

BOLETIM DE **FARMACO VIGILÂNCIA**

FARMACOVIGILÂNCIA ATIVA

APRESENTAÇÃO

Embora os ensaios clínicos sejam importantes para a avaliação da eficácia e segurança de um medicamento, sempre haverá a necessidade do monitoramento contínuo de sua segurança durante a fase de comercialização, quando o medicamento será utilizado na prática clínica por um maior número de indivíduos, por períodos maiores de tempo, em indivíduos em uso de outros medicamentos e com outras condições pré-existentes. Nesse momento, podem aparecer reações adversas aos medicamentos (RAM) raras e não detectadas anteriormente nos ensaios clínicos. A farmacovigilância desempenha um importante papel na identificação dessas RAM¹.

A notificação voluntária é uma forma de vigilância passiva da segurança de medicamentos usados na prática clínica. Embora seja a principal fonte de informação para os sistemas de farmacovigilância, na geração de hipóteses sobre possíveis RAM, e seja de baixo custo, o método de notificação voluntária apresenta limitações relacionadas principalmente às elevadas taxas de subnotificação^{2,3}.

A vigilância ativa da segurança dos medicamentos, em sua fase de comercialização, é uma importante ferramenta utilizada para a complementação dos dados obtidos com a notificação voluntária, trazendo informações consistentes e essenciais à confirmação das RAM³.

Neste boletim serão apresentados alguns métodos de farmacovigilância ativa e exemplos de sistemas e programas de vigilância ativa desenvolvidos no mundo e no Brasil.

A large, stylized graphic of the number '10' is positioned on the right side of the page. The '1' is a simple outline, while the '0' is a solid white circle with a thin orange border. The background behind the number consists of several curved, parallel lines in shades of orange and grey, creating a sense of motion and depth.

Farmacovigilância Ativa

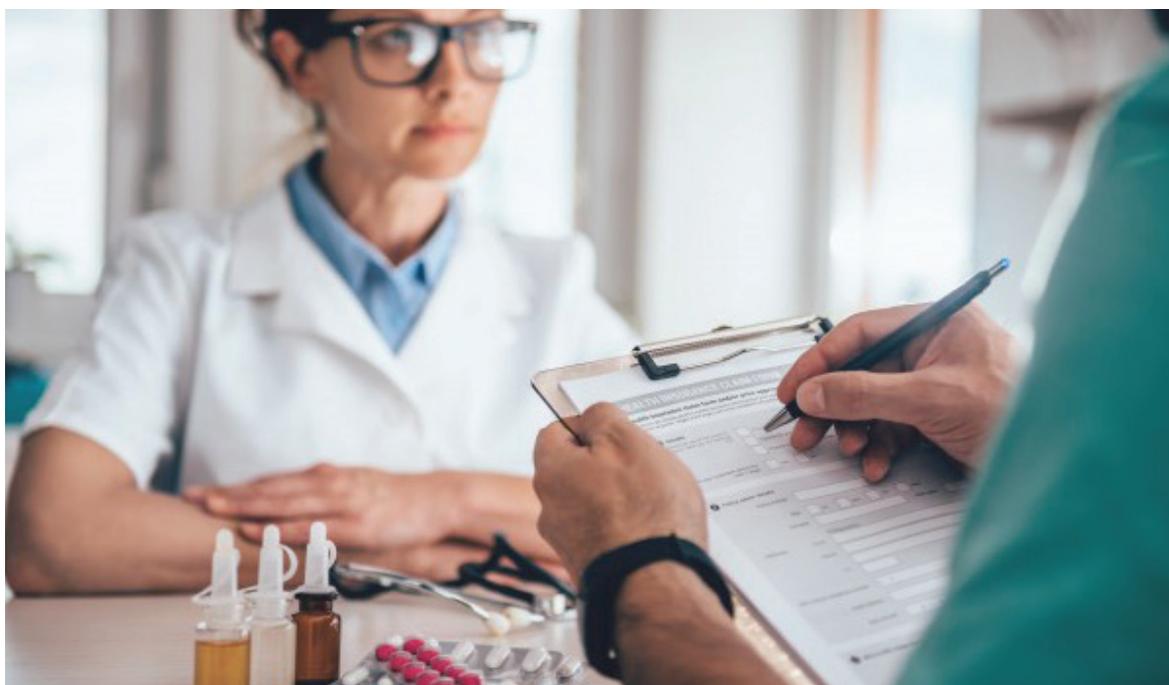
A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a Farmacovigilância como a ciência e atividades referentes à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos⁴.

