



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

RENATA FREITAS FELIZOLA ZUCARINO

**COMUNICAÇÕES DE SEGURANÇA RELACIONADAS A MEDICAMENTOS:
ESTUDO OBSERVACIONAL DOS REGISTROS DAS AGÊNCIAS
REGULATÓRIAS DO BRASIL E DOS ESTADOS UNIDOS**

**BRASÍLIA, DF
2021**

RENATA FREITAS FELIZOLA ZUCARINO

**COMUNICAÇÕES DE SEGURANÇA RELACIONADAS A MEDICAMENTOS:
ESTUDO OBSERVACIONAL DOS REGISTROS DAS AGÊNCIAS
REGULATÓRIAS DO BRASIL E DOS ESTADOS UNIDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Lunara Teles Silva
Co-orientadora: Profa. Dra. Patrícia Medeiros Souza

**BRASÍLIA, DF
2021**

BANCA EXAMINADORA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aluno(a): Renata Freitas Felizola Zucarino

Orientador(a): Profa. Dra. Lunara Teles Silva

Co-Orientador(a): Profa. Dra. Patrícia Medeiros-Souza

Membros da banca examinadora:

- 1. Dra. Ana Carolina Figueiredo Modesto**
- 2. Dra. Tatyana Xavier Almeida Matteucci Ferreira**

Data: 04/11/2021.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe e minha avó, que são os meus exemplos de força, de amor incondicional e foram minha base para que eu chegasse até aqui.

Agradeço ao meu irmão, que foi sempre o meu suporte e minha alegria em todos os momentos.

Agradeço ao meu pai, *in memorian*, que deixou um grande legado de determinação e perseverança. Junto a saudade, serei eternamente grata.

Agradeço ao meu noivo e meu melhor amigo, Roberto, que foi meu incentivo e minha luz nas horas mais difíceis. Enxergou o melhor que havia em mim e me ergueu quando eu não pude alcançar. Este trabalho e a graduação são parte da realização dos nossos sonhos!

Agradeço aos meus sogros, meus cunhados, minhas cunhadas e meu sobrinho, que se tornaram minha nova família e que sempre me incentivaram, compreendendo a minha ausência enquanto me dedicava à realização deste trabalho.

Agradeço ao Alléssio, Clóvis e Karol, que nunca me negaram uma palavra de apoio, força e cumplicidade ao longo dessa etapa em minha vida.

Agradeço aos meus amigos e amigas, Thayná, Ana Carolina, Mayara, Sarah, Gisele e Marcos, que estão comigo nessa jornada desde o início, compartilhando cada conquista e vitória.

Aproveito para agradecer minha orientadora Lunara, que de forma muito humana compreendeu as minhas limitações e contribuiu para o meu desenvolvimento. Você tem meu respeito e admiração pela pessoa e profissional que é.

Obrigada também, a minha co-orientadora Patrícia, com quem tive a oportunidade de vivenciar sua dedicação e ensino em sala de aula.

Este agradecimento se destina a todos que de alguma forma cooperaram para este momento e que em poucas palavras não seria capaz de expressar o tamanho da minha gratidão.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 DEFINIÇÕES.....	14
1.2 COMUNICAÇÕES DE SEGURANÇA.....	14
2 JUSTIFICATIVA.....	18
3 OBJETIVOS.....	19
3.1 OBJETIVO GERAL.....	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
4 METODOLOGIA.....	20
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	20
4.2 COLETA DE DADOS.....	20
4.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	21
4.4 ANÁLISE DE DADOS.....	22
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	23
5 RESULTADOS.....	24
5.1 FREQUÊNCIA ANUAL DAS COMUNICAÇÕES DE SEGURANÇA.....	25
5.2 COMUNICAÇÕES DE SEGURANÇA SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO ATC.....	26
5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS COMUNICAÇÕES DE RETIRADA DO MERCADO.....	31
6 DISCUSSÃO.....	35
6.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES.....	39
7 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EAM	Evento adverso ao medicamento
EM	Erros de medicação
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
RAM	Reação adversa a medicamento
EUA	Estados Unidos da América

RESUMO

Introdução: Os medicamentos podem ser analisados em duas diferentes perspectivas: dos benefícios terapêuticos e da segurança, uma vez que mesmo quando produzem benefícios ao prevenir doenças e melhorar a qualidade de vida, os medicamentos podem causar eventos adversos que são importantes determinantes de mortalidade e incapacidade. O perfil de segurança do medicamento não é totalmente compreendido quando é lançado no mercado e, portanto, os estudos pós-mercado podem identificar riscos que não foram identificados nos ensaios clínicos, levando a possibilidade de gerar comunicações de segurança direcionadas aos profissionais de saúde e comunidade em geral. **Objetivo:** Investigar as comunicações de segurança relacionadas a medicamentos publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pelo *Food and Drug Administration* (FDA). **Métodos:** Estudo retrospectivo incluindo alertas de segurança entre junho de 2006 e março de 2021 pela Anvisa, que é a agência responsável pela regulamentação de produtos para a saúde no Brasil. Dados similares foram coletados do *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória dos Estados Unidos, entre janeiro de 2010 e março de 2021. Dos dados contidos nessas comunicações foram coletados: ano, nome do produto (nome do fármaco e nome comercial, quando disponível), evento que levou à comunicação e histórico de avaliação. Os medicamentos envolvidos nas comunicações de segurança foram classificados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic and Chemical* (ATC). **Resultados:** No total, 93 comunicações foram publicadas pela Anvisa e 266 pelo FDA nos períodos avaliados para cada agência regulatória. O grupo N, referente aos medicamentos que atuam no sistema nervoso, foi o código da classificação ATC (primeiro nível) com maior número de envolvimento em comunicações tanto na Anvisa (n=20; 21,5%) quanto para o FDA (n=61; 22,9%). Em relação ao terceiro nível da ATC, antivirais de ação direta foram os mais frequentes nas comunicações da Anvisa (n=6) e os medicamentos para reduzir a glicose sanguínea os mais frequentes nas comunicações do FDA (n=22). Durante o período houve a suspensão de quatro medicamentos do mercado pela Anvisa e de cinco medicamentos pelo FDA. **Conclusão:** Este estudo descreveu a frequência de comunicações de segurança da Anvisa e FDA disponíveis nos websites de ambas as agências reguladoras, bem como identificou as classes de medicamentos mais envolvidos e as descrições de retirada de medicamentos do mercado. As comunicações emitidas pós-comercialização visam contribuir para melhorar a consciência em relação ao risco e benefício, o

balanço requerido para garantir a continuidade da segurança e a efetividade dos medicamentos no mercado. Além disso, os conhecimentos gerados nos alertas publicados na vigilância pós-comercialização são úteis para melhorar o processo de uso dos medicamentos tanto do ponto de vista dos profissionais de saúde quanto da comunidade científica.

Palavras-chaves: Segurança do Paciente; Farmacovigilância; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Retirada de Medicamento Baseada em Segurança.

ABSTRACT

Introduction: Medicines can be analyzed from two different perspectives: therapeutic benefits and safety, even when they produce benefits by preventing diseases and improving quality of life, medicines can cause adverse effects that are important determinants of mortality and disability. The drug's safety profile is not yet fully understood when it is released to the market and, therefore, post-market studies may identify risks that were not noticed in clinical trials, leading to the possibility of generating safety communications targeted to healthcare professionals and the community in general. **Objective:** Investigate drug-related safety communications published by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) and the Food and Drug Administration (FDA). **Methods:** This is a retrospective study including safety alerts between June 2006 and March 2021 published by Anvisa, responsible for regulating health products in Brazil. Similar data were collected from the Food and Drug Administration (FDA), US regulatory agency, between January 2010 and March 2021. The data collected in these communications were: year, product name (drug name and trade name, when available), event that led to the communication and evaluation history. Drugs involved in safety communications were classified according to the Anatomical Therapeutic and Chemical (ATC) classification. **Results:** In total, 93 communications were published by Anvisa and 266 by FDA in the period evaluated for each regulatory agency. Group N, refers to drugs that act on the nervous system, was the code of the ATC classification (first level). It was the most prevalent in number of communications both in Anvisa (n=20; 21.5%) and FDA (n= 61; 22.9%). In relation to the third level of ATC, direct action antiviral drugs were the most frequent in communications from Anvisa (n=6) and drugs to reduce blood glucose were the most frequent in FDA communications (n=22). During that period, four drugs were suspended from the market by Anvisa and five drugs by the FDA. **Conclusion:** This study described the frequency of safety communications from Anvisa and FDA available on the websites of both regulatory agencies, as well as identifying the most involved drug classes and descriptions of drug withdrawal from the market. The communications issued post-marketing aim to contribute to improve awareness of the risk and benefit, balance required to ensure the continuity of safety and effectiveness of medicines on the market. Furthermore, the knowledge generated in the alerts published in post-marketing surveillance is useful to improve the medication use process both from the point of view of health professionals and the scientific community.

Keywords: Patient Safety; Pharmacovigilance; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Safety-Based Drug Withdrawals.

APRESENTAÇÃO

O presente estudo consiste no Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de graduação em Farmácia intitulado “**Comunicações de segurança relacionadas a medicamentos: estudo observacional dos registros das agências regulatórias do Brasil e dos Estados Unidos**”, apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. O TCC foi elaborado segundo as recomendações na modalidade monografia. No presente texto é apresentado o estudo das comunicações de segurança relacionadas a medicamentos que foram publicadas pelas agências regulatórias brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa) e norte-americana (*Food and Drug Administration* - FDA), apresentando como foco principal a vigilância dos medicamentos pós-comercialização.

De modo a explorar o tema, o TCC está dividido nas seguintes seções:

- Introdução;
- Justificativa;
- Objetivos (geral e específicos);
- Metodologia;
- Resultados;
- Discussão e;
- Conclusão.

1 INTRODUÇÃO

A farmacovigilância é, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2002), a ciência relacionada à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado a medicamentos. Ou ainda, de acordo com a Comissão Europeia (2017), ela é definida como o “processo e ciência de monitoramento de segurança dos medicamentos e ação para reduzir os riscos e aumentar os benefícios dos medicamentos”.

O primeiro caso registrado, que se pode inferir como sendo o evento precursor da farmacovigilância, foi um incidente ocorrido em 1848. Uma jovem inglesa chamada Hannah Greener, morreu pela possível causa de fibrilação ventricular ou aspiração pulmonar, sucedida após ser anestesiada com clorofórmio durante uma cirurgia para retirada de unha encravada. James Simpson, médico responsável pela descoberta do clorofórmio como anestésico, propôs até então que este era seguro e eficaz, introduzindo-o na prática clínica (FORNASIER et al., 2018).

