

Formulários de notificação de reações adversas a medicamento nos sistemas de farmacovigilância do Brasil e outros doze países latino-americanos: análise comparativa

Adverse drug reaction notification forms of the pharmacovigilance systems in Brazil and twelve other Latin-American countries: a comparative analysis

Daniel Marques Mota (<http://orcid.org/0000-0003-4156-0138>)¹

Álvaro Vigo (<http://orcid.org/0000-0002-5797-9470>)²

Ricardo de Souza Kuchenbecker (<http://orcid.org/0000-0002-4707-3683>)²

Abstract *The scope of this study was to assess the forms used to report suspected adverse drug reactions (ADR) to the pharmacovigilance system in Brazil and twelve other Latin-American countries. The study comprised three stages. In the first stage, the forms were attributed a score relating to the presence of critical items to generate ADR notification. In the second stage, the variables of the forms were quantified and classified regarding feasibility to contribute to an appropriate assessment of causality. In the last stage, hierarchical clustering was used to identify similar forms. The Venezuelan form achieved the highest score (18 points). The median number of variables in the forms of each country was 41 [26 (Guatemala) to 95 (Brazil)]. Most of the variables of the form were classified as life-critical and the majority contribute as an alternative explanation to causality assessment. Four clusters were identified (1, 2, 3 and 4). The forms of Brazil and Bolivia formed two distinct groups, 1 and 3 respectively. The results of this study indicate the need to change the forms of the different countries studied or even delete some variables, making them more appropriate for the process of assessment of ADR causality.*

Key words *Drug-related side effects and adverse reactions, Pharmacovigilance, Adverse drug reaction reporting systems.*

Resumo *Avaliou-se os formulários de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) do sistema de farmacovigilância do Brasil e outros doze países latino-americanos. O estudo foi composto por três etapas. Na primeira, os formulários foram pontuados em relação à presença de itens essenciais para compor uma notificação de RAM. Na segunda, as variáveis dos formulários foram quantificadas e classificadas, quanto à razoabilidade em contribuir para a avaliação de causalidade. Na última etapa, recorreu-se à análise de agrupamento hierárquico para identificar os formulários similares. O formulário da Venezuela obteve a maior pontuação (18 pontos). A mediana das variáveis nos formulários dos países foi de 41 [26 (Guatemala) a 95 (Brasil)]. A maioria das variáveis dos formulários foram classificadas como vitais e a maior parte contribui como fator de explicação alternativo para a avaliação de causalidade. Quatro agrupamentos foram identificados (1, 2, 3 e 4). Os formulários do Brasil e da Bolívia formaram dois grupos distintos, 1 e 3 respectivamente. Há necessidade de modificação dos formulários dos países ou até mesmo exclusão de variáveis, tornando-os mais adequados ao processo de avaliação da causalidade das RAM.*

Palavras-chave *Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, Farmacovigilância, Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos*

¹ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. SIA Trecho 05, Guará. 71205-050 Brasília DF Brasil. dmarques2003@yahoo.com.br

² Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre RS Brasil.

Introdução

As reações adversas a medicamentos (RAM) são uma causa frequente, nem sempre previsível, de morbidade e mortalidade¹⁻⁵. Diferentes métodos de monitoramento de RAM na etapa de pós-comercialização têm sido utilizados em diversos estudos⁶⁻¹⁰. A notificação espontânea é, possivelmente, o método mais amplamente utilizado por vários sistemas governamentais de farmacovigilância^{11,12}, a exemplo do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) do Brasil¹³.

No âmbito do SINAF, o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, formulário-medicação que ocasionou danos à saúde (Notivisa-medicação) é um sistema informatizado *online* que recebe e armazena as notificações espontâneas de casos suspeitos e confirmados de RAM. O Notivisa-medicação é gerenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – órgão nacional de regulação de medicamentos no Brasil – e constitui-se no principal repositório de dados sobre RAM e outros eventos adversos a medicamentos do SINAF.

As RAM notificadas no Notivisa-medicação passam por um processo de análise realizado por especialistas da Anvisa, objetivando obter informações adicionais para a investigação do caso e avaliação de causalidade nos termos propostos pelo método da Organização Mundial da Saúde (OMS)^{13,14}. Este visa atribuir a um medicamento específico, em uma escala de probabilidade qualitativa, a responsabilidade por reações adversas em um paciente¹³. O formulário do Notivisa-medicação, assim como de outros países, funciona como um filtro na coleta de informações para a qualificação do julgamento causal^{11,12}. Consiste, ainda, num componente da farmacogovernança, compreendida como as estruturas de governo, instrumentos de políticas, regramentos, normas e autoridade institucional instituídos e que são gerenciados de maneira a promover os interesses da sociedade quanto à prevenção de eventos adversos relacionados a medicamentos e à segurança dos pacientes¹⁵.

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente os formulários do Notivisa-medicação e de outros doze países latino-americanos (Argentina, Bolívia, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Guatemala, México, Panamá, Peru, Uruguai e Venezuela) que, também, são membros efetivos do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS¹⁶.

Métodos

Realizou-se um estudo de avaliação em saúde em que as unidades de análise corresponderam aos formulários para a notificação de casos de suspeitas de RAM do Notivisa-medicação, utilizado por profissionais da saúde, e, também, de outros doze países latino-americanos. A coleta, o processamento e a análise dos dados e das informações compreenderam o período entre novembro de 2015 e março de 2016.

Os dados do formulário eletrônico do Notivisa-medicação foram obtidos de uma simulação-teste realizada em 27 de novembro de 2015 por um dos autores (DMM), cujo número de notificação gerado automaticamente foi 201511004579. O propósito da simulação foi identificar as informações necessárias à notificação de um caso de uma reação adversa, cuja gravidade resultaria em hospitalização e em óbito do paciente, envolvendo um medicamento suspeito e o uso de um medicamento concomitante. Visto tratar-se de caso hipotético, utilizado à guisa deste estudo, após o término da notificação, esta foi informada à área responsável da Anvisa para a devida exclusão.