Diferentes métodos podem ser empregados na Farmacovigilância para a identificação de RAM, sejam métodos de vigilância passiva ou ativa.

A notificação espontânea ou voluntária é o método de monitoramento passivo mais difundido e custo-efetivo para o sistema de Farmacovigilância e baseia-se no acúmulo e na avaliação sistemática de notificações espontâneas de RAM, de forma a permitir a geração de alertas ou sinais sobre o comportamento dos medicamentos na população^{4,5}.

A vigilância ativa de RAM, também chamada de farmacovigilância ativa, é um método que busca determinar, precisamente, o número de suspeitas de reações adversas ou outros problemas relacionados a medicamentos, por meio de um processo contínuo e pré-organizado. Esse método permite executar uma vigilância tanto na monitorização de pacientes tratados com um determinado medicamento, quanto nas reações adversas ou nos subgrupos da população (mulheres grávidas, neonatos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou hepática etc.) que poderão fazer parte de um programa de gerenciamento de risco⁵.

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 específicos. De tal modo, torna-se evidente a necessidade de empreender esse tipo de vigilância para proporcionar maior sensibilidade na identificação, confirmação, caracterização e quantificação de possíveis riscos de eventos adversos a medicamentos⁴.



O uso de métodos ativos para identificação de RAM tem se destacado nas atividades de Farmacovigilância, pois são capazes de detectar um número maior de reações e, consequentemente, reduzir a subnotificação de eventos adversos relacionados a medicamentos⁴.

Esses métodos podem ser realizados através de seguimento farmacoterapêutico, revisão retrospectiva ou prospectiva de prontuários, entrevista com o paciente e/ou profissionais de saúde, utilização de rastreadores para identificação de eventos e por meio do monitoramento de bases de dados para a coleta de informações sobre pacientes, prescrições e problemas relacionados a medicamentos^{5,6}.

A implementação de programas de farmacovigilância ativa pode gerar, além de benefícios para os pacientes, economia para os sistemas de saúde, ao identificar de forma precoce a ocorrência de RAM, permitindo a adoção de medidas preventivas⁴.

Métodos de Farmacovigilância Ativa

• INSTITUIÇÕES SENTINELA

As instituições de saúde podem atuar como sentinelas na vigilância de eventos adversos a medicamentos, e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária, utilizados na atenção à saúde, de forma a identificar, avaliar, monitorar, tratar e comunicar os riscos decorrentes de seu uso⁷.

Uma vigilância ativa em instituições sentinela selecionadas pode gerar informações sobre uso de medicamentos específicos ou de subgrupos de pacientes e pode ser realizada por revisão de prontuários médicos ou entrevistas com pacientes ou médicos, para garantir uma completa e adequada coleta de dados sobre uma reação adversa de interesse⁵.

Essa abordagem é mais indicada para estudos de medicamentos utilizados em instituições de saúde que podem disponibilizar uma infraestrutura dedicada à notificação devido à grande frequência de uso de medicamentos específicos, como hospitais, atenção domiciliar e centros de hemodiálise, por exemplo^{5,8}.

• TRIGGER TOOL

A metodologia chamada *Trigger Tool* é uma das formas de busca ativa que tem apresentado ótimos resultados na detecção de RAM. Ela se baseia na identificação de “rastreadores”, nos prontuários de pacientes, que podem indicar a ocorrência de um evento adverso, permitindo direcionar a investigação para determinar a ocorrência e a mensuração de eventos adversos a medicamentos⁹.

Os rastreadores podem ser medicamentos prescritos para tratar um agravo; resultados de exames laboratoriais; procedimentos e intervenções da equipe de saúde ou mesmo a suspensão abrupta de um medicamento. Essa estratégia tem demonstrado efetividade para identificar a ocorrência de eventos adversos em pacientes hospitalizados^{9,11}.

A metodologia baseada na identificação de rastreadores utiliza programas de computador integrados ao sistema do hospital, que identificam o aparecimento dos rastreadores ao realizar uma detalhada análise do prontuário do paciente para confirmar a presença ou ausência do evento. Assim, essa técnica possibilita a oportunidade de retificar um determinado processo e reduzir o impacto do dano ao paciente^{9,10}.