Esse episódio, somado a outras mortes e alertas, levantou suspeitas acerca da segurança do clorofórmio. Como resultado, o jornal *The Lancet* criou uma comissão formada por médicos da Grã-Bretanha, que ficou encarregada de relatar as mortes relacionadas à anestesia. Seus resultados foram publicados em 1893, estabelecendo o precursor de um sistema de alertas para suspeitas de reações adversas a medicamentos (ROUTLEDGE, 1998).

Outro incidente que culminou na evolução da farmacovigilância, foi o trágico caso da talidomida. Sintetizada em 1953 na Alemanha, o medicamento foi utilizado como alternativa aos barbitúricos, e mais tarde, sua venda foi aprovada para o tratamento de vômitos e náuseas durante a gravidez (PAPASEIT; GARCIA-ALGAR; FARRÉ, 2013). Em estudos clínicos com animais, pelo fato de os experimentos teratogênicos serem limitados na época, os testes não apresentaram toxicidade e, tampouco, foi estabelecida a dose letal. Apesar da insuficiência dos estudos relacionados à sua segurança, a talidomida foi um dos medicamentos mais vendidos na Alemanha Ocidental no ano de 1957 (MORO; INVERNIZZI, 2017). Foi também comercializada e difundida em mais de 50 países, exceto na França, Hungria e Estados Unidos, países nos quais o medicamento foi proibido ou não autorizado (BOSCH, 2012).

No ano de 1958 foram recebidas pela fabricante notificações de neuropatia periférica em usuários da talidomida. Um ano depois, foram também reportados casos de malformação congênita, condição associada a uma anomalia funcional no desenvolvimento do feto. Contudo, foi

só em 1961 que pesquisas sobre a incidência de malformações de extremidades começaram a ser divulgadas. Destaca-se a pesquisa de Pfeiffer e Kosenowa, que anunciaram publicamente a relação entre o uso da talidomida na gravidez e os casos de malformação congênita, constatando 34 casos. Essa suposição foi confirmada pelo obstetra australiano William McBride, que relatou um aumento de 20% de malformações e teratogênias com o uso desse medicamento em mulheres grávidas (MORO; INVERNIZZI, 2017; ROUTLEDGE, 1998).

Após a publicação da carta do pediatra alemão Lenz no *The Lancet*, a talidomida foi retirada do mercado. Foi constatada uma mortalidade de 40% de bebês em seu primeiro ano de vida, causada não só pelas malformações congênitas, mas também por alterações cardíacas e renais. Não se sabe exatamente o número de más-formações em âmbito mundial, mas estima-se que foram entre 10.000 e 20.000 recém-nascidos desde o início da comercialização da talidomida (PAPASEIT, GARCÍA-ALGAR; FARRÉ, 2013).

Tais situações estimularam o desenvolvimento da farmacovigilância por meio das notificações espontâneas de eventos adversos a medicamentos (EAM) nos Estados Unidos e na Europa. Estes países passaram a exigir, inclusive, a realização e comprovação de estudos pré-comercialização para garantia da segurança e eficácia, além de promulgação de novas legislações para regulamentação de medicamentos (ROUTLEDGE, 1998). No Brasil, a talidomida foi retirada tardiamente em comparação aos outros países e ainda continuou a ser comercializada por vários laboratórios, uma vez que a sua proibição não foi regulada efetivamente (LEANDRO; SANTOS, 2015). Nessa época, as medidas regulatórias sanitárias ainda eram frágeis, dado que continuaram a ocorrer graves reações adversas a medicamentos. Concomitantemente, em 1961, foi instituído o Código Nacional de Saúde, que objetivou regulamentar as normas gerais sobre defesa e proteção da saúde (MORO; INVERNIZZI, 2017). Impulsionou-se, assim, a manifestação de uma regulação mais severa.

Em 1963, a OMS por meio da chamada 16ª Assembleia Mundial de Saúde adotou uma resolução denominada de *Clinical and pharmacological Evaluation of Drug*, que por sua vez reforçou a importância da implementação de ações relacionadas à divulgação com rapidez das informações a respeito de EAM. Com os desdobramentos da assembleia, em um contexto mundial, no ano de 1968, a OMS consolidou o conceito da farmacovigilância, através do Programa para Monitoramento Internacional de Medicamentos (PMID), com a finalidade de reunir informações de diversos países para avaliar a segurança e determinar a relação risco *versus* benefício dos

medicamentos (LEAL et al., 2019; FORNASIER et al, 2018). Em 1978 foi criado o *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), centro para segurança de medicamentos, com o objetivo de proporcionar suporte técnico-científico ao programa de segurança de medicamentos (UMC, 2021).

Desde 2002, tendo seu conceito ampliado pela OMS, compete à farmacovigilância identificar, avaliar e monitorar a ocorrência de eventos adversos e os seus danos relacionados a medicamentos após o seu registro, garantindo que os benefícios sejam maiores que os riscos (PACHECO, 2014).

1.1 DEFINIÇÕES

A farmacovigilância se preocupa com diferentes tipos de causas que podem levar a danos por medicamentos: reações adversas a medicamentos (RAM), desvios de qualidade, inefetividade terapêutica, erros de medicação, uso *off label* e intoxicações medicamentosas (BRASIL, 2021). Conhecer o escopo desses termos e suas definições são pontos importantes para compreender a temática.

São múltiplos os termos e definições de danos relacionados aos medicamentos (FALCONER et al, 2019). De acordo com a *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (2019), um evento adverso ao medicamento (EAM) é definido como qualquer ocorrência prejudicial que um paciente pode sofrer quando exposto a um tratamento. Outra definição encontrada na literatura, é relacionada aos efeitos adversos, condição em que um resultado negativo está associado ao tratamento, incluindo a ausência de efeito do medicamento (OMS, 2020).

Por sua vez, uma reação adversa ao medicamento (RAM) é um conjunto de eventos adversos não-evitáveis (MORIMOTO et al, 2004), descrita com uma relação causal entre um medicamento utilizado da forma recomendada e uma ocorrência não intencional ou indesejável (OMS, 2009). Aproximadamente, 5% das admissões hospitalares e dois terços das complicações após a alta hospitalar são decorrentes de graves reações adversas a medicamentos (HENNESSY; STROM, 2015).

Os erros de medicação (EM) são falhas, que podem ocorrer em qualquer etapa do processo do uso de medicamentos, desde a prescrição até o uso pelo paciente (MORIMOTO et al, 2004; AHRQ, 2019). Os erros de medicação são evitáveis e podem ou não causar dano ao paciente. Os EM que não causam danos podem ser considerados como EAM em potencial, devido a

interceptação do erro ou circunstâncias específicas, esses EM não causam nenhum dano, mas têm o potencial para causar. EM que causam dano são um subtipo de EAM (BURKLE *et al*, 2013). Uma revisão sistemática estimou a prevalência de EAM evitáveis em 0,4% de uma população de pacientes adultos em cuidado comunitário. Os tipos de EM predominantes foram falhas na indicação do medicamento, interações medicamento-doença e medicamento-medicamento, erros de dose e prescrição inapropriada (ASSIRI *et al*, 2018).

A inefetividade terapêutica e os desvios de qualidade também fazem parte do escopo da farmacovigilância. Quando o medicamento não apresenta o efeito desejado, seja por uma falha no processo de fabricação ou no processo de uso (interações medicamentosas, tolerância do paciente ou EM), diz-se que há uma inefetividade terapêutica (MELGAREJO; MASTROIANNI; VARALLO, 2019). O sistema de notificações voluntárias sul-coreano identificou ao longo de 17 anos de nenhum a 3.7% casos de inefetividade terapêutica por ano considerando todos os registros do sistema (KIM *et al*, 2019).

Tendo em vista um afastamento dos medicamentos dos parâmetros de qualidade esperados para o produto, há um desvio de qualidade (MELGAREJO; MASTROIANNI; VARALLO, 2019). Estudo realizado em unidades de saúde da atenção primária e secundária de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 2016, avaliou os registros de 329 desvios de qualidade dos medicamentos. Aspectos relacionados ao conteúdo e integridade das embalagens, à rotulagem e às alterações nos medicamentos foram os desvios de qualidade mais frequentes (BITENCOURT *et al*, 2018).

1.2 COMUNICAÇÕES DE SEGURANÇA

O relato e o registro dos EAM proporcionam auferir o conhecimento de suas causas e fortalecer a minimização dos riscos. Sob esse contexto, apesar da avaliação terapêutica e da segurança dos medicamentos durante as fases de desenvolvimento clínico, após a sua comercialização, eles podem causar EAM. Esse risco é determinante para lesões, hospitalização e morbidade (BOTELHO *et al*, 2017). As agências de assuntos regulatórios em saúde, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o *Food and Drug Administration* (FDA), contam com o sistema de vigilância por meio de notificações espontâneas. Essas notificações consistem no relato voluntário de eventos adversos relacionados ao uso de tecnologias em saúde e

medicamentos (MELGAREJO; MASTROIANNI; VARALLO, 2019). E, a partir da análise dessas notificações, por exemplo, é possível monitorar os medicamentos pós-mercado.

A farmacovigilância contribui para a identificação dos riscos de segurança, fornecendo importantes informações para orientação do uso correto dos medicamentos na prática clínica. A geração dessas informações relacionadas aos danos causados por medicamentos é a base da avaliação da segurança dos medicamentos pós-mercado. Os dados obtidos na vigilância de medicamentos pós-comercialização, ao quantificarem a magnitude dos EAM, permitem identificar prioridades e avaliar intervenções necessárias. Quando as RAM são detectadas, por exemplo, a depender de sua gravidade, elas podem mudar o perfil de risco versus benefício do medicamento. Assim, dentre as intervenções que podem ser executadas a partir de resultados das investigações de danos causados pelos medicamentos em comercialização estão: publicação de alertas de segurança, adição de novas informações na bula do medicamento (*black box warnings*) e a retirada do medicamento do mercado (MOORE *et al*, 2019; ONAKPOYA; HENEGHAN; ARONSON, 2016; ALVES *et al*, 2014).