Os formulários dos demais países foram identificados nos *websites* dos órgãos governamentais encarregados das atividades de farmacovigilância da Argentina¹⁷, Bolívia¹⁸, Chile¹⁹, Colômbia²⁰, Costa Rica²¹, Cuba²², Guatemala²³, México²⁴, Panamá²⁵, Peru²⁶, Uruguai²⁷ e Venezuela²⁸. Foram escolhidos os países onde se fala espanhol e que, na época do estudo, figuravam como membros efetivos do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS¹⁶.

Inicialmente, fez-se uma caracterização descritiva dos procedimentos de notificação no Notivisa-medicação e de seu formulário e da avaliação de causalidade em farmacovigilância conduzida na Anvisa. Nesta direção, foram utilizados documentos referentes aos procedimentos relacionados à notificação e investigação de RAM^{6,13,29-31}, que foram recuperados por intermédio de buscas iterativas no *website* da Anvisa e, também, valeu-se do conhecimento empírico de um dos autores (DMM), que atuou como técnico na área de farmacovigilância dessa instituição no período de 2005 a 2010.

A avaliação comparativa foi estabelecida em três etapas e realizada por um médico (RSK) e um farmacêutico (DMM), com experiências em farmacoepidemiologia e farmacovigilância. Utilizou-se um elenco mínimo de 19 itens considerados essenciais na composição de um formu-

lário de notificação de suspeita de RAM, o qual foi baseado em estudo que procedeu uma análise comparativa de formulários de outros países¹¹ (Quadro 1).

Cada item do formulário recebeu um ponto, perfazendo uma pontuação máxima de 19. Em itens que contivessem dois ou mais aspectos analisados, mas os formulários atendiam apenas parcialmente, a pontuação foi dividida em valores iguais até o valor máximo de 1 ponto (Quadro 1).

Para caracterizar a presença de cada item avaliado, tentou-se ao máximo recuperar informações que atendessem aos quesitos definidos. Por exemplo, para o item “Diagnóstico clínico” foram consideradas variantes, como “Indicação terapêutica” e “Motivo da prescrição/indicação”. Em relação ao item “História relevante do paciente”, foram pontuados os formulários que mencionavam itens como “Patologia de base” e “Antecedentes clínicos importantes”.

Quadro 1. Itens considerados como essenciais em um formulário de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (Adaptado de Bandekar et al.¹¹)

Itens essenciais	Informações mínimas requeridas/Definição	Pontos
Informações do paciente	Atributos individuais da pessoa que sofreu a reação adversa: sexo e idade.	1
Condição de gravidez	Algum item solicitando informação sobre gravidez.	1
Conhecimento prévio sobre alergia	Algum item solicitando informação sobre alergia.	1
Diagnóstico clínico	Alguma menção sobre diagnóstico do paciente.	1
História relevante do paciente	Fatos que possam estar relacionados com o problema de saúde ou o doente, como história médica pregressa, familiar, pessoal e social.	1
Informações da reação adversa	Caracterização da reação adversa, como sinais e sintomas apresentados pelo paciente e data de início da reação.	1
Consequência da reação adversa	Informações sobre o desfecho da reação adversa como óbito, motivou ou prolongou a hospitalização, anomalia congênita, efeito clinicamente significativo, etc.	1
Tratamento da reação adversa	Alguma menção sobre tratamento médico da reação adversa.	1
Evolução do paciente sobre a reação adversa	Desfecho final do paciente, como recuperado, cura com sequelas ou óbito.	1
Lista de medicamentos suspeitos	Possibilidade de registrar dados sobre um ou mais medicamentos suspeitos, excluindo os medicamentos concomitantes.	1
Dose e frequência do medicamento(s) suspeito(s)	Forma de uso do(s) medicamento(s) suspeito(s), ou seja, a quantidade e o número de vezes utilizado a cada dia.	1 ou 0,5
Data de início e término do medicamento(s) suspeito(s)	Tempo de uso do(s) medicamento(s) suspeito(s).	1 ou 0,5
Número do lote e data de validade do medicamento(s) suspeito(s)	Informações sobre o controle de qualidade do(s) medicamento(s) suspeito(s).	1 ou 0,5
Lista de medicamentos concomitantes	Possibilidade de registrar dados sobre um ou mais medicamentos concomitantes.	1
Ações adotadas	Conduta adotada em relação ao medicamento suspeito, como manutenção do uso, ajuste da dose ou substituição do medicamento.	1
Suspensão do uso do medicamento	Houve melhora clínica da reação adversa após a interrupção do uso do medicamento.	1
Reintrodução do medicamento suspeito	A reação adversa reapareceu após o medicamento suspeito ter sido novamente administrado ao paciente.	1
Causalidade	Estabelecimento de casualidade do par medicamento-reação adversa, independentemente do tipo de método utilizado.	1
Dados do notificador	Informações básicas, como nome, telefone e/ou e-mail.	1

Na segunda etapa, todas as variáveis de cada formulário, excluindo aquelas relacionadas à identificação do notificador, foram classificadas, quanto à razoabilidade em permitirem adequada avaliação de causalidade em farmacovigilância, compreendendo três categorias *ad hoc*: i) vital – as variáveis foram consideradas condição *sine qua non* para a avaliação de causalidade individual; ii) complementar – as variáveis têm alguma importância para a avaliação de causalidade ou são essenciais na composição de um formulário de notificação; e iii) adicional – as variáveis foram consideradas não essenciais na avaliação de causalidade, mas supostamente incluídas por alguma outra utilidade prevista e disponibilidade de tempo e recursos para sua obtenção. Nesta etapa, também, foi quantificado o total de campos necessários para preenchimento em cada um dos formulários.

As variáveis consideradas vitais e complementares dos formulários ainda foram classificadas em cinco critérios, segundo sua contribuição para a avaliação de causalidade: i) relação temporal; ii) plausibilidade biológica ou farmacológica da reação adversa; iii) plausibilidade biológica ou farmacológica do medicamento; iv) binômio suspensão-reintrodução do medicamento; e, v) fator de explicação alternativo – possibilidade, em combinação ou isoladamente, de outra explicação para a reação adversa. A expressão “não se aplica” foi inserida nas variáveis que não se enquadraram em nenhum dos critérios.

