA (Versão 10/10/2008) [Internet]. 2008. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2893724/Observações+do+Fluxo+de+Trabalho+para+o+Sistema+Nacional+de+Farmacovigilância/6872b98d-2aea-46ef-9bdc-be10a-0bef571>
28. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. Alertas. Internet. 2020.

NOTIFIQUE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E VACINAS NO <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>



VigiMed



Expediente

ELABORADORES

- Flávia Cristina Ribeiro Salomon

NÚCLEO EDITORIAL

Anvisa

- Ana Cleire Ferreira de Oliveira Gomes de Araújo
- Bianca Kollross
- Fernanda Simioni Gasparotto
- Fernanda Maciel Rebelo
- Marcelo Vogler de Moraes

Fiocruz

- Flávia Cristina Ribeiro Salomon
- Flávia Tavares Silva Elias
- Margarete Martins de Oliveira

REVISÃO

- Flávia Tavares Silva Elias
- Marcelo Vogler de Moraes

FINANCIAMENTO

Projeto “Ações para Apoio à Governança Regulatória de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária” entre Anvisa e Fiocruz Brasília