Nas quatro décadas finais do século XX foram retirados do mercado mais de 130 produtos farmacêuticos devido a demandas relacionadas à segurança ou de identificação de EAM. Desse total, estima-se que pelo menos 50% deles foram retirados cinco anos pós-comercialização e um terço foram retirados após dois anos (CIOMS, 2005). No período entre os anos de 1990 e 2010, uma análise realizada em 72 países identificou um total de 133 medicamentos retirados do mercado devido à problemas de segurança. Os principais pontos levantados que levaram a suspensão da comercialização foram toxicidade hepática, cardíaca e renal, além de reações de hipersensibilidade (CRAVEIRO *et al*, 2020).

Em relação à retirada do mercado, é possível citar a troglitazona e o rofecoxibe. A troglitazona foi aprovada em 1997 como um medicamento antidiabético, mas devido a potencial hepatotoxicidade foi retirada de comercialização poucos anos depois (2000) (YOKOI, 2010). O medicamento rofecoxibe (Vioxx™) (anti-inflamatório inibidor da ciclo-oxigenase-2), lançado em 1999, foi retirado de comercialização poucos anos mais tarde em 2004 devido à cardiotoxicidade associada ao uso crônico do medicamento. A relação entre o medicamento e o aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e de acidente vascular cerebral foi definida apenas na vigilância pós-mercado (ONAKPOYA; HENEGHAN; ARONSON, 2016).

Inclusão de novas RAM na bula dos medicamentos não é uma atividade incomum. Em 2018, estudo observacional do tipo caso e controle apontou para o aumento do risco de câncer de pele não-melanoma com o uso crônico de hidroclorotiazida, um diurético tiazídico. O resultado do estudo levou agências reguladoras a solicitarem a inclusão em bula da nova informação de segurança do medicamento (PEDERSEN *et al*, 2018).

Análise dos dados do FDA (*MedWatch* e comunicações de segurança) entre janeiro de 2008 e julho de 2015 identificaram um total de 111 *black box warnings* para medicamentos, sendo que destes 32 (29%) se referiam a novos alertas e 35 (32%) atualizações. Os principais alertas estavam relacionados com o risco de óbito, risco cardiovascular e hepatotoxicidade (SOLOTKE *et al*, 2018).

Essas informações são transmitidas como comunicações de segurança pelas autoridades sanitárias como alerta de segurança, para manter pacientes e profissionais da saúde atualizados. Dessa forma, é possível diagnosticar a necessidade de investigação sobre determinado medicamento e contribuir para evitar novos eventos adversos (OMS, 2005).

2 JUSTIFICATIVA

As informações a respeito dos medicamentos quando estes chegam ao mercado não estão completamente esclarecidas, mesmo com a realização de testes clínicos rigorosos para avaliação da segurança e da eficácia. No período pós-comercialização, informações importantes a respeito do medicamento são geradas, sendo um maior número de pessoas com características diversas e de diferentes partes do mundo começam a utilizá-lo. Essas informações geradas são comunicadas à comunidade em geral, incluindo pacientes e profissionais de saúde, por meio das comunicações de segurança emitidas pelas autoridades sanitárias do país. A divulgação dessas comunicações melhora o conhecimento do perfil de segurança de medicamento. A avaliação das comunicações e sistematização das informações encontradas pode auxiliar na identificação dos principais fatores relacionados a eles, bem como descrever diferentes padrões associados. E, dessa forma, utilizar dessa ferramenta para conscientizar profissionais de saúde, consumidores e gestores em saúde da necessidade de notificações espontâneas de eventos adversos a medicamentos para que sinais de segurança possam ser identificados o mais breve possível e, conseqüentemente, quando necessário, divulgação de comunicações de segurança relevantes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar as comunicações de segurança relacionadas a medicamentos publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características das comunicações de segurança publicadas no *website* da Anvisa quanto ao ano, medicamento envolvido e tipo de alerta.
- Descrever as características das comunicações de segurança publicadas no *website* do FDA quanto ao ano, medicamento envolvido e tipo de alerta.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de delineamento retrospectivo, que incluiu as comunicações de segurança relacionadas a medicamentos descritas no website da Anvisa (Brasil) e do FDA (Estados Unidos). A Anvisa é uma autarquia sob regime especial brasileira, criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999. A instituição tem como objetivo proteger a saúde da população brasileira por meio da realização do controle sanitário de produtos e serviços (BRASIL, s/d). U.S *Food and Drug Administration*, recebeu este nome nos anos 1930, e é uma agência ligada ao Departamento de Saúde e Serviços (*Department of Health and Human Services*) norte-americano, que tem como missão a proteção da saúde pública por meio da regulação de produtos como medicamentos e alimentos (FDA, s/d).

4.2 COLETA DE DADOS

A unidade de análise do estudo foi a comunicação de segurança publicada pelas agências regulatórias do Brasil e dos Estados Unidos. Comunicações de segurança são publicadas como documentos, alertas ou como outra forma de comunicação e contêm informações de segurança de medicamentos, devendo ser amplamente disseminadas para profissionais de saúde e público em geral (BOTELHO *et al*, 2017). Nesta investigação nós consideramos comunicação de segurança: alertas relacionados a medicamentos (exemplo: alertas para descontinuação de um medicamento caso um paciente apresente um sintoma específico ou alerta para cuidados na descontinuação de um tratamento), comunicações relacionadas ao uso *off-label* ou erros de medicação (exemplo: trocas de frascos ou diluições inadequadas), alertas para inclusão de reações adversas em bulas e alertas de suspensão da comercialização de um produto.

No website da Anvisa (<http://antigo.anvisa.gov.br/alertas>), que contém as comunicações de segurança e qualidade publicadas no Brasil, as comunicações foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (1) alertas de segurança; (2) alertas relativos ao uso de medicamentos por humanos; (3) alertas publicados a partir de 2006 (data em que a informação começou a ser inserida) até março de 2021. Os critérios de exclusão foram: alertas relativos a

agrotóxicos, alimentos, cosméticos, saneantes, sangue/tecidos/órgãos, tecnovigilância, produtos para a saúde, serviços de saúde e tabaco. No website da agência reguladora norte-americana, o FDA (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communications>), as comunicações foram buscadas seguindo os mesmos critérios de inclusão e exclusão utilizados para busca dos alertas brasileiros, exceto pela data, uma vez que o início do registro dos alertas data do início de janeiro de 2010.

Nos casos em que foi evidenciada uma comunicação de segurança relacionada à retirada do mercado de um medicamento, a literatura foi buscada para resgatar evidências que tenham subsidiado a decisão. A base de dados Medline (via PubMed) foi utilizada para pesquisa e os termos para a busca foram selecionados levando em consideração o nome do medicamento e o(s) evento(s) de interesse.

4.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Os seguintes dados foram coletados de cada uma das comunicações de segurança, sejam da Anvisa ou do FDA, incluídas na análise:

a) Data de publicação da comunicação de segurança:

Os pesquisadores coletaram dados de todos os alertas de segurança disponibilizados no website da Anvisa (janeiro de 2006 a março de 2021) e do FDA (janeiro de 2010 a março de 2021).

b) Nome do princípio ativo do produto envolvido:

O nome do produto relacionado à comunicação foi coletado de acordo com o disponibilizado pela agência regulatória. Nas comunicações primeiro foi identificado o princípio (ou os princípios ativos) envolvidos e, posteriormente, o nome comercial, quando disponível. As comunicações sem indicação de princípio ativo geralmente se referem aos medicamentos de uma classe farmacológica específica, assim, foi realizada a coleta dessa informação. Para fins de sistematização, os medicamentos envolvidos nas comunicações de segurança foram classificados de acordo com o primeiro e o terceiro níveis da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), uma

importante ferramenta utilizada no monitoramento e pesquisa do uso de medicamentos (OMS, 2018).

c) Motivo que levou à publicação da comunicação de segurança:

O motivo (ou problema) pelo qual a comunicação de segurança foi realizada pela agência regulatória foi coletado como descrito nos websites, por exemplo: risco de aumento de eventos cardiovasculares; recomendações quanto as doses divulgadas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para o tratamento antiviral com oseltamivir em crianças e; dores nas articulações que podem ser graves e incapacitantes devido ao uso de inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).

d) Histórico da avaliação:

Os pesquisadores coletaram o dado a respeito da origem da motivação que levou à comunicação de segurança. Essa origem pode estar relacionada a sinais gerados em avaliações de notificações espontâneas de danos associados aos medicamentos, a resultados de ensaios clínicos, a resultados de estudos observacionais, comunicados emitidos por outras agências regulatórias ou avaliações realizadas pela própria agência.

As comunicações de segurança foram classificadas, para ambas as agências de vigilância sanitária, em quatro tipos (alerta de segurança, inclusões em bula, retirada/suspensão do mercado e remoção de alerta), conforme descrito no Quadro 1.

4.4 ANÁLISE DE DADOS

Os dados das comunicações de segurança foram compilados no *software* Microsoft Office Excel® e analisados por meio do *software* R (4.0.2). As variáveis relacionadas as características das comunicações de segurança foram avaliadas em termos de frequência absoluta e frequência relativa e tabelas e gráficos foram criados para sumarizar as informações.

Quadro 1. Descrição da classificação dos tipos de comunicações de segurança.

TIPO DE ALERTA	DESCRIÇÃO
Alerta de segurança	Eventos adversos novos ainda não classificados, especialmente se forem graves; aparente aumento na gravidade de um evento classificado; ocorrência de eventos graves considerados raros na população em geral; novas interações produto-produto, produto-dispositivo ou produto-alimento; identificação de população em risco que não era conhecida antes; confusões com relação ao nome, rótulo, embalagens ou uso do produto ¹ .
Inclusões em bula	Solicitação ou inclusão de reações adversas, advertências e/ou contraindicações na bula.
Retirada/suspensão do mercado	Medicamentos retirados ou suspensos do mercado devido a graves reações adversas ou cancelamento do registro.
Remoção de alerta	Remoção do alerta de segurança baseado em evidências científicas.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo utilizou dados públicos disponíveis nos *websites* da Anvisa e do FDA, para os quais não há identificação de indivíduos. Portanto, avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) não foi requerida.