Na última etapa, recorreu-se à análise de agrupamento hierárquico aglomerativo para identificar e separar os formulários similares em grupos diferentes, segundo a combinação de onze variáveis: a) total de pontos na composição dos itens considerados essenciais; b) total de campos a serem preenchidos nos formulários de cada país; c) total de variáveis consideradas vitais, complementares e adicionais; c) total de variáveis relacionadas com os critérios de avaliação de causalidade i, ii, iii, iv e v; e, d) total de variáveis classificadas como “não se aplica”. De acordo com a análise de agrupamento, quanto mais próximo de zero mais similares são as unidades comparadas.

Um banco de dados foi organizado em planilha eletrônica (Microsoft Office Excel®). Três variáveis de preenchimento automático pelo Notivisa-medicamento e relacionadas com a “identificação da notificação” foram excluídas de todas as análises.

As análises foram realizadas no software R, versão 3.2.4 com o uso do pacote R comman-

der³². O método de normalização linear foi utilizado para a padronização das variáveis em uma mesma escala, com intervalo de 0 a 1. A distância Euclidiana foi utilizada como medida de similaridade dos formulários e a agregação dos grupos diferentes foi realizada pelo método de Ward. A quantidade de agrupamentos foi definida automaticamente pelo pacote estatístico FactoMineR (*Factor analysis and data mining with R*)³³ a partir de um intervalo de agrupamento estabelecido como ótimo entre três e oito. O dendrograma foi a representação gráfica utilizada para interpretar os resultados da análise de agrupamento hierárquico aglomerativo.

Este estudo é parte de projeto de pesquisa aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Resultados

Caracterização dos procedimentos necessários à notificação no Notivisa-medicamento

Antes do acesso ao formulário eletrônico para notificação de suspeitas de RAM, há uma etapa anterior, cuja lógica de organização no Notivisa se inicia pela suposta “causa” do problema a ser notificado, aqui, o medicamento. Primeiramente, o Notivisa determina que o notificador identifique o produto-motivo da notificação a partir de uma lista de possibilidades oferecida à fonte notificadora, incluindo o medicamento. Logo em seguida, após a seleção da suposta causa (medicamento), há a necessidade de caracterização do “efeito” através da pergunta: “Houve danos à saúde?”. Escolhendo a opção “sim” o sistema direciona para o preenchimento do formulário para notificação de suspeita de RAM, denominado, neste estudo, de Notivisa-medicamento.

O formulário do Notivisa-medicamento destinado ao profissional da saúde é composto por cinco domínios, totalizando 92 variáveis (excluindo as três referentes ao notificador). O último domínio, denominado de “Pendências”, destina-se à informação de variáveis que não foram finalizadas e que devem ser corrigidas ou preenchidas para proceder o envio da notificação ao Notivisa-medicamento. Os demais domínios, em ordem que aparecem no formulário, são: i) evento adverso; ii) medicamentos/empresa; iii) paciente ou usuário; e, iv) outras informações (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização do formulário eletrônico para notificação espontânea de suspeitas de RAM* do Notivisa-medicamento.

Domínio	Total de variáveis	Tipo de preenchimento da variável e nº de variáveis (n)	Tipo de variável e nº de variáveis (n)
Evento adverso	19	Obrigatório; n = 7 Parcialmente obrigatório; n = 2 Não obrigatório; n = 10	Aberta; n = 8 Categorica; n = 1 Formato de data; n = 4 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 5 Lista com opções de respostas: pode escolher mais de uma; n = 1
Medicamentos/ Empresa	39	Obrigatório; n = 4 Parcialmente obrigatório; n = 5 Não obrigatório; n = 30	Aberta; n = 22 Categorica; n = 6 Formato de data; n = 5 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 6
Paciente ou Usuário	21	Obrigatório; n = 11 Parcialmente obrigatório; n = 3 Não obrigatório; n = 7	Aberta; n = 10 Categorica; n = 7 Formato de data; n = 1 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 3
Outras informações	13	Obrigatório; n = 6 Não obrigatório; n = 7	Aberta; n = 3 Categorica; n = 6 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 1 Lista com opções de respostas: pode escolher mais de uma; n = 3
Total	92	Obrigatório; n = 28 Parcialmente obrigatório; n = 10 Não obrigatório; n = 54	Aberta; n = 43 Categorica; n = 20 Formato de data; n = 10 Lista com opções de respostas: pode escolher apenas uma; n = 15 Lista com opções de respostas: pode escolher mais de uma; n = 4

*Originalmente o formulário descreve o termo evento adverso a medicamento, o qual inclui as reações adversas a medicamentos (RAM).

O domínio “Medicamentos/Empresa” apresentou o maior número de variáveis (N = 39; 42,4%) no formulário. As variáveis em formato “Aberta” (campo de texto livre) predominaram em relação aos demais tipos (N = 43; 46,7%) (Tabela 1).

Algumas variáveis em que o preenchimento é obrigatório, conta com uma opção “ignorada”. Já as variáveis de preenchimento denominado parcialmente obrigatório são aquelas em que, para um conjunto de variáveis, o preenchimento é obrigatório, porém se enquadram em uma regra que não garante totalmente essa condição para algumas delas. Por exemplo, o preenchimento das variáveis “Data de nascimento”, “Idade no momento do evento” e “Grupo de idade” é obrigatório apenas para uma dessas variáveis, ou seja,

a fonte notificadora decide qual das variáveis poderá ser preenchida.

Descrição do processo de avaliação de causalidade

A partir da notificação, equipe de técnicos especialistas da Anvisa, geralmente composta por médicos e farmacêuticos, encarrega-se da avaliação de causalidade para cada par medicamento-reação adversa, visando determinar se há plausibilidade causal na relação entre o medicamento suspeito e a reação adversa notificada ou se apenas houve uma coincidência temporal, sendo a reação adversa ocasionada por outra causa ou um conjunto de causas que não necessariamente envolve o medicamento. Para tal, recebem trei-

namentos referentes ao processo de farmacovigilância e avaliação da causalidade. Ao final do julgamento causal, o especialista classifica cada par medicamento-reação adversa contido em uma notificação em uma das categorias qualitativas de avaliação da causalidade proposta pela OMS, as quais são: definida, provável, possível, improvável, condicional e não classificada.

Análise comparativa dos formulários dos países latino-americanos

Na análise comparativa dos países estudados, o formulário da Venezuela obteve a maior pontuação (18 pontos), enquanto que o congênere da Guatemala alcançou a menor, registrando 8,5 pontos. Considerando os formulários dos 13 países, a mediana foi igual a 16 pontos e o formulário do Brasil alcançou 15 pontos (Tabela 2).