• **MONITORIZAÇÃO DE EVENTOS LIGADOS À PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTO (PRESCRIPTION EVENT MONITORING, PEM)**

PEM é uma técnica de vigilância ativa pós-comercialização projetada para monitorar a segurança geral e identificar riscos inesperados de um medicamento usado na prática clínica, comercializado recentemente ou após mudanças importantes em seu ciclo de vida. O método pode ser utilizado para avaliar a segurança de um medicamento em populações ou subgrupos especiais¹².

Para a execução dessa técnica, é utilizado questionário aprimorado de coleta de dados, aplicado aos médicos prescritores e/ou pacientes, que inclui caracterização mais detalhada do uso de medicamentos, permitindo a avaliação da aderência às recomendações de prescrição e a análise direcionada de eventos que exigem monitoramento especial pelas autoridades regulatórias^{8,12}.

Os estudos de PEM são importantes para a farmacovigilância e para o gerenciamento de riscos de medicamentos, pois fornecem informações valiosas sobre o uso de novos medicamentos em situações reais¹².

• **TÉCNICA DE PAREAMENTO DE REGISTROS ENTRE BANCOS DE DADOS DIFERENTES (RECORD LINKAGE)**

O método de *linkage* de bancos de dados é utilizado com diferentes finalidades. Essa técnica constitui na ligação ou unificação de dois ou mais bancos, cujos dados foram registrados a partir de instrumentos ou documentos padronizados e individualizados, de modo a permitir a identificação do mesmo indivíduo em diferentes bases de dados e reunir suas informações⁸.

Os bancos de dados em saúde abrangem grandes populações e geralmente contém informações detalhadas sobre um indivíduo. Bancos de dados de hospitais, por exemplo, podem conter registros da história clínica do paciente, incluindo os medicamentos dispensados pela farmácia hospitalar. Já os bancos de dados dos seguros de saúde podem conter dados de faturas de pagamento de serviços de saúde dispensados ao mesmo pa-

ciente. O *linkage* entre eles pode auxiliar na identificação de dados sobre uso de medicamentos e outros fatores associados com a condição clínica dos pacientes, permitindo a amplificação de um sinal, particularmente, para os desfechos raros⁵.

Apesar de ser um método rápido e muitas vezes de baixo custo, ainda é subutilizado na análise do uso de medicamentos⁸.

• **MONITORAMENTO DE EVENTOS DE COORTE (COHORT EVENT MONITORING, CEM)**

O CEM é um estudo de coorte prospectivo usado para monitorar eventos adversos em pacientes que estão em uso de determinado medicamento ou regime de tratamento e avaliar a relação de causalidade entre eles⁸.

No estudo de coorte, dois grupos de indivíduos são observados por um determinado período: um grupo formado por indivíduos expostos ao fator de risco que se quer avaliar (hipoteticamente relacionado a uma doença) e o outro formado por indivíduos não expostos a esse fator de risco. Ao final do período de acompanhamento, a incidência da doença é avaliada em cada um dos grupos de forma a se verificar se houve relação entre a exposição ao fator de risco e o surgimento da doença¹³.

O método de farmacovigilância ativa de monitoramento de eventos de coorte foi projetado para capturar todos os eventos adversos que ocorrem em um grupo definido de pacientes (coorte) expostos a um medicamento específico recentemente comercializado, durante o curso da prática clínica de rotina. Na execução do estudo, um grupo de pacientes é acompanhado prospectivamente e todos os eventos adversos que ocorrem durante e após o tratamento, por um determinado tempo, são registrados^{5,14}.





Os estudos de coorte são úteis quando existe a necessidade de conhecer as taxas de incidência de uma RAM e podem ser usados para examinar questões de segurança em populações especiais (mulheres grávidas, neonatos, idosos)⁸

• VIGILÂNCIA CASO-CONTROLE (*CASE-CONTROL SURVEILLANCE*)

O estudo de caso-controle é retrospectivo, observacional e predominantemente útil quando o objetivo é examinar a existência de relação causal entre o uso de um medicamento e a ocorrência de um evento adverso raro específico. Pode ser utilizado também para a identificação de fatores de risco de eventos adversos, incluindo a presença de condições de saúde que podem modificar a relação entre a exposição ao medicamento e o evento adverso, como por exemplo, disfunções renais e hepáticas⁸.