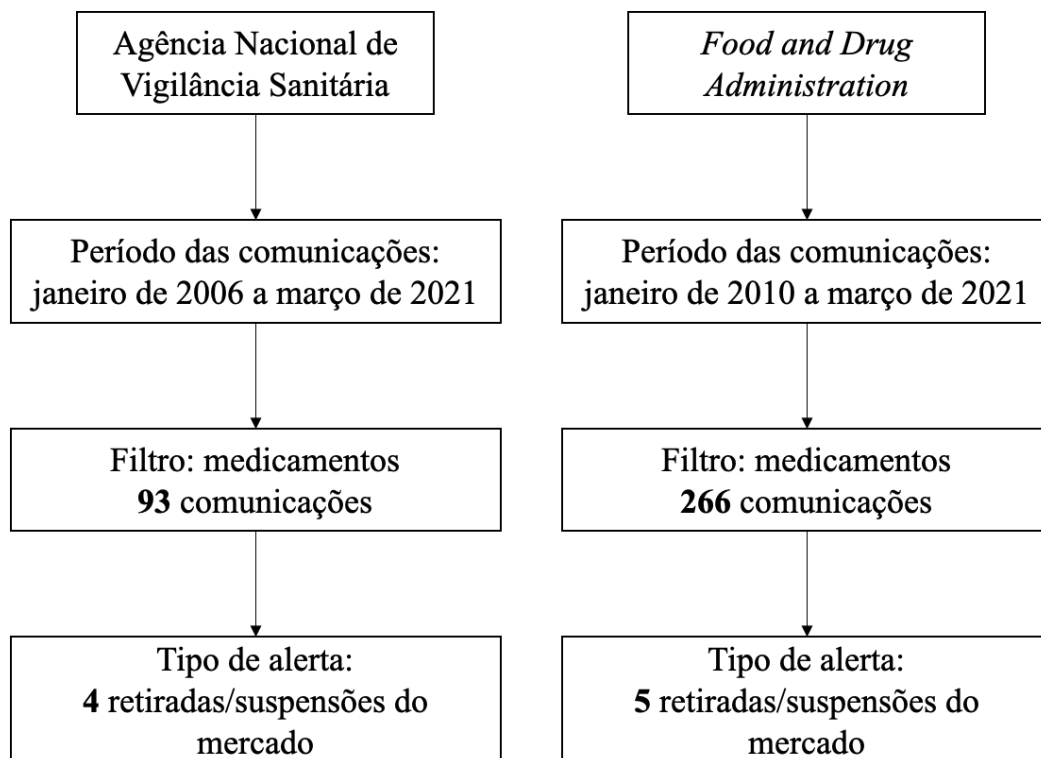
¹ Adaptado de YANG, Y.; WEST-STRUM, D. Compreendendo a Farmacoepidemiologia. AMGH Editora, 2013.

5 RESULTADOS

A Figura 1 mostra os resultados do processo de seleção das comunicações de segurança. No sistema da Anvisa foram resgatados no período (janeiro de 2006 a março de 2021) 93 comunicações de segurança relacionadas a medicamentos, sendo que deste total quatro (4,30%) comunicações foram de retirada/suspensão do medicamento do mercado. Segundo o registro, a motivação que levou à comunicação de segurança em 24 (21,81%) casos foi de dados advindos da análise de notificação espontânea.

Já no sistema do FDA (janeiro de 2010 a março de 2021) foram registradas 266 comunicações de segurança e cinco (1,88%) dessas foram relativas à retirada de medicamentos do mercado. A origem dos dados que subsidiaram a comunicação de segurança pelo FDA foi a notificação espontânea em 80 casos (30,08%) e resultados de ensaios clínicos em 43 (16,17%) casos relatados.

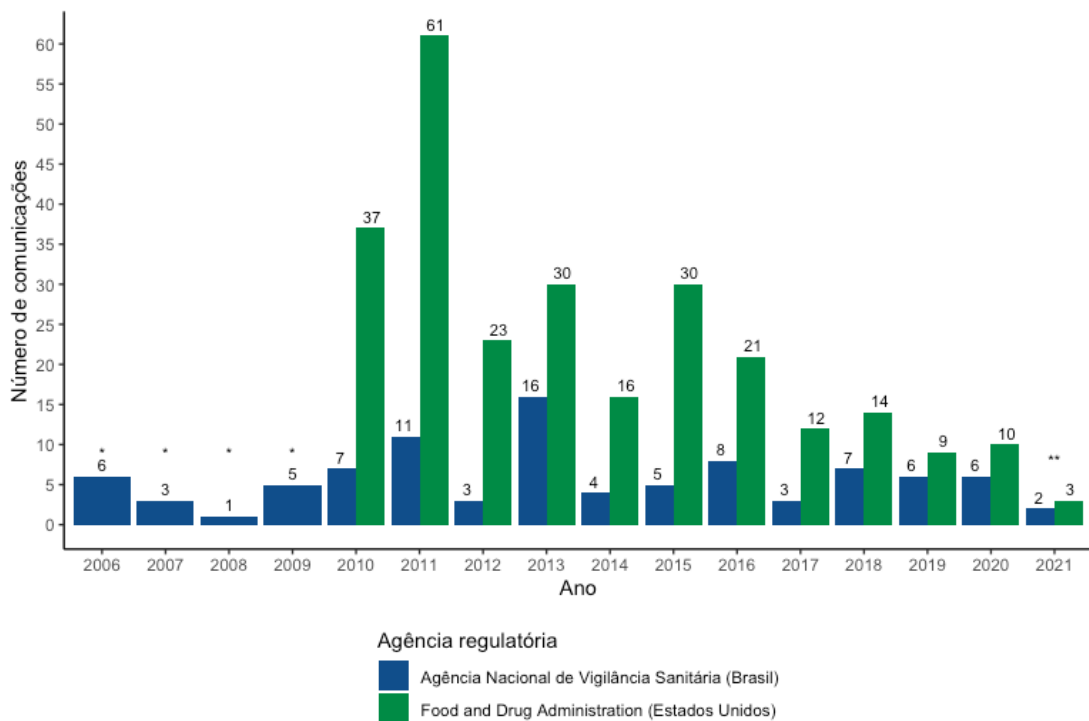
Figura 1. Fluxograma do processo de pesquisa e seleção das comunicações de segurança.



5.1 FREQUÊNCIA ANUAL DAS COMUNICAÇÕES DE SEGURANÇA

A Figura 2 mostra a frequência absoluta de publicação das comunicações de segurança ao longo dos anos considerados no estudo para cada uma das agências reguladoras. No Brasil, no ano de 2013 foi publicado o maior número de comunicações (n=16) comparado com os demais anos. As comunicações de retirada de medicamentos do mercado no Brasil datam de 2007 (n=1), 2010 (n=2) e 2013 (n=1). Já nos Estados Unidos, no ano de 2011 foram publicadas 61 comunicações, a maior frequência encontrada nos anos avaliados. Em relação à retirada do mercado, as comunicações são dos anos 2010 (n=2), 2011 (n=1), 2013 (n=1) e 2020 (n=1).

Figura 2. Frequência anual de comunicações de segurança publicadas pela Anvisa (2006 a março de 2021) e pelo FDA (2010 a março de 2021).



*Os dados das comunicações no *website* do FDA só foram encontrados a partir do ano de 2010.

**Os dados do ano de 2021 se referem as comunicações até 31 de março.

5.2 COMUNICAÇÕES DE SEGURANÇA SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO ATC

De acordo com o primeiro nível de classificação da ATC, o grupo de medicamentos que atua no sistema nervoso (n=20; 21,5%) foi o mais frequente nas comunicações brasileiras, seguindo pelo grupo dos anti-infecciosos para uso sistêmico (n=14; 15,1%). Nas comunicações norte-americanas, os produtos que atuam no sistema nervoso também foram os principais responsáveis pelas comunicações de segurança (n=61; 22,9%), seguido dos produtos que atuam no trato alimentar e metabolismo (n=42; 15,8%). A Tabela 1 mostra a classificação geral dos produtos envolvidos nas comunicações de segurança de acordo com o primeiro e o terceiro níveis da classificação ATC.

Tabela 1. Classificação dos medicamentos envolvidos nas comunicações de segurança publicados pela Anvisa (Brasil) e pelo FDA (Estados Unidos) segundo a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).

Classificação	Anvisa	FDA
<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (ATC)	Frequência n (%)	Frequência n (%)
A - Trato alimentar e metabolismo	10 (10,8)	43 (16,2)
Antiácidos	0	1
Antieméticos e antinauseante	2	3
Antipropulsivo	0	3
Medicamentos para constipação	0	2
Medicamentos para reduzir a glicose sanguínea	5	22
Medicamentos para úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico	0	4
Insulina e análogos	1	1
Preparações anti-obesidade	2	4
Sangue e produtos relacionados	0	1
Terapia Biliar	0	2
B - Sangue e órgãos formadores de sangue	8 (8,6)	16 (6,0)
Aditivos de solução intravenosa	1	1
Agentes antitrombóticos	3	11
Outras preparações anti-anêmicas	0	2

Continua

Preparações de ferro	1	1
Sangue e produtos relacionados	2	0
Vitamina K e outros homeostáticos	1	1
C - Sistema cardiovascular	10 (10,8)	21 (7,9)
Agentes modificadores de lipídios	3	5
Antiarrítmicos classes I e III	2	4
Bloqueadores do receptor de angiotensina II	0	6
Bloqueadores seletivos de canais de cálcio	1	2
Diuréticos low-ceiling, tiazidas	1	0
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	1	0
Outros agentes atuando sistema renina-angiotensina	0	1
Outros anti-hipertensivos	0	1
Outros diuréticos	0	1
Outras preparações cardíacas	1	1
Vasodilatadores periféricos	1	0
D - Medicamentos dermatológicos	0	6 (2,3)
Antipruríticos, anti-histaminicos, anestésicos	0	2
Antisépticos e desinfetantes	0	2
Preparações anti-acne de uso tópico	0	1
Quimioterápicos de uso tópico	0	1
G - Sistema genito-urinário e hormônios sexuais	6 (6,5)	10 (3,8)
Andrógenos	0	2
Contraceptivos hormonais de uso sistêmico	5	4
Estrógenos	0	1
Medicamentos utilizados em hipertrofia prostática	0	1
Outros ginecológicos	1	0
Urológicos	0	2
H - Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas	0	4 (1,5)
Agentes anti-paratireoides	0	1
Hormônios análogos do lobo da pituitária anterior	0	2
Preparações antitireoides	0	1
J - Anti-infecciosos para uso sistêmico	14 (15,1)	36 (13,5)