Todos os formulários estudados solicitaram informações sobre o paciente (idade e sexo), reação adversa, evolução do paciente, lista de medicamentos suspeitos, dose e frequência, data de início e de término de uso do medicamento(s) suspeito(s) e dados do notificador, totalizando sete dos 19 itens que foram considerados essenciais.

Apenas os formulários dos sistemas de farmacovigilância da Bolívia e Uruguai solicitaram, em um item à parte, informações sobre gravidez e lactação. A informação sobre “Conhecimento prévio de alguma alergia”, na maioria dos formulários que contemplou este item, foi pedida juntamente com outros dados. A exceção ocorreu para o instrumento da Bolívia, que deu destaque a este item com duas indagações feitas de forma isolada: a) antecedentes de alergia em geral; e b) antecedentes de alergia a medicamentos.

Tabela 2. Itens considerados essenciais na notificação de reações adversas a medicamentos em formulários de países latinoamericanos.

Itens essenciais	BR	AR	BO	CH	CO	CR	CU	GU	ME	PA	PE	UR	VE
Informações do paciente	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Conhecimento prévio sobre alergia	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Condição de gravidez	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Diagnóstico clínico	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
História relevante do paciente	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1
Informações da reação adversa	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Consequência da reação adversa	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1
Tratamento da reação adversa	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
Evolução do paciente sobre a reação adversa	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lista de medicamentos suspeitos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Dose e frequência do medicamento(s) suspeito(s)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Data de início e término do medicamento(s) suspeito(s)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Número do lote e data de validade do medicamento(s) suspeito(s)	1	1	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	1	0	0,5	1	1
Lista de medicamentos concomitantes	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1
Ações adotadas	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1
Suspensão do uso do medicamento	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1
Reintrodução do medicamento suspeito	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1
Causalidade	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Dados do notificador	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total	15	16	15,5	16,5	16	10,5	14,5	8,5	16	16	10,5	16	18

Nota: BR – Brasil; AR – Argentina; BO – Bolívia; CH – Chile; CO – Colômbia; CR – Costa Rica; CU – Cuba; GU – Guatemala; ME – México; PA – Panamá; PE – Peru; UR – Uruguai; e VE – Venezuela.

O requisito de preenchimento de informação referente ao diagnóstico clínico foi verificado em dez países como “Motivo da prescrição/indicação”. O formulário da Argentina solicita “Diagnóstico presuntivo”. O brasileiro requer a “Indicação terapêutica”. Não foi identificada nenhuma menção esclarecedora a este item no instrumento da Bolívia. Outro item que apresentou heterogeneidade nos formulários dos países foi “História relevante do paciente”, sendo comuns as expressões, como “Patologia de base”, “Antecedentes importantes/relevantes” e “História clínica”.

Os formulários da Costa Rica e Guatemala não explicitaram de forma clara o pedido de informações sobre uso de medicamentos concomitantes. Bolívia, Chile, Costa Rica, Cuba, Guatemala e Peru solicitaram informações apenas do número de lote do medicamento em investigação, levando a receber, cada um deles, 0,5 pontos (Tabela 2). O item “Ações adotadas decorrentes da reação adversa” consta em seis formulários no formato de perguntas e junto dos itens relacionados ao binômio suspensão-reintrodução do medicamento. Os instrumentos da Bolívia e da Colômbia foram os únicos que pediram uma classificação de causalidade para a notificação com o uso das categorias da OMS (Tabela 2).

A mediana das variáveis para preenchimento no formulário dos países foi de 41, variando de 26 (Guatemala) a 95 (Brasil). O número de variáveis destinadas à identificação da fonte notificadora variou de 2 (Cuba e México) até 8 (Argentina e Chile), com mediana igual a 4.

A Tabela 3 apresenta uma caracterização dos formulários de notificação dos países. Em todos, a categoria “Vital” obteve o maior número de variáveis a serem preenchidas, sendo que o formulário panamenho registrou o maior percentual (86,7%) e o brasileiro, o menor (47,8%). Em relação às variáveis definidas como vitais e complementares, a maior parte contribuiu na avaliação de causalidade em farmacovigilância, como fator de explicação alternativo em todos os formulários analisados, variando de 38,1% (Costa Rica) a 64,6% (Bolívia) (Tabela 3).

A partir do agrupamento hierárquico representado pelo dendrograma (Figura 1) é possível observar que os formulários mais similares entre si são o da Costa Rica e o da Guatemala, seguido do Peru (agrupamento 4), pois apresentaram uma altura mais próxima de zero. Todos os formulários ficaram a uma altura inferior a 2, à exceção do instrumento do Brasil (agrupamento 1) que se apresentou como o mais dissimilar, registrando uma altura de aproximadamente 3,5 (Figura 1).

Discussão

Este estudo avaliou comparativamente o formulário do Notivisa-medicamento e de outros doze países latino-americanos como um instrumento de coleta de informações para subsidiar o monitoramento e a avaliação em sistemas governamentais de farmacovigilância. Os formulários dos países estudados variaram em relação aos itens considerados essenciais para uma adequada notificação de suspeitas de RAM, quantidade de variáveis a serem preenchidas e categorias e critérios importantes para uma apropriada avaliação de causalidade. Especificamente, em relação aos itens considerados essenciais, essa heterogeneidade também foi verificada em artigo publicado por Bandekar et al.¹¹, que analisaram 10 países diferentes dos que foram avaliados neste estudo.

A diversidade das características dos formulários foi constatada no dendrograma que apresentou dois agrupamentos formados cada um por um único país. Apesar disso, observou-se uma similaridade de dois agrupamentos, envolvendo, oito países (agrupamento 2) e três países (agrupamento 4). O agrupamento 2, que obteve o maior número de formulários similares, está relacionado principalmente com as variáveis: total de pontos na composição dos itens considerados essenciais e total de variáveis relacionadas com os critérios de avaliação de causalidade iii e iv. As demais variáveis estão relacionadas basicamente com o agrupamento 1.