Para a realização do estudo caso-controle, são selecionados dois grupos de indivíduos de uma população: um grupo com o evento adverso de interesse (caso) e o outro grupo sem o evento de interesse (controle). Os dois grupos são então comparados, em relação ao uso prévio de um medicamento, por exemplo, de forma a verificar se o uso do medicamento está associado à ocorrência do evento de interesse⁵.

A Farmacovigilância Ativa no mundo

Sistemas de vigilância ativa ao redor do mundo utilizam dados existentes dos pacientes para a identificação de RAM. Para estruturar os dados, a maioria desses sistemas utiliza modelos comuns de dados, usando linkage entre as bases de dados¹⁵.

Nos Estados Unidos, por exemplo, o Sistema Sentinela da agência americana FDA (*Food and Drug Administration*) foi lançado em 2008 com o objetivo de criar um sistema eletrônico nacional de monitoramento da segurança de produtos médicos para complementar os dados recebidos por notificação voluntária. O Sistema conta com diversos parceiros detentores de bases de dados de assistência à saúde, como os seguros de saúde, que possuem grandes bases com dados de ordens de pagamento de serviços de saúde dispensados, e outras agências do governo federal, incluindo a Administração de Saúde dos Veteranos do Departamento dos *Veterans Affairs*, o Departamento de Defesa e os Centros de Serviços *Medicare* e *Medicaid*. Por essa iniciativa, a segurança aos medicamentos é monitorada em toda a população a partir de registros administrativos, faturas de pagamento de serviços de saúde dispensados, prontuários eletrônicos e registros de mortalidade^{15,16}.

A Comissão Europeia fundou um projeto de farmacovigilância ativa voltado para a detecção de eventos adversos na população da Itália, Reino Unido, Dinamarca, Alemanha e Espanha, denominado *Exploring and Understanding Adverse Drug Reactions by Integrative Mining of Clinical Records and Biomedical Knowledge (EU-ADR) Alliance*. Esse programa utiliza como fontes de dados prontuários eletrônicos, faturas de pagamento de serviços de saúde dispensados, registros pediátricos, notas de compra de farmácias e base de dados de clínicos gerais¹⁵.

Além dos sistemas de farmacovigilância ativa, programas de vigilância ativa são desenvolvidos por diversos países para monitorar a segurança do uso de medicamentos em toda a população ou em grupos populacionais específicos. Alguns desses exemplos podem ser encontrados na literatura científica internacional.



Quadro 1: Exemplos de programas de farmacovigilância ativa ao redor do mundo

Local de implementação e objetivo do programa de vigilância ativa	Método	Resultados
<p>Calabria/ Itália: <i>busca ativa de eventos adversos associados ao uso de biológicos em reumatologia (janeiro de 2016 a dezembro de 2017)</i>¹⁷</p>	<p>Monitoramento ativo de coorte de 399 pacientes (idade média de 58 ± 11 anos) que iniciaram tratamento com um agente biológico em 8 centros de reumatologia</p>	<p>A busca ativa permitiu a identificação de maior número de eventos adversos (prevalência de 31,3% de eventos adversos e de 2,3% de eventos adversos graves), em relação à busca passiva de 368 pacientes, nos 2 anos anteriores ao início do estudo (11,4% eventos adversos e nenhum evento adverso grave)</p>
<p>Santiago/ Chile: <i>programa de farmacovigilância ativa para comparar o número de notificações recebidas através de relatos espontâneos com o número recebido por monitoramento ativo dos pacientes (abril e agosto de 2013)</i>¹⁸</p>	<p>Monitoramento ativo de uma coorte de 604 pacientes (> 15 anos) internados em um centro de alta complexidade realizado por um farmacêutico previamente treinado</p>	<p>O sistema de farmacovigilância ativa melhorou significativamente a detecção e a notificação de RAM em mais de 15 vezes ao observado com uma coorte de 592 pacientes, com características similares aos da coorte de vigilância ativa, que notificava espontaneamente a ocorrência de eventos adversos</p>
<p>Namíbia/ África: <i>Vigilância ativa da segurança dos medicamentos antirretrovirais de primeira linha em duas instituições sentinela (2012-2013)</i>¹⁹</p>	<p>Monitorização de eventos ligados à prescrição de medicamento através de formulário de coleta de dados inseridos nos prontuários de 413 pacientes ambulatoriais adultos, HIV positivos e virgens de terapia antirretroviral</p>	<p>A terapia antirretroviral mais comum foi a associação de tenofovir, lamivudina e nevirapina. Informações sobre eventos adversos foram registradas em formulários em 94% das primeiras visitas de seguimento. No total, 66 pacientes apresentaram 102 eventos adversos.</p>
<p>Havana/Cuba: <i>busca ativa de eventos adversos graves relacionados a vacinas em crianças menores de 2 anos admitidas em hospital pediátrico (2002-2007)</i>²⁰</p>	<p>Revisão retrospectiva de registros hospitalares, médicos e de vacinação nos centros de imunização e consultórios médicos, para coleta de dados de 13.912 crianças menores de 2 anos admitidas em hospital pediátrico</p>	<p>Foram encontrados 83 casos (0,6%) de suspeitas de reações adversas relacionadas à vacinação, das quais 43 tiveram relação causal (provável, definitiva ou possível) com as vacinas, com desfechos satisfatórios em 93% dos casos e sequelas em 7%</p>

