

**Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância
(versão 12/03/2008)**

I. Introdução:

Com a função de proteger, promover e defender a saúde, a vigilância sanitária desenvolve um conjunto de ações complexas e intercomplementares de profundo significado para a segurança sanitária de produtos e serviços. As ações de saúde são essencialmente preventivas, exercidas predominantemente sobre riscos reais e potenciais relacionados a produtos, processos e condições sanitárias, visando prevenir, minimizar ou eliminar ampla variedade de riscos à saúde. Sua natureza regulatória a mantém necessariamente nas competências exclusivas do Estado, pois a este cabe a garantia dos interesses sanitários da coletividade.

A regulação sanitária é regida por legislação, cujo cumprimento deve ser garantido pelo poder de autoridade do Estado, o qual, por meio de seu aparato, também deve assegurar o respeito aos direitos de todos os cidadãos e dos agentes do seguimento produtivo.

Para o desempenho desse papel social, as ações de vigilância articulam-se com a organização do poder, submetendo-se aos princípios jurídicos que regem a Administração Pública, seja no que se refere à legalidade dos atos, seja no que tange à supremacia do interesse público sobre o particular.

A atuação em defesa dos interesses públicos e em instâncias de participação e controle social do Sistema Único de Saúde demanda uma interação com as três esferas de gestão, entidades do seguimento produtivo, profissionais de saúde, comunidade científica e consumidores, visando a promoção efetiva de um gerenciamento de risco dos produtos sob vigilância sanitária.

I.A) Gerenciamento do Risco em Vigilância Sanitária:

As intervenções da vigilância sanitária são norteadas pela noção de risco, seja este um risco potencial ou dano real oriundos dos processos de produção e consumo, razão pela qual este componente do sistema de saúde adquire uma feição mediadora entre os interesses da saúde e os interesses econômicos.

O “enfoque de risco” está presente na definição de vigilância sanitária incorporada pela Lei Orgânica da Saúde (Lei nº 8080/90, Art. 6º, § 1º):

(...) um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção, da circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde.

No campo da saúde, o risco corresponde à probabilidade de ocorrência de um evento nocivo em um determinado período de observação. O risco pode ser referenciado como fenômeno coletivo, ou seja, remetendo a uma população.

Na saúde pública, a aplicação do conceito de risco é usada para a identificação de grupos populacionais que diferem entre si em relação à probabilidade de desenvolver eventos relativos à saúde. O conceito é aplicado para planificação e gestão, identificando-se os grupos de maior exposição a risco à saúde, seja em processo de produção de mercadorias, seja pelo consumo de medicamentos em condições inadequadas de uso, seja, ainda, por exposição a riscos em meios de circulação de pessoas e mercadorias.

Na área de vigilância sanitária, que lida com permanente incorporação tecnológica e saberes de diversas áreas do conhecimento, as várias faces do conceito de risco se alargam e se articulam, seja com noções e conceitos inerentes à esfera da proteção da saúde – tais como finalidade, eficácia, efetividade, nocividade, qualidade, segurança – seja com princípios que resguardam a ética sanitária – princípio bioético do benefício – e a responsabilidade pública. Além disso, quando o conhecimento científico é insuficiente para identificar e estimar os riscos é possível se apropriar do princípio da precaução.

O Gerenciamento de Risco em Farmacovigilância é o processo de lidar com incertezas no ambiente do uso de medicamentos no período pós-registro (Vigi-Pós), visando aumentar os benefícios e reduzir os riscos de produtos e processos.

I.B) Farmacovigilância:

Um dos principais focos da farmacovigilância, seja qual for a esfera de atuação, é identificar precocemente sinais de risco à saúde pública, sugeridos por eventos adversos. O êxito dessa tarefa será mais provável se forem comparados os dados nacionais com a potencialidade de cada Estado ou região. Além disso, um sinal de segurança pode ser confirmado, fortalecido, minimizado ou descartado pela combinação de dados e experiências sobre o uso dos medicamentos em nível nacional, podendo ainda ser melhor qualificado, se possível, com as experiências relatadas em vários países.