Singh e Bhatt¹² propuseram um formulário genérico para a notificação de RAM com 58 variáveis, incluído cinco sobre dados da fonte notificadora. O formulário do Brasil, entre todos os países estudados, foi o que apresentou o maior número de variáveis para preenchimento, ultrapassando em 63,8% o montante proposto pelo formulário de Singh e Bhatt¹². Algumas das variáveis de importância para a avaliação de causalidade que constavam explicitamente no formulário genérico e não no formulário do Brasil foram: alergia, gravidez, hábitos, como consumo de álcool e tabaco, disfunção hepática/renal e data de recuperação do paciente¹².

Constatou-se explicitamente a solicitação das informações referentes à alergia e gravidez apenas nos formulários de sete e de seis países latino-americanos, respectivamente, quesitos relevantes para a segurança de uso e avaliação de causalidade¹¹.

Apenas o formulário da Bolívia não solicitou informações sobre o diagnóstico clínico do paciente. Algumas RAM apresentam um padrão

Tabela 3. Caracterização dos formulários de notificação de reações adversas a medicamentos dos países latinoamericanos.

País	Categorias de avaliação de causalidade				Critérios que contribuem para avaliação de causalidade					
	Vi (%)	Co (%)	Ad (%)	Total	i (%)	ii (%)	iii (%)	iv (%)	v (%)	vi (%)
Brasil	44 (47,8)	19 (20,7)	29 (31,5)	92	12 (19,1)	4 (6,3)	3 (4,8)	5 (7,9)	29 (46,0)	10 (15,9)
Argentina	17 (65,4)	5 (19,2)	4 (15,4)	26	4 (18,2)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (9,1)	10 (45,5)	3 (13,6)
Bolívia	39 (66,1)	9 (15,3)	11 (18,6)	59	8 (16,6)	2 (4,2)	1 (2,1)	1 (2,1)	31 (64,6)	5 (10,4)
Chile	31 (79,5)	5 (12,8)	3 (7,7)	39	6 (16,6)	1 (2,8)	2 (5,5)	4 (11,1)	16 (44,4)	9 (25,0)
Colômbia	27 (61,4)	5 (11,4)	12 (27,2)	44	4 (12,5)	2 (6,3)	2 (6,3)	6 (18,7)	13 (40,6)	5 (15,6)
Costa Rica	16 (66,7)	5 (20,8)	3 (12,5)	24	4 (19,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	3 (14,3)	8 (38,1)	4 (19,0)
Cuba	18 (60,0)	8 (26,7)	4 (13,3)	30	4 (15,4)	1 (3,8)	1 (3,8)	4 (15,4)	10 (38,5)	6 (23,1)
Guatemala	12 (60,0)	6 (30,0)	2 (10,0)	30	4 (22,2)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	8 (44,4)	4 (22,2)
México	28 (71,8)	5 (12,8)	6 (15,4)	39	5 (15,1)	1 (3,0)	2 (6,2)	8 (24,0)	15 (45,5)	2 (6,2)
Panamá	26 (86,7)	3 (10,0)	1 (3,3)	30	6 (20,7)	1 (3,4)	1 (3,4)	6 (20,7)	13 (44,8)	2 (7,0)
Peru	19 (73,1)	5 (19,2)	2 (7,7)	26	6 (25,0)	1 (4,2)	1 (4,2)	0 (0,0)	13 (54,1)	3 (12,5)
Uruguai	25 (62,5)	6 (15,0)	9 (22,5)	40	6 (19,3)	1 (3,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	18 (58,1)	5 (16,1)
Venezuela	24 (61,5)	9 (23,1)	6 (15,4)	39	6 (18,2)	1 (3,0)	3 (9,1)	2 (6,1)	16 (48,5)	6 (18,2)

Notas: Vi – vital; Co – Complementar; e Ad – Adicional.

i) relação temporal; ii) plausibilidade biológica ou farmacológica da reação adversa; iii) plausibilidade biológica ou farmacológica do medicamento; iv) binômio suspensão-reintrodução do medicamento; v) fator de explicação alternativo; e vi) não se aplica.

clínico clássico de sinais e sintomas que podem diferenciar de certas enfermidades. Por exemplo, as reações adversas designadas como necrose epidérmica tóxica e aplasia de medula óssea são entidades distintas que normalmente são reconhecidas como RAM pelo médico³⁴. Esta determinação causal definida pelo médico facilita o processo de avaliação de causalidade em farmacovigilância. A ausência de itens essenciais no formulário de notificação pode comprometer a avaliação de causalidade individual, gerando sinais de segurança equivocados.

A dificuldade na separação entre RAM e doença de base (ou outra condição fisiológica e psicossocial) para a qual o medicamento foi prescrito favorece a presença de outras explicações alternativas na avaliação de causalidade³⁵. A título

exemplificativo, um episódio hipotensivo grave e abrupto pode ser o fator causador da insuficiência hepática aguda ao invés do medicamento utilizado pelo paciente³⁶. Essa questão reforça a importância da necessidade de informação sobre o diagnóstico médico, bem como sobre histórias clínicas e psicossociais pregressas do paciente nos formulários.

Se um medicamento foi administrado antes do início de uma reação adversa essa sequência temporal é suficiente para que uma fonte notificadora suspeite de uma relação causal, procedendo, assim, o registro da notificação nos sistemas de farmacovigilância de cada país. Os formulários estudados apresentam diversas variáveis que contemplam esse aspecto importante para a avaliação de causalidade, como datas de início