Continua

Antibacterianos de quinolona	1	5
Antimicóticos de uso sistêmico	2	5
Antivirais de ação direta	6	14
Macrolídeos, lincosamidas e esreptograminas	1	3
Outros antibacterianos	1	3
Outros antibacterianos beta-lactâmicos	0	4
Tetraciclina	0	2
Vacinas	2	0
Vacinas orais	1	0
L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	9 (9,7)	31 (11,7)
Agentes alquilantes	1	0
Alcalóides de plantas e outros produtos naturais	2	1
Hormônios e agentes relacionados	0	2
Imunossupressores	4	19
Inibidores da proteína quinase	1	5
Outros agentes antineoplásicos	1	4
M - Sistema músculo-esquelético	4 (4,3)	9 (3,4)
Anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroidais	3	2
Drogas que afetam a estrutura e mineralização óssea	1	4
Preparações antigota	0	2
Produtos tópicos para dor articular e muscular	0	1
N - Sistema nervoso	20 (21,5)	61 (22,9)
Agentes dopaminérgicos	1	4
Analgésicos	0	1
Anestésicos gerais	2	3
Anestésicos locais	0	3
Ansiolíticos	0	2
Antidepressivos	5	5
Antiepiléticos	2	9
Antipsicóticos	2	10
Drogas utilizadas em transtornos de vício	3	7
Hipnóticos e sedativos	0	4

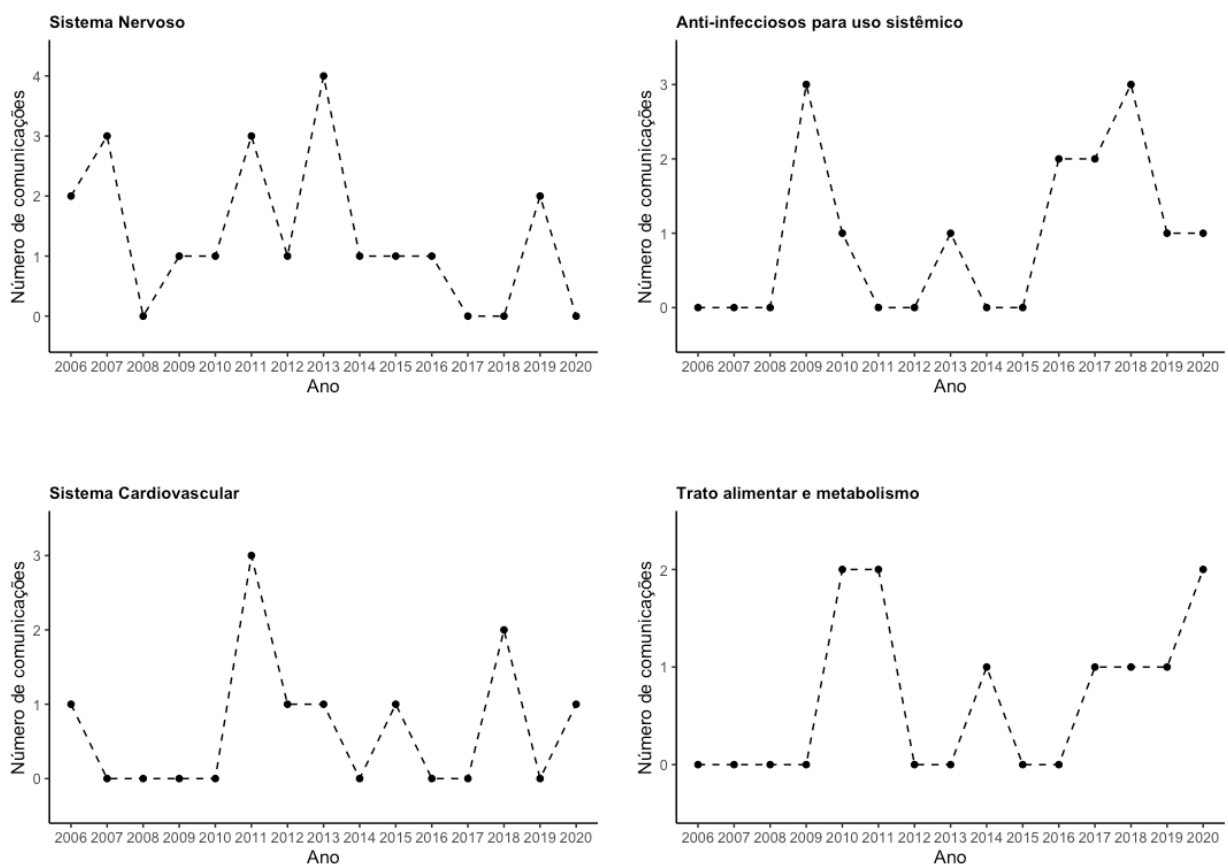
Continua

Opioides	1	5
Outros analgésicos e antipiréticos	3	2
Outros medicamentos do sistema nervoso	0	1
Preparações antimigrainas	0	1
Psicoestimulantes, agentes usados para TDAH e nootrópicos	1	4
P - Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	0	3 (1,1)
Antimaláricos	0	3
R - Sistema respiratório	4 (4,3)	14 (5,3)
Adrenérgicos de uso sistêmico	0	1
Anti-histamínicos de uso sistêmico	0	1
Descongestionantes e outras preparações nasais de uso tópico	2	1
Inalantes adrenérgicos	1	4
Outras drogas sistêmicas para doenças obstrutivas das vias aéreas	0	2
Supressores da tosse	0	5
Supressores de tosse, exceto combinações com expectorantes	1	0
S - Órgãos sensoriais	2 (2,2)	1 (0,4)
Indutor de dilatação	1	0
Corticosteroides	1	0
Descongestionantes e antialérgicos	0	1
V - Vários	2 (2,2)	10 (3,8)
Contraste médio de raio x iodado	1	1
Inflamação e detecção de infecção	1	0
Meios de contraste de imagem de ressonância magnética	0	4
Outros agentes de diagnóstico	0	2
Todos os outros produtos terapêuticos	0	3
Não consta/ Não possível classificar*	4 (4,3)	1 (0,4)

*Medicamentos que ainda não constam na lista ou não são passíveis de classificação pela *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). São eles: vacina contra a Covid-19, fitoterápicos e alerta específico para relação de medicamentos isentos de prescrição que pertencem a diferentes grupos ATC.

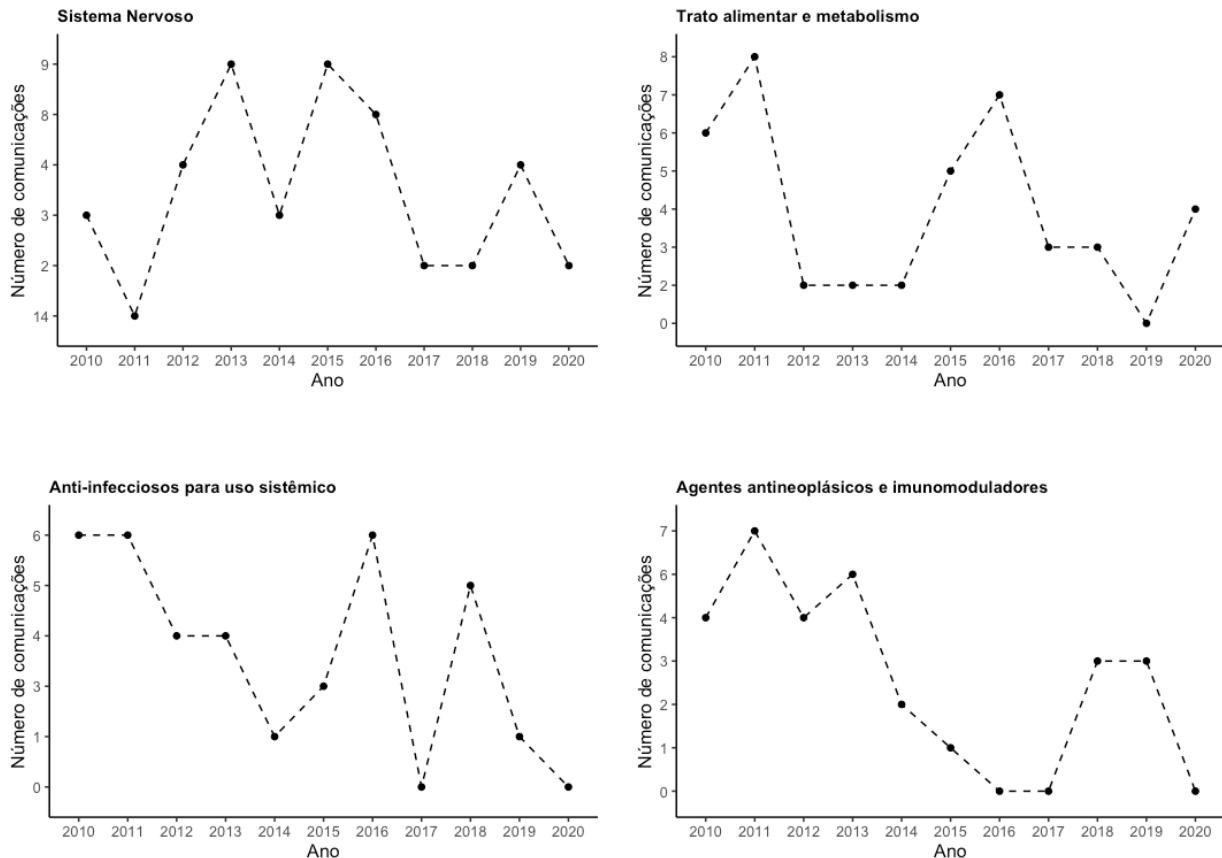
A figura 3 ilustra o número de comunicações de segurança ao longo dos anos de registro brasileiros (Anvisa) dos quatro principais grupos anatômicos da ATC envolvidos. Já a figura 4 mostra os mesmos dados, mas de acordo com os registros norte-americanos (FDA).

Figura 3. Frequência de comunicações de segurança da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) segundo o grupo anatômico da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).



*Os dados dos gráficos excluíram informações do ano de 2021, pois representam dados parciais.

Figura 4. Frequência de comunicações de segurança do *Food and Drug Administration* (FDA) segundo o grupo anatómico da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).



*Os dados dos gráficos excluíram informações do ano de 2021.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS COMUNICAÇÕES DE RETIRADA DO MERCADO

No total, quatro medicamentos foram retirados do mercado brasileiro no período devido a riscos associados (janeiro de 2006 a março de 2021). E o FDA retirou no período de análise cinco medicamentos do mercado entre janeiro de 2010 a março de 2021. A Tabela 2 descreve as características das comunicações relacionadas a suspensão da autorização para comercialização dos medicamentos, bem como relata os dados encontrados na literatura relacionados aos eventos adversos descritos.

Tabela 2. Caracterização das comunicações de segurança relacionadas à retirada/suspensão do medicamento do mercado.