Os principais eventos adversos, no âmbito da farmacovigilância, são as reações adversas, os erros de medicação, a inefetividade terapêutica, os desvios de qualidade que afetam a saúde dos usuários, as intoxicações, o abuso, as interações medicamentosas e os problemas decorrentes do uso não aprovado para uma dada indicação terapêutica. Estes eventos são periodicamente monitorados para a identificação de sinais de segurança.

A Organização Mundial da Saúde define *Farmacovigilância* como a “ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado a medicamentos” (OMS, 2002).

I.C) Objetivos:

Este documento é uma diretriz para o Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Vigi-pós) no Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância, tendo como objetivo harmonizar os conceitos e processos de trabalho.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância é um subsistema do Vigi-pós, que por sua vez é um subsistema do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

Para a realização das atividades de farmacovigilância, será utilizado o Notivisa (Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária). Esta é uma ferramenta informatizada na plataforma *web*, que permite receber as notificações de eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas com os produtos sob vigilância sanitária.

As atividades de farmacovigilância serão desenvolvidas pelas três esferas de gestão, conforme pautação.

II. Orientações Gerais para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS):

- As atividades de competência do SNVS serão desenvolvidas entre as três esferas de gestão, conforme normatização em vigor e estabelecida, mas sempre em processo colaborativo.
- Cada uma das atividades do gerenciamento do risco pode estar ocorrendo concomitantemente, considerando que a farmacovigilância apresenta processos dinâmicos.
- Foram descritas, nesse documento, diversas atividades que serão desenvolvidas de acordo com as necessidades detectadas na dependência de cada situação em análise.
- Outras atividades poderão ser desenvolvidas, na dependência da especificidade de cada caso.
- Deve-se preservar a confidencialidade das informações referentes à notificação.
- É importante manter o Sistema de Informação – NOTIVISA – constantemente atualizado quanto às atividades realizadas.

III. Definições:

- **Agrupamento (*Cluster*):** Designa a constatação de proporção mais elevada de um acontecimento, sem que haja prejuízo caso exista uma explicação para o mesmo. Tal constatação pode ocorrer tanto em uma região determinada (agregado espacial), quanto ao longo de um período determinado (agregado temporal) ou em uma região determinada em um dado período (agregado espaço-temporal). Pode ser mais aplicável para as suspeitas de desvio da qualidade. (Modificado de: Bernard Bégaud & Luis H. Martín Arias. *Diccionario de Farmacoepidemiología*. Espanha: Masson, 1997).
- **Análise das notificações de evento adverso:** É o processo de interpretação de uma notificação, que deve combinar diversos conhecimentos para que a informação notificada seja apropriadamente documentada, analisada e compreendida. Tal interpretação deve ser colocada em uma perspectiva adequada, para que, a qualquer momento, possa ser estabelecido o perfil benefício-risco para um produto. Existem alguns elementos que deverão ser considerados: qualidade da notificação, verificação, codificação e classificação do tipo do problema, relevância, identificação de notificações duplicadas, avaliação de causalidade, validação, gravidade, previsibilidade, necessidade de acompanhamento (*follow-up*), detecção de sinal e indicativo para o gerenciamento do risco (GFARM). (Fontes consultadas: CIOMS V, 2001 e Monitorização da Segurança de Medicamentos, de autoria da OMS, 2005 [pág. 14]).
- **Avaliação da Causalidade:** Compreende a avaliação da probabilidade de que um evento adverso seja conseqüência do uso do medicamento, quando se refere a um caso individual. As categorias de causalidade definidas pela OMS (2005) são apresentadas a seguir:
 - **Definida:** Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do

medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta à suspensão do uso do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve estar definido farmacológica ou fenomenologicamente, usando-se um procedimento de reintrodução satisfatória, se possível.

- **Provável:** Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável a suspensão do uso do medicamento. Informações sobre a reintrodução não são necessárias para completar esta definição.
- **Possível:** Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento podem estar ausentes ou obscuras.
- **Improvável:** Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, em que a associação temporal com a administração do medicamento torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis.
- **Condicional/Não classificada:** Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo um evento adverso, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.
- **Não acessível/Não classificável:** Trata-se de notificação que sugere um evento adverso—que não pode ser avaliado, porque as informações são insuficientes ou contraditórias e não podem ser completadas ou verificadas.
- **Consulta Restrita:** É uma comunicação geralmente feita a partir da Vigilância Sanitária em sua área de abrangência para promover a busca de um evento adverso, retroalimentando o sistema e visando a geração ou fortalecimento de uma hipótese (sinal), quando necessário. Possui natureza restrita para evitar alarmes e crises precipitadas.
- **Crise:** É um evento não planejado que desencadeia uma ameaça real, observada ou possível à segurança ou saúde de pessoas relacionadas a uma dada organização ou serviço, podendo atingir sua reputação ou credibilidade. Uma crise tem o potencial de exercer impacto significativo nas operações da organização ou impor comprometimento legal, econômico, ambiental ou relativo à reputação de forma bastante significativa (Fonte: OMS. Expecting the Worst - Crisis Management. 2000).
- **Desvio da Qualidade de Medicamentos (DQ):** É o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo (RDC 210/03).
- **Erro de Medicação:** É qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Este evento pode

estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitorização e uso. (Tradução livre de *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*. Acessado pelo site <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html> em 13 de agosto de 2007.).

- **Evento adverso/Experiência adversa:** Qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento (OMS, 2002)
- **Evento Adverso Grave/Reação Adversa Grave (OMS/ICH-E2D):** Para fins de farmacovigilância, são consideradas graves as situações apresentadas a seguir.
 - **Óbito.**
 - **Ameaça à vida:** Há risco de morte no momento do evento.
 - **Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente:** Há necessidade de atendimento hospitalar ou prolongamento da internação. Refere-se a eventos ou reações em decorrência do uso de medicamentos que devem ser tratados em ambiente hospitalar. Estes podem ser a causa da ida do paciente ao hospital ou podem ocorrer durante o período de observação ou internação, prolongando a permanência do paciente.
 - **Incapacidade significativa ou persistente:** É uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal. Como exemplo, pode-se citar um ataque isquêmico transitório sem seqüela permanente.
 - **Anomalia congênita.**
 - **Evento clinicamente significativo:** É qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida ou atendimento hospitalar.
- **Eventos adversos de especial interesse:** São aqueles que representam uma preocupação médica e científica, necessitando de notificação, análise e monitorização prioritárias. Estes eventos podem requerer investigação adicional, com o objetivo de melhor caracterizá-los e compreendê-los. Podem ser de interesse em determinados momentos, por seu impacto negativo para a saúde pública, para os quais comunicação rápida e monitorização são apropriadas. Podem ser graves ou não-graves.

- Exemplos de eventos de especial interesse graves: agranulocitose, anafilaxia, anemia aplástica, cegueira, fibrilação atrial, hipertermia maligna, Lupus Eritematoso Sistêmico, necrólise epidérmica tóxica, rabdomiólise, Síndrome de Stevens Johnson.

- Exemplos de eventos não-graves: alopecia e perda do paladar.

Os eventos adversos de especial interesse podem incluir, ainda, aqueles caracterizados como potenciais precursores ou pródromos para condições médicas mais graves em indivíduos susceptíveis.

- **Evento Inesperado/Reação Inesperada:** É evento cuja natureza ou intensidade não é coerente com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou, ainda, que seja inesperado de acordo com as características do medicamento (OMS, 2005).
- **Gerenciamento de risco:** É a tomada de decisões relativas aos riscos ou a ação para a redução das conseqüências ou probabilidade de ocorrência (OMS, 2002).
- **Inefetividade:** É a ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula.
- **Intoxicação medicamentosa:** É a resposta nociva decorrente do uso, intencional ou não, de um medicamento em doses superiores àquelas usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou para modificação de funções fisiológicas.
- **Investigação:** É o processo sistematizado de exame dos fatos e informações para avaliar um evento. Por meio da coleta de evidências, procura-se determinar verdadeiras causas e circunstâncias daquele evento.
- **Monitoramento:** É atividade de vigilância periódica ou contínua, que visa identificar alterações ou variações de comportamento da segurança dos medicamentos, podendo gerar sinais de segurança para investigação adicional.
- **Previsibilidade:** Corresponde à possibilidade de ocorrência de evento adverso/reação adversa que seja esperado (previsível) ou não (imprevisível).
- **Queixa técnica:** É qualquer notificação de suspeita de alteração ou irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva (NUVIG, 2007). São exemplos de situações que podem ser notificadas como queixa técnica: detecção de empresa sem Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE), medicamentos sem registro, produtos falsificados e desvios da qualidade de medicamentos.
- **Reação Adversa a Medicamento:** É qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.
- **Sinal:** É informação sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma notificação para que seja gerado um sinal mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode ser gerado um sinal com apenas uma única notificação. Também pode ser incluída como sinal uma reação adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou freqüência. A identificação de um sinal demanda uma explicação adicional, vigilância contínua ou aplicação de processo de investigação.
- **Validação:** É a ação (ou o conjunto de ações) que tem como objetivo provar que qualquer procedimento, processo, equipamento (até mesmo os *softwares* ou *hardwares* usados), material, atividade ou sistema usados na farmacovigilância, de fato, conduzem aos resultados esperados (OMS 2005).

- **Verificação:** São os procedimentos desenvolvidos na farmacovigilância para assegurar que os dados contidos em uma notificação final correspondam às observações originais. Estes procedimentos podem aplicar-se a prontuários médicos, dados em formulários de notificação de casos (em forma impressa ou eletrônica) e análises e tabelas estatísticas (OMS, 2005).
- **Uso não aprovado (Uso *off label*):** É o emprego de um medicamento para uma indicação terapêutica não aprovada pela ANVISA.

IV. Processo de Gerenciamento de Risco em Farmacovigilância:

Para o Gerenciamento de Risco no âmbito da farmacovigilância nem todas as atividades descritas neste item deverão ser executadas de forma integral para todas as notificações recebidas, cabendo ao gestor avaliar. Entretanto, as etapas a seguir são uma recomendação para os três níveis de gestão.

IV. A) Etapas de Gerenciamento de Risco:

- a) Notificação:** É relato de qualquer evento adverso ou queixa técnica relacionado a medicamento a ser submetido à autoridade sanitária. Toda notificação deverá ser inserida no NOTIVISA.
- b) Análise caso a caso:** Deve ser realizada o mais breve possível após o recebimento da notificação, devendo ser considerados alguns pontos para sua realização que se seguem:
 - Qualidade da notificação;
 - Verificação;
 - Codificação dos medicamentos, reações adversas e indicações terapêuticas;
 - Relevância do evento para a saúde pública;
 - Duplicidade de notificações;
 - Gravidade;
 - Previsibilidade (ou evento adverso esperado ou inesperado);
 - Causalidade;
 - Validação;
 - Acompanhamento do caso em relação ao desfecho clínico (*follow-up*);
 - Detecção de sinal ou indicativo para monitorização periódica (gerenciamento do risco).
- c) Identificação de sinal**
 - **Qualitativa:** É a notificação ou notificações que sejam inesperadas e importantes, cuja qualidade, complementação de dados, causalidade e importância da relação evento adverso/medicamento são suficientes para justificar uma investigação, mesmo

em um pequeno número de casos. Algumas categorias favorecem a identificação qualitativa de um sinal:

- Natureza (p.ex: primeiro caso de hepatite);
 - Intensidade (p.ex: primeiro caso de hepatite fulminante);
 - Especificidade (p.ex: primeiro caso de hepatite colestática);
 - Definição de um novo fator de risco (p.ex: hepatite em pacientes com AIDS ou interação medicamentosa induzindo o aparecimento de *torsades de pointes*).
- **Quantitativa:** É o aumento da frequência de notificação de um dado par evento adverso/medicamento em um período de avaliação ou estudo. O sinal pode ser identificado quando, por exemplo:
 - A frequência em um período é o dobro do período anterior para um produto, após a correção do denominador (uso, vendas etc);
 - A frequência para um produto é maior do que os produtos de uma mesma classe terapêutica, após a correção do denominador (uso, vendas etc);
 - Estudos epidemiológicos que diferem das taxas de notificação no período pós-registro;
 - Utilização de métodos matemáticos de identificação de sinal, como por exemplo, o PRR (*Proportional Reported Ratio*, abordagem adaptada do cálculo do risco relativo).

d) Investigação:

O processo de investigação ocorrerá sempre que for detectada a necessidade de conhecimento mais aprofundado de um problema com medicamentos. As prioridades de investigação descritas no item V.C são uma orientação para a sua execução.

Embora os aspectos operacionais de uma investigação em farmacovigilância possam variar dependendo da natureza e a fonte de um sinal, geralmente sua execução pode seguir alguns passos previamente definidos, conforme descrito a seguir:

1. Delimitação do problema:

- Designar responsáveis pela análise e acompanhamento da investigação em nível local;
- Analisar a documentação sobre produto/fabricante;
(A documentação pode incluir: registro do medicamento, Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE)/Autorização Especial de Funcionamento, Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF), inspeções, análises laboratoriais anteriores, bula do medicamento, relatório de farmacovigilância, alertas e informes emitidos, entre outros.)
- Coletar dados sobre a cadeia do medicamento;

- Contatar a VISA do notificador e a VISA sede da empresa detentora do registro, se for o caso, além do detentor do registro e/ou áreas afins;
- Levantar histórico de notificações (identificar se existem outros casos ou notificações duplicadas);
- Buscar na bibliografia a hipótese (avaliação extrínseca) como, por exemplo: monografias de fármacos, artigos científicos específicos relacionados com o tema, estudos epidemiológicos, estudos de bancos de dados (nacional e internacional), dados de segurança encaminhados ao registro, relatórios das indústrias;
- Identificar os fatores de risco teóricos e gerar a hipótese de trabalho;
(Avaliar a necessidade de opinião de especialista de forma preliminar, para esclarecimento de dúvidas iniciais.);
- Avaliar a necessidade de consultor *ad hoc* em qualquer especialidade relevante para apoiar as discussões do caso como, por exemplo: especialidades médicas, farmacologia, toxicologia, farmacoepidemiologia;
- Determinar os parâmetros iniciais da investigação:
 - Tipo dos dados: Se formada uma série de casos provenientes da notificação de evento adverso/medicamento, fazer sua caracterização, ou seja, estabelecer a pergunta inicial a ser investigada. É necessário também definir os limites e o escopo da investigação.
 - Duração: Avaliar se a investigação poderá ser realizada rapidamente e qual sua prioridade. Determinar quando a coleta de dados será interrompida para o início da análise. Estimar uma data de término da investigação.

2. Definição do problema e das causas:

- Coletar dados sobre o evento (no local da ocorrência, se necessário);
- Avaliar história clínica, se necessário, incluindo consulta ao prontuário;
- Entrevistar as equipes de saúde envolvidas, se necessário;
- Contatar o notificador, se for o caso, para acompanhamento (*follow-up*) dos casos, obtenção de dados não descritos ou desconhecidos até o momento e/ou verificação dos dados já notificados (questionário estruturado);
- Verificar se existem causas conhecidas sobre o problema e fatores relacionados ao processo de uso do produto;
- Realizar a coleta de material do paciente, se necessário;
(Recomendações para realização de necropsia:
 - Identificar, de forma precisa, o material coletado com os dados do paciente.
 - Realizar a necropsia em até 72 horas.
 - Obter o protocolo completo da necropsia.

- Proporcionar toda a informação ao serviço forense. No rótulo do material coletado deve ser relatada a substância suspeita.
- As amostras não devem ser lavadas para evitar a perda da substância suspeita.
- Havendo envolvimento judicial, as embalagens devem ser lacradas sob a presença de testemunhas com os seus devidos registros..).

Amostras de peças anatômicas e material biológico:

Para exame toxicológico:

- Ex. Cérebro, fígado, conteúdo de estômago – 80 a 100 g.
- Enviar as amostras sem formol somente em pacotes resfriados (1-5°C).

Para exame anatomopatológico:

- Enviar 3 a 4 cm de cada órgão, com formol.)
- Ampliar ou fortalecer o sinal em nível nacional ou internacional, se necessário, por consulta restrita e/ou solicitação de colaboração de outras instituições;
- Estimar o número de pacientes expostos, como por exemplo, dose diária, dose diária definida, volume de vendas;
- Proceder a coleta de amostras do produto envolvido, para a análise fiscal (se houver evidências de DQ);
- Realizar inspeção investigativa na empresa e/ou no Estabelecimento Assistencial de Saúde (se houver evidências de DQ);
- Reavaliar causalidade/revisar definição de caso, diante de novos dados;
- Adotar medidas sanitárias por cautela, se necessário;
- Aplicar métodos epidemiológicos e/ou dados laboratoriais específicos, se necessário.

3. Avaliação das causas e dos problemas:

- Analisar o conjunto dos dados obtidos quanto à qualidade das informações, veracidade do caso, plausibilidade clínica, epidemiológica e temporal.
- Analisar as provas e evidências sobre os fatores relacionados ou determinantes do problema, procurando estabelecer a(s) causa(s) primária(s) e identificar as causas alternativas e sua probabilidade;
- Avaliar a necessidade de intervenção com base no conjunto dos dados e evidências obtidas, inclusive na análise da relação benefício-risco;
- Verificar se todas as ações foram executadas e se há necessidade de execução de outras ações. Caso seja necessário, executar ações complementares.
- Elaborar conclusão da investigação baseada nas evidências em forma de relatório. O sinal poderá ser confirmado, rejeitado ou inconclusivo (nenhuma conclusão foi possível).

e) Tomada de decisão:

A tomada de decisão pode ocorrer em qualquer das etapas do processo de gerenciamento do risco com base nos resultados da avaliação, e abrange:

- Definição e implantação das medidas sanitárias cabíveis;
(As medidas sanitárias incluem, dentre outras: solicitar alteração na bula; divulgar alertas e informes; restringir comercialização do medicamento; suspender a comercialização/registo do medicamento.)
- Monitorização e avaliação do impacto das medidas sanitárias aplicadas;
- Revisão da decisão original e implementação de decisões adicionais, caso necessárias;
- Elaboração de relatórios de conclusão parcial e final.

(O relatório deve conter:

- Sumário: descrever brevemente o problema e se o sinal foi confirmado, rejeitado ou inconclusivo.
- Apresentação dos dados originais: informações que geraram o sinal.
- Apresentação dos dados adicionais: dados sobre o benefício do medicamento, dados sobre o risco do medicamento, dados coletados após a geração do sinal.
- Discussão, com referência aos argumentos positivos e negativos: breve comparação com outros produtos e tratamentos disponíveis para a mesma indicação, avaliação do impacto do benefício-risco (incidência mínima estimada, indicação aprovada X indicação do uso, existência de terapias alternativas; curso natural da doença se não tratada, avaliação dos benefícios do medicamento, gravidade e frequência da RAM), opinião do responsável pela investigação com base nas evidências coletadas.
- Conclusão (mesmo que preliminar): A investigação do sinal deverá ser concluída classificando-o em: confirmado, rejeitado ou inconclusivo (nenhuma conclusão foi possível).
- Sugestões para estudos adicionais, se houver.)

f) Comunicação:

- Informação aos envolvidos sobre as medidas a serem tomadas;
- Comunicação de risco sanitário e informação sobre as medidas adotadas. Deve ser levado em consideração os critérios de confidencialidade de dados, veracidade ou mesmo se a investigação deve ser mantida em sigilo. O processo de comunicação pode utilizar de recursos tais como:
 - Alertas;
 - Comunicados;
 - Carta aos profissionais da saúde;

- Outros documentos (ofícios, cartas circulares, notas técnicas, *press release*);
- Por meio da mídia, em casos específicos.
- Elaboração e divulgação de informações científicas periódicas ou de interesse sanitário.

V. Orientações

A) Prioridade para a Notificação de Eventos Adversos pelos Profissionais da Saúde

Deve ser notificado qualquer evento adverso a medicamentos, ainda que se tenha apenas suspeita e não se conheçam todos os detalhes.

- 1º - Eventos graves;
- 2º - Eventos inesperados e aumento inesperado da frequência de eventos esperados;
- 3º - Quaisquer eventos provenientes dos seguintes medicamentos:
 - Novos;
 - Fitoterápicos;
 - Manipulados;
 - Medicamentos isentos de prescrição.
- 4º - Eventos não-graves esperados.

B) Prioridade de Análise das Notificações de Eventos Adversos pelo SNVS (Rotina)

Deve ser analisado todas as notificações recebidas. Entretanto, dependendo do volume de notificações e estrutura dos centros de farmacovigilância, pode-se priorizar as análises como se segue:

- 1º - Óbito;
- 2º - Eventos graves inesperados e os de “especial interesse”;
- 3º - Eventos graves esperados e aqueles não-graves inesperados;
- 4º - Eventos não-graves esperados.

C) Prioridade de Investigação dos Casos pelo SNVS

- 1º - Óbito (aqueles que após análise são considerados inesperados);
- 2º - Eventos graves inesperados e os de “especial interesse”, de acordo com os casos analisados;
- 3º - Eventos graves esperados e aqueles não-graves inesperados, de acordo com os casos analisados;
- 4º - Outras situações de relevância especial, como, por exemplo:

- Situação de crise (quando for necessária aplicação de estratégias de comunicação em situações de emergência, atendimento à imprensa em veículos de comunicação de massa, convocação de entrevistas coletivas e/ou exclusivas em caráter de urgência, redação de comunicado de imprensa e fatos relevantes à saúde pública ou rumores que possam impactar no sistema de saúde).
- Consultas/Estudos *ad hoc* (elaborados especificamente para uma determinada ocasião ou situação);
- Situação de relevância para a saúde pública (podem ser locais ou regionais), incluindo a revisão do perfil benefício/risco, quando necessário;
- Sinal ou *cluster* que apresente potencial impacto negativo para a saúde pública e que tenha as seguintes características:
 - boa evidência de causalidade;
 - boa descrição dos casos;
 - novo evento ou nova situação;
 - importância para a saúde pública;
 - potencial para prevenção.

5º- Eventos não-graves esperados, de acordo com os casos analisados.

D) Critérios para a Adoção das Medidas Sanitárias:

- Gravidade do dano (potencial para desfecho fatal ou que leve a hospitalização ou incapacidade);
- Frequência;
- Potencial para prevenção;
- Natureza da doença tratada;
- Benefícios do tratamento com o medicamento;
- Disponibilidade de tratamentos opcionais, inclusive os não-medicamentosos.

E) Categorias de Encerramento e Conclusão do Caso Notificado no Sistema NOTIVISA:

- **Confirmado:** Para a farmacovigilância é o desfecho de uma notificação quando se conclui que a avaliação de causalidade é *Definida*, de acordo com a definição apresentada no tópico III.
- **Provável:** Para a farmacovigilância, é o desfecho de uma notificação quando se conclui que a avaliação de causalidade é *Provável*, de acordo com a definição apresentada no tópico III.

- **Possível:** Para a farmacovigilância, é o desfecho de uma notificação quando se conclui que a avaliação de causalidade é *Possível*, de acordo com a definição apresentada no tópico III.
- **Improvável:** Para a farmacovigilância, é o desfecho de uma notificação quando se conclui que a avaliação de causalidade é *Improvável*, de acordo com a definição apresentada no tópico III.
- **Inconclusivo:** Para a farmacovigilância, é o desfecho de uma notificação quando se conclui que a avaliação de causalidade é *Condicional*, *Não acessível* ou *Não classificável*, de acordo com a definição apresentada no tópico III.
- **Descartado:** O evento não está relacionado com o medicamento ou com o processo de medicação.

F) Critérios para o envio de notificações para o banco de dados da OMS (Uppsala):

- RAM graves;
- RAM inesperadas;
- Problemas decorrentes do uso não aprovado (uso *off label*);
- Uso abusivo de medicamentos;
- Outras, caso solicitado.