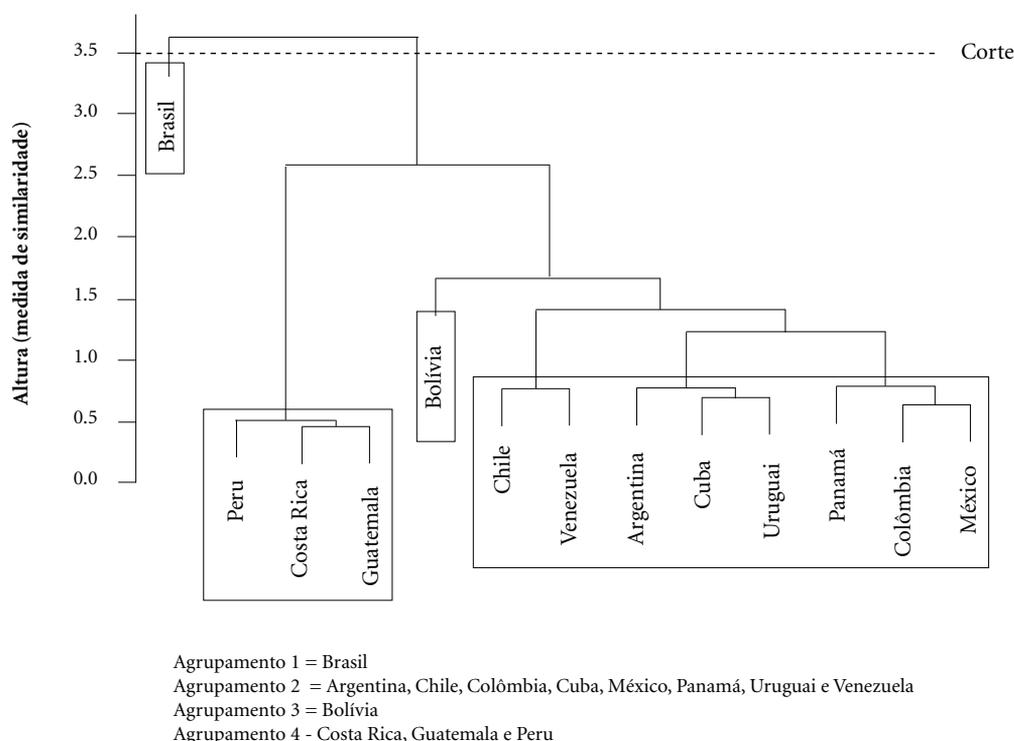


Figura 1. Dendrograma dos formulários de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos dos países latinoamericanos.

e término da reação adversa e de uso do medicamento suspeito. O momento do surgimento da RAM após o início do uso do medicamento pode fornecer pistas sobre o possível mecanismo clínico-patológico (por exemplo, curta latência: anafilaxia; longa latência: cirrose)³⁶. No entanto, muitas das notificações registradas nos sistemas de farmacovigilância representam apenas uma associação meramente temporal³⁷, cujo medicamento administrado não é a causa do problema notificado.

Todos os formulários dos países contemplaram informações referentes à dose administrada e frequência de uso, itens essenciais para a avaliação de causalidade quanto à dose e/ou frequência inapropriadas do medicamento, diferenciando-a de errônea, interpretação como RAM, e sim como erro de medicação¹¹.

A informação sobre a data de validade do medicamento foi constatada no formulário de seis países, aspecto essencial para adequada identificação do medicamento suspeito³⁸, podendo

ser considerada também um fator de explicação alternativo para a ocorrência de inefetividade terapêutica e não de reação adversa.

O peso e a altura do paciente são duas variáveis importantes na avaliação de causalidade de uma RAM, pois ambas são utilizadas para calcular o índice de massa corporal e área da superfície do corpo. Tais medidas ajudam na determinação da dosagem apropriada de um medicamento, especialmente naqueles com baixo índice terapêutico¹², e, conseqüentemente, na distinção entre reação adversa e intoxicação medicamentosa. Ambas variáveis se fizeram presentes nos formulários do Brasil, Bolívia, Chile, Colômbia, México, Panamá e Venezuela e foram classificadas como vitais na avaliação de causalidade em farmacovigilância.

Outra variável especial é a raça/cor/etnia, que em algumas situações é considerada como fator de risco para o aparecimento de RAM¹². Esta variável foi verificada apenas nos formulários da Brasil, Chile e Colômbia. Igualmente importante

foi a constatação da ausência de itens essenciais nos formulários de alguns países, envolvendo potenciais fatores alternativos de explicação, como consumo de álcool e tabaco, condição que impede a exclusão desses fatores do processo de análise e interpretação do julgamento causal.

Um importante fator de explicação alternativo presente na investigação de causalidade é o uso concomitante de medicamentos. No caso do efeito dos antipsicóticos de segunda geração no ganho de peso, por exemplo, a utilização de outro fármaco para perda de peso poderá obscurecer ou confundir o julgamento causal³⁹. Ademais, o aparecimento da reação adversa pode ter sido uma consequência de interação medicamentosa entre medicamento suspeito e congêneres em uso concomitante. Informações sobre o uso de medicamentos concomitantes foram identificadas em formulário de 11 países latino-americanos. O formulário do Brasil solicita à fonte notificadora que indique ainda se houve alguma suspeita de interação medicamentosa, assim como o da Venezuela.

Alguns dos itens essenciais na avaliação de causalidade em farmacovigilância incluem informações sobre suspensão e reintrodução do medicamento suspeito¹¹. Se a reação adversa é resolvida com a retirada do fármaco e ocorre novamente com a reintrodução, então, o binômio suspensão-reintrodução é considerado como positivo e caracterizado como forte evidência de envolvimento do medicamento com a reação adversa³⁶. Exemplo disso foi o sinal de segurança gerado a partir das notificações de uma série de casos de pacientes com arritmias graves após uso de cisaprida, que incluiu evidências de reicidiva com a reintrodução do fármaco⁴⁰. Essas informações não foram solicitadas nos formulários da Bolívia, Guatemala e Peru. Devido a questões éticas e legais, dados sobre a reintrodução do medicamento podem não estar disponíveis para registro no formulário. Ademais, mesmo em determinados contextos de avaliação do benefício-risco para as RAM mais conhecidas e graves, a reintrodução do fármaco não deve ser, intencionalmente, realizada³⁶. No entanto, a reintrodução acidental justifica a necessidade da informação no formulário.

As fontes notificadoras dos formulários de nove países são solicitadas a indicar a consequência da reação adversa para o paciente, em termos de gravidade do problema (por exemplo, motivo hospitalização, anomalia congênita e óbito). Algum grau de viés de classificação é inerente à distinção de reação caracterizada como grave e não grave. Por exemplo, as notificações de reação no local da injeção, geralmente, não são de

grande importância clínica, mas podem ser classificadas como graves se resultarem em uma hospitalização ainda que breve. Inversamente, alguns relatos de eventos que são clinicamente importantes, tais como a paralisia de Bell, podem não ser classificados como graves, porque não resultaram em uma internação hospitalar³⁷.

