

Medidas de Desproporcionalidade e Detecção de Sinais de Segurança em Farmacovigilância

Mónica Tarapués-Román MD. PhD

Consultora Internacional en Farmacovigilancia

Secretaria-General de International Society of Pharmacovigilance (ISoP)

Membro de CTFARM-ANVISA

A detecção de sinais de segurança de medicamentos

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

Boletim de Farmacovigilância nº 13 • Setembro / 2020

Investigação dos sinais de segurança

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

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

Boletim de Farmacovigilância nº 13 • Setembro / 2020

Medidas de Desproporcionalidade em Farmacovigilância

São ferramentas estatísticas para detectar sinais de segurança.

Comparam a frequência de uma reação adversa com a frequência esperada em um determinado banco de dados (Dados nacionais – Vigimed, FAERS, JAERS, Vigibase).

Principais métodos:

- ❑ PRR (Proportional Reporting Ratio)
- ❑ ROR (Reporting Odds Ratio)
- ❑ IC (Information Component – bayesiano)

Ajudam a priorizar investigações, mas não confirmam causalidade.

Tabela de Contingência 2x2 – Farmacovigilância

	notificações com a reação adversa em análise	notificações com outros eventos adversos	
notificações com o medicamento em análise	a	b	a+b
notificações com outros medicamentos	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Fórmulas para Cálculo das Medidas de Desproporcionalidade

- **PRR – Proportional Reporting Ratio**

$$PRR = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

- **ROR – Reporting Odds Ratio**

$$ROR = \frac{a / b}{c / d}$$

- **IC – Information Component**

$$IC = \log_2 \frac{ac(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$$

Advertências sobre a Análise de Desproporcionalidade

- O uso principal da análise de desproporcionalidade é o de priorizar combinações medicamentos e eventos adversos. Ela permite destacar quais associações merecem investigação mais aprofundada.
- A análise se baseia exclusivamente no número de notificações, sem considerar as demais informações contidas nos relatos individuais.
- As análises de desproporcionalidade podem ser muito úteis para **apoiar** a avaliação de um possível sinal, mas não devem ser utilizadas para descartá-lo.
- Devido à natureza dos dados (notificações espontâneas, muitas vezes incompletas), é fundamental ter muito cuidado tanto na realização quanto na interpretação dos resultados dessas análises.

Señal (Signal, UMC)

According to the WHO-UMC definition, **a safety signal refers to** information on a new or known side effect that may be caused by a medicine and is typically generated from more than a single report of a suspected side effect. It's important to note that a signal does not indicate a direct causal relationship between a side effect and a medicine, but is essentially only a hypothesis that, together with data and arguments, justifies the need for further assessment.

<https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/>

SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA PARA LAS AMÉRICAS

Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas

Red Panamericana para Armonización de la
Reglamentación Farmacéutica
(Red PARF)

2018



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Métodos

- Qualitativos
- Quantitativos

<https://www.paho.org/es/documentos/senales-farmacovigilancia-para-americas>

Análise de Sinais de Segurança de Medicamentos

- Elementos a Avaliar (Lógica da Causalidade)

- ✓ Paciente: Idade, sexo, fatores de risco, histórico médico relevante.
- ✓ Medicamento suspeito e medicamentos concomitantes Identificação clara do(s) medicamento(s) envolvido(s), incluindo dose, via de administração e duração do uso.
- ✓ Evento adverso Descrição detalhada do evento, gravidade, tempo de início e evolução clínica.
- ✓ Cronologia Relação temporal entre o início do uso do medicamento e o aparecimento do evento adverso.
- ✓ Efeito da retirada do medicamento (Dechallenge) / Reexposição (Rechallenge) Observação de melhora após a interrupção do medicamento e/ou recorrência do evento após nova administração.
- ✓ Tratamento do evento adverso Manejo clínico realizado.
- ✓ Desfecho Resultado clínico do evento adverso (recuperação, morte, incapacidade).
- ✓ Potencial mecanismo de ação Plausibilidade farmacológica ou toxicológica que explique a reação.
- ✓ Informações adicionais que apoiem a hipótese de associação Dados de literatura, notificações anteriores, estudos clínicos ou relatos de caso semelhantes.

Publicación de señales de seguridad



Who we are | What we do | Our products | Contact us

Signal Work | Signal library

Signal library

A library of all the signals published in the WHO Pharmaceuticals Newsletter since 2012.

More information could emerge after publication which might alter the conclusion in the assessments. For more information on signals, please see "General information on signals in the WHO Pharmaceuticals Newsletter", "What is a signal?" and Signal detection at UMC.

For more information on issues relating to the tentative nature of data underlying signals and to data protection matters please read the UMC caveat document.

For details on the UMC measures of disproportionate reporting please read [Disproportionate Reporting](#).

methotrexate

Search in: All Sort by: Date

2 documents found.

Signals

Methotrexate and muscle spasm

WHO Pharmaceuticals Newsletter, January 2022 (No.1), p31-34.

Author: Rana Maria Hagel & Holmström, Tereza
Date: 2022-01-31



Methotrexate – Incorrect drug administration rate

WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2019, No.1, p18.