Ano	Nome comercial	Nome do princípio ativo	Motivo da recomendação de retirada do mercado	Evidência na literatura científica
Agência Nacional de Vigilância Sanitária				
2013	Cordaptive	Ácido nicotínico/ laropiranto	Resultados de estudo demonstraram aumento significativo na incidência de EAM graves: sanguíneos e linfáticos, gastrointestinais, infecções, metabolismo, respiratório, musculoesquelético e pele.	Estudos indicam eventos adversos graves, aumento da miopatia ¹ , início de diabetes, sangramento e infecção ² , além de não reduzir o risco de eventos vasculares maiores ³ .
2010	Octagam	Imunoglobulina humana	Apresenta um risco maior que o esperado de EAM tromboembólicos: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar.	A suspensão foi motivada pelo risco aumentado de eventos adversos relacionados a um defeito de fabricação ⁴ . Estudos recentes demonstram segura diminuição de EAM ^{5,6} .
2010	Avandia	Rosiglitazona	Cancelamento do registro devido ao risco CV do medicamento	Estudos demonstram que a relação risco vs benefício são desfavoráveis, por aumentar o risco de infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular ^{7,8} .
2007	Agreal	Veraliprida	Apresenta eficácia limitada e é associado com EAM como depressão, ansiedade, e discinesia tardia, tanto durante, quanto após o tratamento	O Comitê de Medicamentos para Uso Humano concluiu que o uso de veraliprida tem mais riscos que benefícios, apresentando efeitos adversos neurológicos e psicológicos ⁹ .
Food and Drug Administration				
2020	Belviq, Belviq XR	Lorcasserina	FDA solicitou que o fabricante retirasse voluntariamente o medicamento para perda de peso do mercado, porque um EC mostra uma maior ocorrência de câncer.	Estudos demonstram que a ocorrência de câncer é maior em pacientes que fazem uso a longo prazo ¹⁰ . Outros estudos não confirmam aumento do risco de câncer, mas foi observada uma incidência de alguns subtipos como CA de pulmão e pâncreas ¹¹ .
2013	Iclusig	Ponatinibe	FDA solicitou ao fabricante do medicamento QT para leucemia que suspendesse a comercialização e as vendas devido ao risco de coágulos sanguíneos com risco de vida.	Comorbidades cardiovasculares preexistentes estão associadas ao aumento de efeitos adversos vasculares. A terapia deve ser recomendada segundo a relação de risco vs benefício ^{12, 13} .

2011	Xigris	Drotrecogina alfa ativada	Informa que em 25 de outubro de 2011, a <i>Eli Lilly and Company</i> anunciou a retirada do mercado. Em um estudo, o Xigris falhou em mostrar um benefício de sobrevida para pacientes com sepse grave e choque séptico	Em pacientes com choque séptico, não houve redução significativa de mortalidade em comparação com o placebo ^{14,15} .
2010	-	Propoxifeno	Recomendação contra a prescrição e o uso continuados do analgésico, porque novos dados mostram toxicidade ao coração, mesmo em doses terapêuticas. A FDA solicitou que as empresas retirassem voluntariamente do mercado.	Estudos demonstram que está envolvido em muitas mortes relacionadas ao medicamento ¹⁶ e maior toxicidade em overdose ¹⁷ .
2010	Meridia	Sibutramina	Recomendação contra a prescrição e o uso continuado de Meridia, por riscos CV desnecessários. FDA solicitou que Abbott Laboratories retirasse o medicamento do mercado.	Estudos apresentam dados de aumento de eventos cardiovasculares em comparação ao placebo, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, principalmente em indivíduos com doenças cardiovasculares pré-existent ^{18,19} .

CV: cardiovascular; EAM: evento adverso a medicamento; FDA: *Food and Drug Administration*; EC: ensaio clínico; QT: quimioterápico.

- 1 HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *European heart journal*, v. 34, n. 17, p. 1279-1291, 2013.
- 2 HAYNES, Richard et al. Serious adverse effects of extended-release niacin/laropiprant: results from the Heart Protection Study 2–Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) Trial. *Clinical therapeutics*, v. 41, n. 9, p. 1767-1777, 2019.
- 3 HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 3, p. 203-212, 2014.
- 4 UNITED KINGDOM, GOV.UK. Octagam intravenous immunoglobulin 5% and 10%: licence suspensions lifted. 2014. Disponível em: < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/octagam-intravenous-immunoglobulin-5-and-10-licence-suspensions-lifted>>. Acesso em 12 out. 2021.
- 5 WIETEK, Stefan et al. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin octagam® 10% in patients with immune thrombocytopenia: a post-authorisation safety analysis of two non-interventional phase IV trials. *Hematology*, v. 23, n. 4, p. 242-247, 2018.
- 6 FRENZEL, Wolfgang et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, v. 54, n. 11, p. 847, 2016.
- 7 NISSEN, Steven E.; WOLSKI, Kathy. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Archives of internal medicine*, v. 170, n. 14, p. 1191-1201, 2010.
- 8 NISSEN, Steven E.; WOLSKI, Kathy. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine*, v. 356, n. 24, p. 2457-2471, 2007.
- 9 COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. A greal – Article 31 referral – Annex I, II. 2007. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Agreal_31/WC500_011916.pdf>. Acesso em 12 out. 2021.

-
- 10 SHARRETTS, John et al. Cancer Risk Associated with Lorcaserin—The FDA’s Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 11, p. 1000-1002, 2020.
 - 11 MESQUITA, Leonardo et al. Is lorcaserin really associated with increased risk of cancer? A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, v. 22, n. 3, p. e13170, 2021.
 - 12 CORTES, Jorge. Et al. Long-term follow-up of ponatinib efficacy and safety in the phase 2 PACE trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* v. 124, n. 21, 2014.
 - 13 CORTES, Jorge. Et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 132, n. 4, p. 393-404, 2018.
 - 14 RANIERI, V. Et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 22, p. 2055-2064, 2012.
 - 15 PÓVOA, Pedro. Et al. Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS-Shock trial. *Critical Care*, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2015.
 - 16 TRAYNOR, Kate. Close vote by FDA advisers favors propoxyphene withdrawal. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 66, n. 6, p. 518-520, 2009.
 - 17 RAY, Wayne. Et al. Propoxyphene and the risk of out-of-hospital death. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, v. 22, n. 4, p. 403-412, 2013.
 - 18 SCHEEN, André. Sibutramine on cardiovascular outcome. *Diabetes Care*, v. 34, n. Supplement 2, p. S114-S119, 2011.
 - 19 JAMES, W. Et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 10, p. 905-917, 2010.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo realizou a sistematização das informações relacionadas as comunicações de segurança relacionadas a medicamentos publicadas no Brasil (n=93) e nos Estados Unidos (n=266) pelas suas respectivas agências regulatórias ligadas à vigilância sanitária. O estudo permitiu caracterizar as comunicações ao longo do tempo e em termos do grupo da classificação ATC e medidas adotadas, especificando importante monitoramento pós-mercado. A avaliação da segurança dos medicamentos no pós-mercado é importante para todos os envolvidos: os pacientes, profissionais de saúde, autoridades regulatórias e indústria farmacêutica, uma vez que danos podem acontecer pelo risco inato aos medicamentos (SÁ, 2019). Assim, os profissionais de saúde e população em geral devem estar conscientes de qualquer problema de segurança relacionado a medicamentos para minimizar os riscos associados (OMS, 2005).

Nesse estudo o número de comunicações ao longo do tempo foi variável, não demonstrando tendência no aumento de comunicações. Em estudo realizado em Portugal pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) foram identificados 304 alertas de segurança entre os anos de 2002 e 2014, com tendência crescente no número de alertas ao longo dos anos de estudo (SOARES *et al*, 2015), o que diverge do nosso estudo. Um aumento na quantidade de alertas por ano poderia ser esperado por um aumento da importância que a farmacovigilância tem conquistado ao longo do tempo (OMS, 2005). Ainda, o aumento do número de notificações de RAM recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) em Portugal tem sido motivado pela aplicação de estratégias de promoção. Entre elas, a notificação espontânea por meio do uso da tecnologia tem facilitado a criação de formulários online, incluindo o recolhimento de RAM diretamente dos sistemas de prescrição e registros clínicos (HERDEIRO *et al*, 2012).

Embora o presente estudo não tenha demonstrado tendência crescente no número de alertas, foi observada similar variação do número de comunicações tanto para a Anvisa, quanto para o FDA. Esse fato pode estar relacionado com os sinais gerados nas avaliações das notificações, uma vez que a maioria dos alertas da Anvisa foram originados por comunicados emitidos por outras agências regulatórias, principalmente do FDA e da *European Medicines Agency* (EMA). Esse resultado corrobora com a relevância da descentralização e globalização do compartilhamento das informações sobre medicamentos, discutindo dados de segurança obtidos sobre medicamentos

específicos e sobre as decisões tomadas no campo regulatório, promovendo assim, a identificação rápida de sinais de segurança (OMS, 2005). Por outro lado, percebe-se uma menor taxa de notificação de suspeitas de RAM, acarretando em menor número de alertas de segurança emitidas pela agência brasileira. Tal situação sugere baixa atividade e efetividade da Anvisa, no que tange ao processo de geração de informações para subsidiar a tomada de decisão regulatória (PEPE; NOVAES, 2020).

O uso de medicamentos em larga escala, como consequência da globalização, exige constante aprimoramento e sistemas eficientes de farmacovigilância internacional. Faz-se mister enfatizar a importância da contínua melhora dos sistemas de identificação de sinais e monitorização, além de incentivar o relato de notificações espontâneas de RAM por parte dos profissionais de saúde e usuários de medicamentos (OMS, 2005). Um exemplo de esforços para globalização da farmacovigilância e do uso mais seguro de medicamentos é o centro de monitoramento *Uppsala Monitoring Centre* (UMC). A organização reúne países membros responsáveis por submeter relatórios das notificações espontâneas de suspeitas de EAM para o banco de dados internacional chamado de *VigiBase*®, para posterior análise dos padrões globais de suspeita de danos causados pelos medicamentos (UMC, 2021).

Os dados descritos nas comunicações de segurança trazem a participação dos sinais gerados pelas notificações espontâneas em suas publicações, correspondendo a 21,81% no Brasil e 30,08% nos Estados Unidos. A notificação espontânea durante a fase de pós-comercialização gera dados de segurança de medicamentos, inclusive, mais do que os ensaios clínicos pré-comercialização (LESTER *et al*, 2013).

O sistema de notificação espontânea é o principal método de farmacovigilância, sendo baseado no relato de suspeita de um EAM a um centro de farmacovigilância local ou nacional. A principal função da notificação é a detecção de RAM novas, raras e graves, que permaneceram não detectadas nos ensaios clínicos durante o desenvolvimento de medicamentos (OMS, 2005). As informações dessas notificações são usadas para identificar possíveis sinais, caracterizados por um conjunto de dados que sugerem a existência de uma possível relação causal entre um medicamento e um evento adverso. A detecção e a confirmação desses sinais através do estudo das evidências clínicas são repassadas às autoridades reguladoras, responsáveis por decidir se são necessárias ações adicionais, podendo ou não gerar alertas de segurança (UMC, 2021).

Embora seja indubitável a importância dos alertas de segurança para a tomada de decisão por parte dos interessados envolvidos na utilização de medicamentos, há uma crescente preocupação quanto à eficácia desses alertas. No Canadá, foi publicado um estudo que observou os efeitos de alertas de segurança publicados por agência regulatória sobre o uso de agentes antipsicóticos atípicos, convencionais e seus efeitos adversos (VALIYEVA, 2008). O impacto do alerta foi limitado e não sugeriu diminuição no uso desses medicamentos. Outros estudos sugeriram que os avisos têm pouco ou nenhum efeito sobre o uso de medicamentos (SHATIN, 2005; SMALLEY, 2000). Nesse ponto, salienta-se a necessidade de abordagens abrangentes e coordenadas envolvendo as agências regulatórias, as fabricantes de medicamentos e os profissionais da saúde, no intuito de contribuir para o uso seguro de medicamentos potencialmente perigosos.

Em 2017, considerando essa conjuntura do uso seguro de medicamentos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou o Terceiro Desafio Global para a Segurança do Paciente, que objetiva reduzir o risco de eventos adversos graves e evitáveis em 50% ao longo de 5 anos, que também são escopo das ações de farmacovigilância. Para tal, conta com o compromisso e a articulação entre os responsáveis de todos os processos do medicamento, estabelecendo a meta de fortalecer a qualidade dos dados de monitorização dos danos, e assim, poder fornecer orientação e desenvolver estratégias para garantir a assistência à saúde dos pacientes e o uso seguro dos medicamentos (OMS, 2017).

Segundo a classificação ATC (primeiro nível) o principal grupo relacionado às comunicações de segurança foi dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (grupo anatômico N), seguido dos anti-infecciosos de uso sistêmico (grupo anatômico J) para a Anvisa e trato alimentar e metabolismo (grupo anatômico A) para o FDA. Em Portugal (2002-2014) os códigos da classificação ATC em relação ao grupo anatômico mais frequentes nos alertas de segurança foram sistema musculoesquelético (grupo M) (n=53), sistema nervoso (grupo N) (n=42) e sangue (grupo B) (n=34) (SOARES *et al*, 2015). Já um estudo brasileiro que avaliou eventos de segurança na vigilância pós-mercado entre 2003 e 2013 os grupos anatômicos mais frequentes foram antineoplásicos e imunomodulares (grupo L) (n=46), trato alimentar e metabolismo (grupo A) (n=27) e anti-infecciosos de uso sistêmico (grupo J) (12,6%) (BOTELHO *et al*, 2017).

A classe do medicamento envolvido nas questões de segurança pode influenciar nas ações pós-comercialização. Antineoplásicos e imunomoduladores (quarto grupo anatômico segundo a

ATC mais frequente no nosso estudo) têm o risco sanitário dobrado comparado a outros grupos, independente do nível de inovação, segundo estudo conduzido na Europa (MOL *et al*, 2013). Essa classe é geralmente citada como uma das que está associada com elevado nível de ações em âmbito de regulação, visto que são de difícil manejo clínico e aprovados com banco de dados de segurança relativamente pequeno (MOL *et al*, 2013; MOL *et al*, 2010).

Mol e colaboradores (2010) evidenciam também que o tempo de publicação dos alertas de segurança podem variar de acordo com a classe, além do o tipo de problema e o status do medicamento. Geralmente para os medicamentos órfãos, imunológicos e biológicos, o tempo é relativamente mais rápido. Medicamentos que apresentam eventos adversos psiquiátricos, cardiovasculares, trombóticos e risco maior para intoxicação também costumam ter alertas emitidos mais cedo, considerando a entrada no mercado, em comparação a outros tipos de eventos adversos. Em contraste, medicamentos do grupo ATC “Sistema genito-urinário e hormônios sexuais” receberam alertas após anos de comercialização.

Neste estudo, os códigos da classificação ATC no terceiro nível em relação ao grupo anatômico N mais frequente foram relacionados aos antidepressivos (n=5) para a Anvisa e aos antipsicóticos (n=10) para o FDA. Segundo OMS (2013), estudos evidenciaram que 50% dos indivíduos interrompem o tratamento com antidepressivos por motivos relacionados à ocorrência de eventos adversos. Essa alta taxa de descontinuação do tratamento impacta no desenvolvimento de medicamentos psicoativos, uma vez que há aumento da taxa de insucesso nos ensaios clínicos, gerando alto custo associado aos programas de pesquisa. Esse motivo pode se relacionar, provavelmente, com a numerosa quantidade de alertas de segurança, como no resultado encontrado.

Segundo os alertas de segurança publicados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, os motivos mais prevalentes que levaram à retirada e/ou suspensão dos quatro medicamentos foram eventos adversos cardiovasculares, neurológicos e psicológicos. Um estudo realizado com medicamentos registrados na União Europeia apontou resultado semelhante, com prevalência de retirada do mercado devido a reações cardiovasculares, seguida de toxicidade hepática, neurológica e psiquiátrica (MCNAUGHTON; HUET; SHAKIR, 2014). A prevalência de motivos para retirada dos cinco medicamentos publicados na agência *Food and Drug Administration*, relatados no nosso estudo, foi relacionada com riscos de câncer, riscos de eventos cardiovasculares e relação risco vs benefício não comprovada.

Ademais, alguns medicamentos que foram retirados no Brasil, também foram retirados na Europa, como o Avandia® (rosiglitazona) e Agreal® (veraliprida). Em comparação dos Estados Unidos com a Europa, o medicamento em comum retirado foi o Meridia® (sibutramina) (MCNAUGHTON; HUET; SHAKIR, 2014). Não foi observada a retirada de medicamentos em comum entre o Brasil e os Estados Unidos.

O Octagam® foi o único medicamento com alerta de suspensão do mercado brasileiro e que retornou para comercialização, até o presente estudo. Em 2010, a suspensão foi motivada pelo aumento da frequência de eventos adversos tromboembólicos, como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio. Entretanto, reconheceu-se que o risco aumentado desses eventos estava relacionado a um defeito de fabricação, que levou a níveis aumentados de substâncias trombogênicas no produto finalizado (BRASIL, 2010; UNITED KINGDOM, 2014).

De maneira geral, na pós-comercialização, quando evidenciado que os benefícios de um medicamento não superam os seus riscos, a retirada do mercado é o caminho mais provável. Essa avaliação do risco vs benefício é um processo contínuo e permanece ao longo do seu ciclo de vida no mercado (BOTELHO *et al*, 2017; MOL *et al*, 2010).

Estima-se que pelo menos 5% das admissões hospitalares e dois terços das complicações após a alta hospitalar são por causa de EAM (PIRMOHAMED, 2004). Essa alta taxa causa impacto na saúde pública e conseqüente preocupação das agências regulatórias. Um longo período entre a aprovação e a advertência podem resultar, portanto, em graves danos a usuários de medicamentos (HENNESSY; STROM, 2015). Estudo realizado com os alertas brasileiros entre os anos 2003 e 2013 identificou que a média de tempo entre a aprovação do medicamento pela Anvisa e o alerta de segurança ser publicado no site da agência regulatória foi de 52 meses (BOTELHO *et al*, 2017). Estudos realizados no contexto da *European Medicines Agency* (EMA) mostram que o tempo em mediana entre a aprovação do medicamento e o alerta de segurança foram de 39,5 a 82,5 meses (REBER *et al*, 2013; ZEITOUN *et al*, 2015).

Entretanto, é notório lembrar que o perfil de risco e benefício do medicamento, por limitações de estudos pré-comercialização, necessita de monitoramento durante todo o seu ciclo de vida, tornando-se um elemento central da detecção precoce e estratégias de minimização de risco (MOL *et al*, 2010).

O objetivo fundamental da regulamentação, através das autoridades regulatórias, é garantir que os medicamentos sejam seguros e eficazes, a fim de proteger a saúde pública. Na pós-

comercialização, as informações sobre novos riscos de reações adversas de um medicamento são comunicadas pelas autoridades regulatórias através de comunicados de alertas aos prescritores, fabricantes e ao público. Para que os comunicados tenham relevância, é necessário encorajar a conscientização sobre a segurança e o uso racional de medicamentos entre os profissionais da saúde e a população (OMS, 2005).

6.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

A relevância dessa pesquisa se dá na medida em que as contribuições teóricas e práticas que este estudo apresenta possam subsidiar as concepções e avaliações com referência às ações desenvolvidas pelas autoridades sanitárias, além de contribuir para melhorias no processo de uso dos medicamentos tanto do ponto de vista dos profissionais de saúde quanto da comunidade científica. Em contraste, uma limitação do estudo é a utilização da fonte de dados oriundo do sistema exclusivo das agências regulatórias, que podem não ter identificado todas as informações importantes dos alertas de segurança novos, incluindo as retiradas do mercado.

CONCLUSÃO

A informação disponível quando da autorização para comercialização de um medicamento é limitada, mesmo com a rigorosidade dos ensaios clínicos. Nesse sentido, a farmacovigilância tem um importante papel durante o período de pós-comercialização em contextos de vida real. A crescente conscientização quanto a importância da farmacovigilância tanto para os profissionais, quanto para a população, vai além dos limites técnicos da detecção e identificação de novos sinais relativos à segurança. A globalização, a tecnologia, o consumismo e o livre comércio transformaram o acesso de todos aos medicamentos e às informações sobre eles. Com isso, há a preocupação de novas demandas de segurança, como a automedicação, o uso indevido de medicamentos, a venda ilegal e a falsificação. Os centros nacionais de farmacovigilância e as autoridades regulatórias precisam, portanto, serem capazes de identificar esses problemas antes que causem graves impactos na segurança do paciente. (OMS, 2002).

As comunicações de segurança publicadas pelas autoridades reguladoras nacionais de vigilância sanitária (incluindo EAM relacionados ao uso crônico do medicamento, ou mudanças da frequência de ocorrência de um EAM com alterações necessárias na bula) permitem que profissionais de saúde e comunidade em geral possam ser informados a respeito de novos dados a respeito do perfil de segurança dos medicamentos.

Assim, de forma a aumentar a eficácia dos sistemas de farmacovigilância, é relevante que os profissionais de saúde, bem como os pacientes, tenham consciência da relação dos riscos vs benefícios dos medicamentos e da importância das notificações espontâneas. O endereço eletrônico das agências regulatórias Anvisa² e FDA³ conta com espaços voltados a fornecer informações sobre o uso adequado, segurança e armazenamento de medicamentos para os pacientes, especificando informações que podem auxiliar a prevenir graves eventos adversos.

² <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos>

³ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safe-use-initiative>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Medication Errors and Adverse Drug Events. Medication Errors and Adverse Drug Events. 2019. Disponível em: <<https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events>>. Acesso em 01 setembro 2021.

ALVES, C.; MARQUES, F.; MACEDO, A. Drug-safety alerts issued by regulatory authorities: usefulness of meta-analysis in predicting risks earlier. **European journal of clinical pharmacology**, v. 70, n. 6, p. 745-756, 2014.

ASSIRI, G. et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. **BMJ Open**, v. 8, n. 5, p. e019101. 2018.

BITENCOURT, C. R. et al. Farmacovigi-
lância de desvios de qualidade na rede pública de saúde. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, 2018; 9(4):e094.003.

BOSCH, C. Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. Análisis desde la perspectiva legal y ética. Universidade de Barcelona. Barcelona, 2012.

BOTELHO, S. et al. Postmarketing safety events relating to new drugs approved in Brazil between 2003 and 2013: a retrospective cohort study. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n. 4, p. 493-499, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>. Acesso em 01 outubro 2021.

BÜRKLE, T. et al. A new approach to identify, classify and count drug-related events. **British journal of clinical pharmacology**, v. 76, p. 56-68, 2013.

CIOMS. Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI. Geneva, 2005. Disponível em: < https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgment_Safety_Info.pdf>. Acesso em 14 maio 2021.

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. Agreal – Article 31 referral – Annex I, II. 2007. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Agreal_31/WC500011916.pdf>. Acesso em 12 outubro 2021.

CORTES, J. et al. Long-term follow-up of ponatinib efficacy and safety in the phase 2 PACE trial. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology** v. 124, n. 21, 2014.

CORTES, J. et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 132, n. 4, p. 393-404, 2018.

CRAVEIRO, N. S. et al. Drug Withdrawal Due to Safety: A Review of the Data Supporting withdrawal decision. **Current drug safety**, v. 15, n. 1, p. 4-12, 2020.

EGBERTS, T. et al. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. **BMJ**, v. 313, n. 7056, p. 530-531, 1996.

FORNASIER, G. et al. An historical overview over Pharmacovigilance. **International journal of clinical pharmacy**, v. 40, n. 4, p. 744-747, 2018.

FRENZEL, W. et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v. 54, n. 11, p. 847, 2016.

HAYNES, R. et al. Serious adverse effects of extended-release niacin/laropiprant: results from the Heart Protection Study 2–Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) Trial. **Clinical therapeutics**, v. 41, n. 9, p. 1767-1777, 2019.

HENNESSY, S.; STROM, B. Improving postapproval drug safety surveillance: getting better information sooner. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 55, p. 75-87, 2015.

HERDEIRO, M.; FERREIRA, M.; RIBEIRO-VAZ, I.; POLONIA, J.; COSTA-PEREIRA, A. The portuguese pharmacovigilance system. **Acta medica portuguesa**, v. 25, n. 4, p. 241-249, 2012.

HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 3, p. 203-212, 2014.

HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. **European heart journal**, v. 34, n. 17, p. 1279-1291, 2013.

JAMES, W. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 10, p. 905-917, 2010.

KIM, H-J. et al. Characteristics and trends of spontaneous reporting of therapeutic ineffectiveness in South Korea from 2000 to 2016. **PLoS One**, v. 14, n. 2, p. e0212905. 2019.

LEAL, M. M. et al. 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**, v. 27, n. 1, p. 379-387, 2019.

LEANDRO, J; SANTOS, F. História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa, 1959-1962. **Saúde e Sociedade**, v.24, n.3, p.991-1005. 2015.

LESTER, J. et al. Evaluation of FDA safety-related drug label changes in 2010. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 22, n. 3, p. 302-305, 2013.

MCNAUGHTON, R.; HUET, G.; SHAKIR, S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. **BMJ open**, v. 4, n. 1, p. e004221, 2014.

MELGAREJO, C.; MASTROIANNI, P.; VARALLO, F. Promoção da cultura de notificação de incidentes em Saúde. São Paulo: **Editora Unesp**, 2019.

MESQUITA, L. et al. Is lorcaserin really associated with increased risk of cancer? A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 22, n. 3, p. e13170, 2021.

MOL, P. et al. A decade of safety-related regulatory action in the Netherlands. **Drug safety**, v. 33, n. 6, p. 463-474, 2010.

MOL, P. et al. Post-approval safety issues with innovative drugs: a European cohort study. **Drug safety**, v. 36, n. 11, p. 1105-1115, 2013.

MOORE, T. J. et al. Completeness of serious adverse drug event reports received by the US Food and Drug Administration in 2014. **Pharmacoepidemiol Drug Safety**, v. 25, n. 6, p. 713-718. 2016.

MORIMOTO, T. et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. **BMJ Quality & Safety**, v. 13, n. 4, p. 306-314, 2004.

MORO, A.; INVERNIZZI, N. A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 24, p. 603-622, 2017.

NISSEN, S.; WOLSKI, K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. **Archives of internal medicine**, v. 170, n. 14, p. 1191-1201, 2010.

ONAKPOYA, I. J.; HENEGHAN, C. J.; ARONSON, J. K. Worldwide withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review and analysis. **Crit Rev Toxicol**, v. 46, n. 6, p. 477-489. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). A Importância da Farmacovigilância: monitorização da segurança de medicamentos. Brasília, 2005. 48p. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em 12 outubro 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety. 2009. Disponível em: https://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf. Acesso em 19 setembro 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Glossary of pharmacovigilance terms. 2020. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/publications/glossary/>>. Acesso em 01 setembro 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Medication without harm: WHO Global Patient Safety Challenge. World Health Organization, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Geneva, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. 2002. Disponível em: < <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance> >. Acesso em 14 maio 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Uppsala Monitoring Centre. Putting patient safety first. 2021. 6p. Disponível em: <https://www.who-umc.org/about-us/who-we-are/our-story/>. Acesso em 27 setembro 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). ATC/DDD Index 2021. 2021 Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em 04 agosto 2021.

PACHECO, B. Histórico da legislação sanitária em farmacovigilância. Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014.

PAPASEIT, E.; GARCÍA-ALGAR, O.; FARRÉ, M. Talidomida: una historia inacabada. **An Pediatr (Barc)**, v. 78, n. 5, p. 283-87, 2013.

PEDERSEN, S. A. et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. **J Am Acad Dermatol**, v., 78, n. 4, p. 673-681.e9. 2018.

PEPE, V.; NOVAES, H. Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00043019, 2020.

PHARMACOVIGILANCE RISK ASSESSMENT COMMITTEE. PRAC strategy on measuring the impact of Pharmacovigilance activities. 2017. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other_/2016/01/WC500199756.pdf >. Acesso em 15 maio 2021.

PIRMOHAMED, M. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **Bmj**, v. 329, n. 7456, p. 15-19, 2004.

PÓVOA, P. et al. Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS-Shock trial. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2015.

RANIERI, V. et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 22, p. 2055-2064, 2012.

RAY, W. et al. Propoxyphene and the risk of out-of-hospital death. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 22, n. 4, p. 403-412, 2013.

REBER, K. et al. When direct health-care professional communications have an impact on inappropriate and unsafe use of medicines. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 93, n. 4, p. 360-365, 2013.

ROUTLEDGE, P. 150 years of pharmacovigilance. **Lancet (British edition)**, v. 351, n. 9110, p. 1200-1201, 1998.

SÁ, A. Avaliação de plano de farmacovigilância para o registro de medicamento no Brasil: uma ferramenta proativa de farmacovigilância. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 82f, 2019.

SCHEEN, A. Sibutramine on cardiovascular outcome. **Diabetes Care**, v. 34, n. Supplement 2, p. S114-S119, 2011.

SHARRETT, J. et al. Cancer Risk Associated with Lorcaseerin—The FDA’s Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 11, p. 1000-1002, 2020.

SHATIN, D. et al. Impact of mailed warning to prescribers on the co-prescription of tramadol and antidepressants. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 14, n. 3, p. 149-154, 2005.

SMALLEY, W. et al. Contraindicated use of cisapride: impact of food and drug administration regulatory action. **Jama**, v. 284, n. 23, p. 3036-3039, 2000.

SOLOTKE, M. T. et al. New and incremental FDA black box warnings from 2008 to 2015. **Expert Opin Drug Saf**, v. 17, n. 2, p. 117-123, 2018.

SOARES, S. et al. Safety Alerts: An Observational Study in Portugal. **Clin Ther**, v. 37, n. 9, p. 2122-2122, 2015.

TRAYNOR, K. Close vote by FDA advisers favors propoxyphene withdrawal. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 6, p. 518-520, 2009.

UNITED KINGDOM, GOV.UK. Octagam intravenous immunoglobulin 5% and 10%: licence suspensions lifted. 2014. Disponível em: < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/octagam-intravenous-immunoglobulin-5-and-10-licence-suspensions-lifted>>. Acesso em 12 outubro 2021.

VALIYEVA, E. et al. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. **Cmaj**, v. 179, n. 5, p. 438-446, 2008.

WIETEK, S. et al. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin octagam® 10% in patients with immune thrombocytopenia: a post-authorisation safety analysis of two non-interventional phase IV trials. **Hematology**, v. 23, n. 4, p. 242-247, 2018.

WOLFE, D. et al. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: a systematic review of systematic reviews. **PloS one**, v. 13, n. 10, p. e0205426, 2018.

YOKOI, T. Troglitazone. **Handb Exp Pharmacol**. 2010;(196):419-35.

ZEITOUN, J. D. et al. Regulatory review time and post-market safety events for novel medicines approved by the EMA between 2001 and 2010: a cross-sectional study. **British J Clin Pharmacol**, v. 80, n. 4, p. 716-726, 2015.