Os instrumentos de notificação da Bolívia e da Colômbia solicitam às fontes notificadoras uma classificação de causalidade global. Para os autores deste estudo, a avaliação de causalidade deve ser feita para cada par medicamento suspeito-reação adversa, cuja imputação de causalidade deve considerar ao menos todas as informações disponíveis no formulário. Ambos os países adotaram o método de avaliação de causalidade proposto pela OMS¹⁴ e, especificamente, o formulário do sistema colombiano de farmacovigilância apresenta um campo a mais, do tipo texto livre, para a “justificação da análise de acordo a causalidade”.

A OMS sustenta que um modelo único de formulário corre o risco de ficar aquém ou “demasiado ambicioso”, dependendo das circunstâncias e necessidades de cada país⁴¹. Uma possível solução para permitir uma maior flexibilidade em vários contextos seria desenvolver um sistema hierárquico, prevendo modelo mínimo de informação seguido de outros níveis de modelos intermediários e mais completos⁴¹.

O julgamento causal em farmacovigilância é um processo complexo, difícil e bastante desafiador. Envolve a inclusão ou a exclusão, de forma combinada ou isoladamente, de explicações alternativas e a caracterização da presença de potenciais vieses que influenciam a validade de estudos sobre causalidade em farmacoepidemiologia⁴². A maioria das variáveis vitais e complementares nos formulários estudados contribuíram como fatores de explicação alternativos, o que demonstra uma preocupação com esse tipo de erro na avaliação de causalidade feita por técnicos dos órgãos encarregados das atividades de farmacovigilância em cada país.

A principal limitação deste estudo está relacionada à possibilidade de viés de seleção dos formulários dos diferentes países, pois a obtenção deles, à exceção do brasileiro, ocorreu por meio de *websites* oficiais dos governos que poderiam estar desatualizados. Além disso, pode ter havido discrepância entre os processos de notificação, registro, análise, interpretação e avaliação de causalidade e a correspondência dos mesmos nos formulários utilizados. A pontuação obtida para cada formulário pode estar subestimada,

uma vez que os autores se debruçaram em analisar apenas os itens que estavam explicitamente referidos no instrumento de notificação. Os autores não checaram as instruções de preenchimento dos formulários.

Outra limitação foi assumir que todos os formulários analisados são utilizados por profissionais da saúde. Esta questão não pode ser totalmente esclarecida nos formulários da Bolívia, Colômbia, Costa Rica, Guatemala e Uruguai, muito embora, não há nenhuma informação que mencione o impedimento de uso por parte dos profissionais da saúde.

Observou-se, também, que alguns formulários não são dedicados exclusivamente à notificação de suspeitas de RAM, como é o caso do Brasil, Costa Rica, Guatemala e Venezuela, que aceitam a notificação de outro tipo de evento adverso, por exemplo, inefetividade terapêutica. Esta estratégia poderá comprometer a coleta, a análise e a interpretação dos dados de um ou do outro evento a ser notificado. Isto, talvez, explique o excesso de dados encontrados, particularmente, no formulário do Brasil. O excesso de dados e informações solicitados pelo formulário do Brasil podem dificultar a avaliação de causalidade individual e, também, limitar o desempenho do SINAF, no que tange aos seus atributos oportunidade, simplicidade e aceitabilidade^{43,44}.

No que tange ao sistema de farmacovigilância do Brasil, em 10 de dezembro de 2018, deu-se início a um novo sistema eletrônico para a notificação de eventos adversos a medicamentos e vacinas, denominado de Vigimed – versão adaptada do sistema VigiFlow, oferecido pela OMS aos Centros Nacionais que fazem parte do Programa Internacional para o Monitoramento de Medicamentos⁴⁵. A transição entre os sistemas Notivisa-medimento e VigiMed está ocorrendo gradualmente com as habilitações dos ambientes

de notificação destinados aos cidadãos (usuários de medicamentos), profissionais de saúde, instituições de saúde, incluindo a Rede sentinela e detentores de registro de medicamento no país⁴⁵.

Os achados do presente estudo permitem sugerir diferenças entre os formulários em relação a aspectos considerados como essenciais e vitais em farmacovigilância, sobretudo quanto às informações necessárias para o processo de caracterização da causalidade medicamento-reação adversa. Bailey et al.⁴⁶ encontraram um alto grau de variabilidade nos campos de dados utilizados para relatar eventos adversos a medicamentos em 100 sistemas de farmacovigilância, com abrangência internacional, nacional e local. Tais resultados limitam a comparabilidade dos dados gerados nos diferentes sistemas e comprometem os esforços para agrupar e analisar dados entre coortes, para melhor detecção de sinais de segurança raros e emergentes⁴⁶.

A harmonização de dados para relatar suspeitas de RAM pode ser útil no processo contínuo e sistemático de aperfeiçoamento dos sistemas de informação de farmacovigilância de diferentes países, permitindo dessa maneira que futuros estudos procedam não apenas em avaliações comparativas mais aprofundadas como também avaliando a qualidade dos dados e dos sistemas nacionais de farmacovigilância. Tais sistemas de informação pertencem aos mecanismos de comunicação entre os diferentes atores envolvidos no uso seguro de medicamentos, compondo, dessa maneira, a estrutura de farmacogovernança dos países¹⁵. Nesta direção, é possível presumir que os formulários avaliados representem de alguma maneira, ainda que sinteticamente, a intencionalidade dos processos de trabalho praticados pelos órgãos de farmacovigilância implicados na investigação das reações e, conseqüentemente, o estabelecimento de inferências de causalidade.

Colaboradores

DM Mota, A Vigo e RS Kuchenbecker participaram na concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados do manuscrito. DM Mota elaborou a redação do artigo e A Vigo e RS Kuchenbecker participaram da sua revisão crítica e aprovação final.