Author: Ivanon, Jitka
Date: 2019-03-09



<https://www.who.int/publications/i/item/9789240070240>

<https://who-umc.org/signal-work/signal-library/>

Búsqueda términos Mesh



National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed Advanced Search Builder



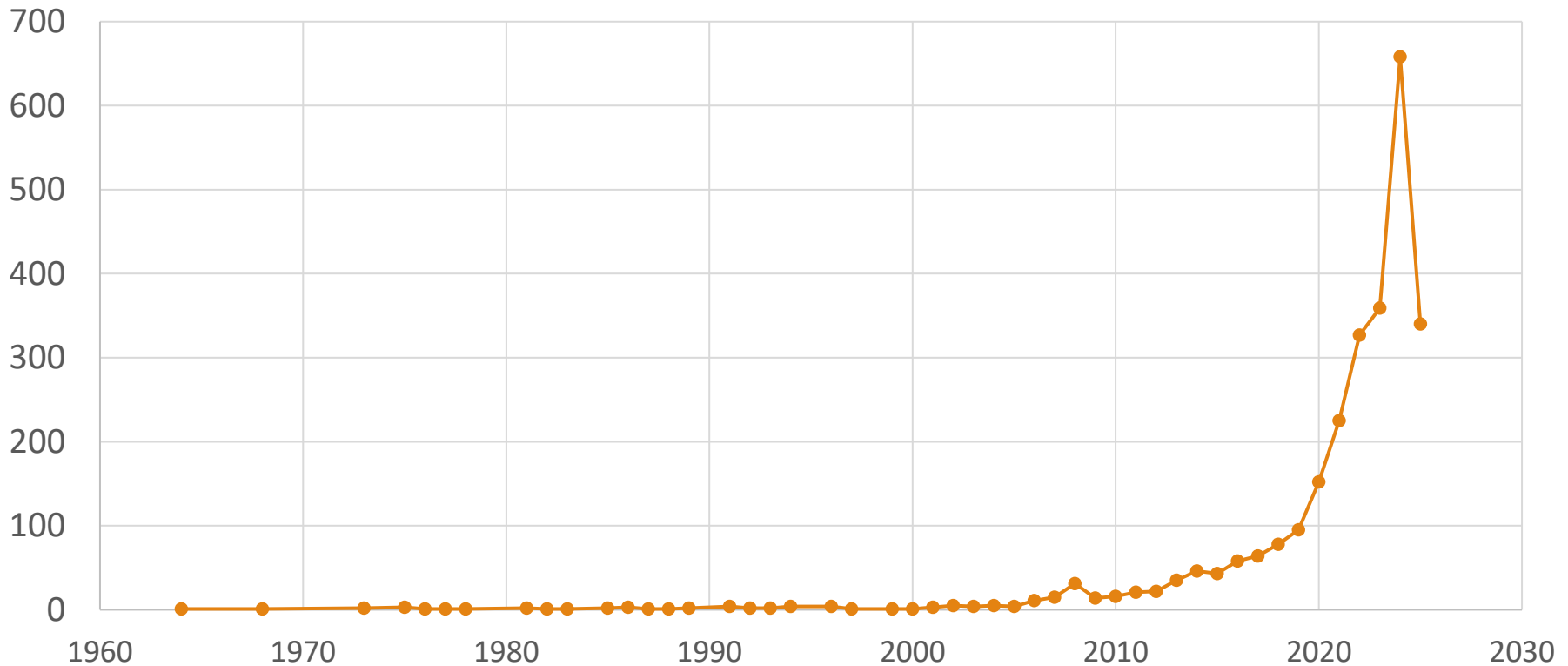
[User Guide](#)

History and Search Details

 Download

Search	Actions	Details	Query	Results
#5	...	>	Search: disproportionality* [tiab]	2,318
#3	...	>	Search: " Adverse Drug Reaction Reporting Systems "[Mesh] Sort by: Most Recent	9,869
#1	...	>	Search: " Pharmacovigilance "[Mesh] Sort by: Most Recent	4,096

Artigos indexados no PubMed com a palavra 'disproportionality' [tiab]



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



The Reporting of a Disproportionality Analysis for Drug Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance (READUS-PV): Development and Statement

Table 2 The READUS-PV checklist for abstracts for standalone studies

Section and topic	Item #	Checklist item
Background	1a	State the aim/rationale for performing the study.
	1b	Specify the adverse event(s) and/or the drug(s) under study, when applicable.
	1c	Specify the specific population or setting, when applicable.
Methods	2a	Identify the study as a “disproportionality analysis” and specify the type of data used.
	2b	Specify the name of the database(s) used and the type of access.
	2c	Specify the timeframe and geographical region, when applicable.
	2d	Specify the disproportionality measure(s) used and their statistical significance threshold(s).
	2e	Specify if a case-by-case analysis is performed.
Results	3	Report main findings including their precision (e.g., 95% confidence intervals), together with a short summary of the case-by-case analysis.
Conclusion	4a	Clearly report key conclusions.
	4b	Acknowledge that the disproportionality analysis is a hypothesis generating or refinement approach.
	4c	State the implications and clinical relevance of the findings.

Mensagens-chave

- As medidas de desproporcionalidade são cálculos estatísticos que auxiliam na detecção de sinais.
- Sempre é necessária uma avaliação clínica.
- As publicações de sinais quantitativos devem seguir padrões que garantam informações claras e transparentes.

Eventos ISoP



<https://www.isop2025latam.org/>

The logo features a stylized mountain range with a yellow sun rising behind it. The text "ISoP | CAIRO 2025 ANNUAL MEETING" is written in a blue, stylized font.

24th ISoP Annual Meeting
Pharmacovigilance: Back to the Future
October 24-27, 2025

Important Dates

28 Feb 2025	Registration Opens
14 Mar 2025	Call for Abstracts
2 Jun 2025	Abstract System Closes
7 Jul 2025	Abstracts Acceptance Notification
15 Aug 2025	End of Early Bird
24 Oct 2025	The Opening of the Annual Meeting

info@isop2025cairo.org #ISoP2025Cairo

<https://isop2025cairo.org/>

Gracias!

Mónica Tarapués-Román MD. PhD

Consultora Internacional en Farmacovigilancia

Secretaria-General de International Society of Pharmacovigilance (ISoP)

Miembro de CTFARM-ANVISA

monica@tarapues.com

secretary@isoponline.org