Fonte: elaboração própria.

A Farmacovigilância Ativa no Brasil

Dentre os métodos de vigilância ativa, o mais difundido no Brasil é a monitorização intensiva em hospitais. Em 2001, a Anvisa criou a Rede Brasileira de Hospitais Sentinela como parte da estratégia de vigilância pós-uso/comercialização de produtos sujeitos à vigilância sanitária^{21,22}.

A Rede é composta atualmente por 265 instituições públicas e privadas de saúde, de pequeno a grande porte, além de hemocentros e unidades básicas de saúde, e está presente em 24 estados e no Distrito Federal.

A Rede Sentinela conta com hospitais qualificados e motivados para notificação de suspeitas de reações adversas e queixas técnicas de insumos, medicamentos, saneantes, produtos para saúde e sangue e hemoderivados²³. A notificação é, de maneira geral, espontânea. Porém, em situações em que a área de farmacovigilância da Anvisa necessita ampliar a investigação quanto a um determinado problema relacionado ao uso de um medicamento, para confirmação ou não do sinal gerado, realiza-se uma consulta restrita aos hospitais da rede, solicitando a busca ativa de casos.

Além da Rede Sentinela, programas de farmacovigilância ativa vêm sendo implementados para monitoramento da segurança de medicamentos (Quadro 2).



Quadro 2: Exemplos de programas de farmacovigilância ativa no Brasil

Programa de vigilância ativa	Método	Resultados
<i>Projeto de Farmacovigilância Ativa do dolutegravir (DTG) implementado pelo Ministério da Saúde em 2017¹</i>	Monitorização de eventos ligados à prescrição de medicamento através de entrevistas aos pacientes em uso de DTG e questionário online desenvolvido no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM)*	Do total de 79.742 indivíduos em uso de DTG no Brasil no momento da pesquisa, 72.032 (90,33%) participaram do projeto, dentre os quais 1.615 (2,24%) relataram a ocorrência de reações adversas ao DTG. Quanto às reações adversas relatadas, 50,39% foram consideradas persistentes e as três mais frequentes foram náusea (13,34%), diarreia (9,83%) e dores de cabeça (9,23%).
<i>Busca ativa de RAM através do uso de rastreadores em pacientes admitidos na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (2015-2016)²⁴</i>	Monitoramento de eventos de coorte em 116 pacientes (> 15 anos) que foram acompanhados durante toda a internação para a identificação de suspeitas de RAM através do uso de rastreadores (<i>trigger tool</i>)	Foram identificadas 55 suspeitas de RAM em 44 prontuários, sendo que somente 4 delas não foram sinalizadas por rastreadores
<i>Busca ativa para detecção de RAM em pacientes de um hospital oncológico, pertencente à Rede de Hospitais Sentinela da ANVISA, situado na cidade do Rio de Janeiro (2012)²⁵</i>	Busca de rastreadores (<i>trigger tool</i>) em prontuários eletrônicos de 608 pacientes do sexo feminino portadoras de neoplasias ginecológicas e internadas no hospital	Foram encontrados 165 rastreadores apresentados por 117 pacientes, que foram capazes de identificar 18 RAM em 15 pacientes. No mesmo período, houve apenas 2 notificações voluntárias de suspeitas de RAM ao setor de Farmacovigilância.
<i>Implantação da busca ativa de RAM no serviço de farmacovigilância de um hospital privado de grande porte e alta complexidade em Belo Horizonte, Minas Gerais (2008 a 2010)²⁶</i>	Busca de medicamentos rastreadores (<i>trigger tool</i>) em relatórios gerenciais, através de ferramenta informatizada para a identificação dos pacientes em uso desses medicamentos, com posterior revisão dos prontuários para verificar relação de seu uso com tratamento de RAM	Após análise do motivo de uso dos rastreadores, foi verificada uma taxa média de 0,26 RAM/100 pacientes-dia (n = 384 RAM), maior que a taxa média de 0,10 RAM/100 pacientes-dia encontrada em período anterior, no qual houve vigilância passiva intensificada (equipe de enfermagem capacitada para intensificar as notificações voluntárias de suspeitas de RAM).

*SICLOM: sistema de acesso online para gerenciamento logístico do uso de antirretrovirais no Brasil, incluindo o registro de 100% das dispensações pelas unidades responsáveis e informações individualizadas de cada paciente.

Fonte: elaboração própria.

VOCÊ SABIA?

A Gerência de Farmacovigilância da Anvisa, a Organização Pan-Americana da Saúde, a Secretaria Municipal de Saúde de Manaus, a Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas e o Ministério da Saúde se uniram para a execução de um projeto de Farmacovigilância ativa intitulado “Fortalecimento da farmacovigilância e adesão terapêutica ao tratamento antimalárico na Região das Américas”. Por meio de um estudo de coorte prospectiva, o projeto tem a intenção de melhorar a adesão terapêutica e a detecção e quantificação de eventos adversos aos medicamentos antimaláricos, além de fortalecer a farmacovigilância desses tratamentos.

Considerações finais

A farmacovigilância desempenha um papel importante na tomada de decisões em farmacoterapia, seja no âmbito individual, regional, nacional ou internacional.

Métodos de farmacovigilância ativa têm sido utilizados em todo o mundo com o objetivo de complementar as informações sobre ocorrência de RAM obtidas por meio das notificações voluntárias. As experiências nacionais e internacionais mostram êxito dos programas de vigilância ativa no aumento do número de RAM identificadas, quando comparado ao número obtido com a vigilância passiva.

Alguns países já possuem sistemas estabelecidos de farmacovigilância ativa para monitoramento contínuo de suspeitas de RAM em toda a população do país ou em grupos populacionais específicos.

Com a finalidade de promover a segurança dos pacientes, é fundamental que haja incentivo à vigilância ativa do uso de medicamentos, principalmente daqueles cujos efeitos ainda são desconhecidos em longo prazo, ou em grupos populacionais específicos. Um processo investigativo realizado com qualidade é fundamental para a tomada de decisões em farmacovigilância, fomentando ações corretivas e preventivas.

Referências

1. Batista CJB, Correa RG, Evangelista LR, Fleck K, Silva L, Renaud F, et al. The Brazilian experience of implementing the active pharmacovigilance of dolutegravir. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(10):e14828.
2. European Medicines Agency - EMA. Pharmacovigilance planning: planning of pharmacovigilance activities. ICH Topic E 2 E Pharmacovigilance Planning (PvP). Step 5. Note for Guidance on Planning Pharmacovigilance Activities. [Internet]. Internet. 2005 [cited 2019 Oct 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-25.pdf
3. McClure DL. Improving Drug Safety. Active Surveillance Systems Should be Paramount. *Pharm Med*. 2009;23(3):127–30.
4. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. OPAS. Rede PAHRF Documento Técnico No 5., editor. Washington, D.C; 2011.
5. 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>
6. Capucho HC. Farmacovigilância: qualidade e segurança da assistência em saúde [Internet]. Internet. Gerencia de relações farmacêuticas. AstraZeneca. 1621130; 2011. Available from: <http://www.farmacoeufoco.com.br/diaadia/arquivos/fasciculo-1.pdf>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no 51, de 29 de setembro de 2014. Internet. 2014.
8. Hepzhiba P, Beulah P. Pharmacovigilance Methods: A Review. *World J Pharm Pharm Sci*. 2016;5(8):456–68.
9. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition) [Internet]. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2009. Available from: www.IHI.org
10. Musy SN, Ausserhofer D, Schwendimann R, Rothen HU, Jeitziner M-M, Rutjes AW, et al. Trigger Tool-Based Automated Adverse Event Detection in Electronic Health Records: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2018;20(5):e198.
11. Nagai KL, Takahashi PSK, Pinto LM de O, Romano-Lieber NS. Uso de rastreadores para busca de reações adversas a medicamentos como motivo de admissão de idosos em pronto-socorro. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2018;23(11):3997–4006. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/1413-812320182311.27022016>
12. Layton D, Hazell L, Shaki SAW. Modified Prescription-Event Monitoring Studies: A Tool for Pharmacovigilance and Risk Management. *Drug Saf* [Internet]. 2011;34(12):e1–e9. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.2165%2F11593830-000000000-00000.pdf>
13. Song JW, Chung KC. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010;126(6):2234–2242. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998589/pdf/nihms-237355.pdf>
14. Suku CK, Hill G, Sabblah G, Darko M, Muthuri G, Abwao E, et al. Experiences and Lessons From Implementing Cohort Event Monitoring Programmes for Antimalarials in Four African Countries: Results of a Questionnaire-Based Survey. *Drug Saf*. 2015;38(11):1115–26.
15. Huang YL, Moon J, Segal JB. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide. *Drug Saf*. 2014;37(8):581–96.
16. US Food and Drug Administration. The Sentinel Initiative. Access to electronic healthcare data for more than 25 million lives. Achieving FDAAA Section 905 Goal One. [Internet]. Internet. 2010 [cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://www.fda.gov/media/79652/download>
17. Palleria C, Iannone L, Leporini C, Citraro R, Manti A, Caminiti M, et al. Implementing a simple pharmacovigilance program to improve reporting of adverse events associated with biologic therapy in rheumatology: Preliminary results from the Calabria Biologics Pharmacovigilance Program (CBPP). *PLoS One*. 2018;13(10):1–12.

18. Sanchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilância activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chil.* 2014 Aug;142(8):998–1005.
19. Mann M, Mengistu A, Gaeseb J, Sagwa E, Mazibuko G, Baeten JM, et al. Sentinel site active surveillance of safety of first-line antiretroviral medicines in Namibia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(9):1052–60.
20. Piñera AMD, Valdespino IEC. Eventos adversos en la vacunación de menores de 2 años, Hospital Pediátrico de Centro Habana (2002-2007). *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2014;52(1):81–97.
21. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Blog da Rede Sentinela. Histórico da Rede Sentinela. Internet. 2019.
22. Martins MAF, Teixeira APCP. Desafios e perspectivas na vigilância sanitária pós-comercialização/uso. *Vigil sanit debate [Internet].* 2019;7(4):3–9. Available from: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01425>
23. Santa Cruz F, Bittencourt M, Penido C. Farmacovigilância. In: Editora Artmed, editor. In: Vieira, FP; Rodigueri, CF; Rodigueri, CA Regulação de Medicamentos no Brasil. 1st ed. Porto Alegre; 2013.
24. Salazar DCC. Busca de reações adversas a medicamentos em pacientes internados em Clínica Médica usando rastreadores [Internet]. Universidade de São Paulo; 2016. Available from: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6135/tde-10012017-095145/pt-br.php>
25. Agrizzi AL, Pereira LC, Figueira PHM. Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2013;4(1):6–11.
26. Bretas JM, Silva M das DG, Nascimento MMG. Avaliação da implantação de busca ativa de reações adversas a medicamentos com auxílio de ferramentas informatizadas. *Infarma Ciências Farm.* 2017;29(3):235–40.

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



Ministério da Saúde

FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária



Expediente

ELABORADORES

- Flávia Cristina Ribeiro Salomon
- Jakeline Ribeiro Barbosa

NÚCLEO EDITORIAL

Anvisa

- Ana Cleire Ferreira de Oliveira Gomes de Araújo
- Bianca Kollross
- Fernanda Simioni Gasparotto
- Fernanda Maciel Rebelo
- Karen Fleck
- Leandro Alves Macedo Da Silva
- Marcelo Vogler de Moraes
- Yannie Silveira Gonçalves

Fiocruz

- Flávia Cristina Ribeiro Salomon
- Jakeline Ribeiro Barbosa
- Flávia Tavares Silva Elias
- Daniella Cristina Rodrigues Pereira

REVISÃO

- Cejana Cirilo Passos
- 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