Referências

- Souza TT de, Godoy RR, Rotta I, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F, Correr CJ. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2014; 35(4):519-532.
- Kongkaew C, Noyce P, Ashcroft D. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42(7):1017-25.
- Mota DM, Melo JRR, Freitas DRC, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. *Cien Saude Colet* 2012; 17(1):61-70.
- Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007; 7:9.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *J Am Med Assoc* 1998; 279(15):1200.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos* [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010. [cited 2016 Mar 16]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e687bc0047457e328a38de3fbc4c6735/Guias+de+Farmacovigilância+Detentores+Registro+Medicamento.pdf?MOD=AJPERES>
- Carnovale C, Brusadelli T, Zuccotti G, Beretta S, Sullo MG, Capuano A, Rossi F, Moschini M, Mugelli A, Vannacci A, Laterza M, Clementi E, Radice S, MEAP Group. The importance of monitoring adverse drug reactions in pediatric patients: the results of a national surveillance program in Italy. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(Supl. 1):1-8.
- Venulet J, ten Ham M. Methods for monitoring and documenting adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(3):112-129.
- Sahu RK, Yadav R, Prasad P, Roy A, Chandrakar S. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance. *Springerplus* 2014; 3(1):695.
- Martins ACM. *Eventos adversos a medicamentos: bancos de dados administrativos de pacientes hospitalizados e registro de óbitos como fonte de informação*. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2015.
- Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19(11):1181-1185.
- Singh A, Bhatt P. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3(3):228.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância*. Brasília: Anvisa; 2008.
- World Health Organization (WHO). *The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment*. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre; 2005.
- Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *J Pharm Policy Pract. J Pharm Policy Pract* 2016; 9:3.
- World Health Organization (WHO). *Uppsala Monitoring Centre* [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 16]. Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>
- Argentina. Administración Nacional de Medicamentos A y TM. *Sistema Nacional de Farmacovigilancia - Comunicación de Eventos Adversos de Medicamentos* [Internet]. [cited 2015 Dec 28]. Available from: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html
- Bolivia. Ministerio de la Salud y Deportes. *Sistema Nacional de Farmacovigilancia* [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://unimed.minsalud.gov.bo/fvigilancia/snfv.htm#>
- Chile. Ministerio de la Salud. *Formulario de Notificación de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)* [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/notificacion_ram
- Colômbia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. *Formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos - FOREAM* [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=753:reporte-de-reacciones-adversas&catid=191:farmacovigilancia&Itemid=335
- Rica. Ministerio de la Salud. *Formulario: Notificación de sospecha de reacción adversa a un medicamento (Tarjeta Amarilla)* [Internet]. 2013 [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/formularios-de-notificacion-RAM>
- Cuba. *Centro Estatal para el Control de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos. Modelo Reporte de RAM Profesionales Sanitarios* [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://www.cecmed.cu/farmacovigilancia/profesionales>
- Guatemala. Gobierno de la Republica. *Boleta de notificación espontanea de sospecha de reacción adversa y problemas relacionados con medicamentos y Biológicos* [Internet]. [cited 2016 Mar 17]. Available from: <http://www.mspas.gob.gt/index.php/en/servicios-de-farmacovigilancia.html>
- México. Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. *Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos* [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Formato-para-el-informe-de-sospechas-de-reacciones-adversas-de-los-medicamentos.aspx>

25. Panamá. Gobierno de la Republica. *Formulario de Notificación por Sospecha de Reacciones Adversas* [Internet]. [cited 2016 Mar 17]. Available from: <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/centro-nacional-de-farmacovigilancia>
26. Peru. Ministerio de la Salud. *Reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos* [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 30]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/upload/uploaded/pdf/FORMATO_REPORTE_PROF.PDF
27. Uruguay. Ministerio de la Salud Publica. *Notificación de Sospecha de Reacción Adversa* [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: http://www2.msp.gub.uy/uc_3831_1.html
28. Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. *Sistema de Reporte de Reacciones Adversas o Eventos Adversos a Medicamentos* [Internet]. [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Notivisa - Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária* [Internet]. Brasília: Anvisa; [cited 2015 Dec 2]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Manual do Usuário Versão 7 NOTIVISA - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Módulo de Notificação*. Brasília: Anvisa; 2008.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Farmacovigilância no Brasil*. Brasília: Anvisa; s/data.
32. Fox AJ, Boye T, Calza S, Chang A, Grosjean P, Heiberger R, Pour KK, Kerns GJ, Lancelot R, Lesnoff M, Ligges U, Messad S, Maechler M, Muenchen R, Murdoch D, Neuwirth E, Putler D, Ripley B, Ristic M, Wolf P, Wright K. *Package "Rcmdr"*; 2009. p. 1-44.
33. Husson AF, Josse J, Le S, Mazet J, Husson MF. *Package "FactoMineR"*; 2016. p. 1-96.
34. Ferner RE. Causality Assessment in an Evolving Pharmacovigilance Landscape. In: Organization WH, editor. *Determining causality case by case*. Uppsala: World Health Organization; 2012. p. 7.
35. Ehrenstein V, Sorensen HT, Bakketeig LS, Pedersen L. Medical databases in studies of drug teratogenicity: Methodological issues. *Clin Epidemiol* 2010; 2:37-43.
36. Graham DJ, Ahmad SR, Piazza-Hepp T. Spontaneous Reporting – United States. In: Mann RD, Andrews E, editors. *Pharmacovigilance*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2007. p. 237-247.
37. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM, Chen RT. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(4):287-294.
38. Getz KA, Stergiopoulos S, Kaitin KI. Evaluating the Completeness and Accuracy of MedWatch Data. *Am J Ther* 2014; 21(6):442-446.
39. Said Q. Outras questões metodológicas. In: Yang Y, West-Strum D, editors. *Compreendendo a farmacoepidemiologia*. Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 105-120.
40. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. *Int J Risk Saf Med* 2012; 24(1):41-54.
41. World Health Organization (WHO). *Preliminary Version of Minimal Information Model for Patient Safety*. Geneva: WHO; 2014.
42. Mota DM, Kuchenbecker RS. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20(3):475-486.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. *MMWR* 2001; 50(RR-13):1-35.
44. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Data quality monitoring and surveillance system evaluation*. Stockholm: ECDC; 2014.
45. Bailey C, Peddie D, Wickham ME, Badke K, Small SS, Doyle-Waters MM, Balka E, Hohl CM. Adverse drug event reporting systems: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(1):17-29.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *VigiMed: registre problemas com medicamentos*. [Internet]. [cited 2018 Feb 23]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQ-Cj9Pn/content/id/5238428

Artigo apresentado em 18/12/2018

Aprovado em 05/06/2019

Versão final apresentada em 07/06/2019

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva

