

BOLETIM DE *Farmacovigilância* 15

ELEMENTOS PARA A ANÁLISE DA CAUSALIDADE DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O uso de medicamentos é um pilar **consolidado** e **indispensável** no cuidado em saúde. Garantir que esses produtos cumpram sua função terapêutica com segurança é uma **responsabilidade compartilhada** entre profissionais, serviços de saúde e autoridades regulatórias. Assim, a Farmacovigilância (FV) constitui uma **área estratégica** para a proteção da saúde pública (OMS, 2005a).

“ Mais do que um conjunto de ações administrativas ou técnicas, a farmacovigilância é conceituada como “a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos” (OMS, 2005a). Essa definição traduz o compromisso institucional com a segurança e o uso racional de medicamentos que são valores fundamentais para os sistemas de saúde. Saiba mais na página da Farmacovigilância no Portal da Agência Nacional de Vigilância: <https://www.gov.br/anvisa>. (BRASIL, 2025) ”

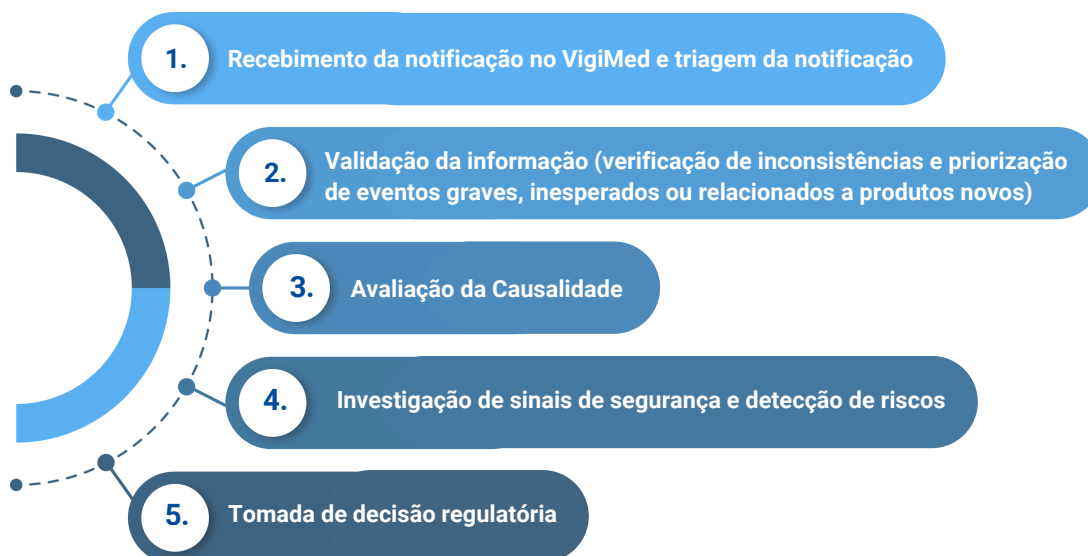
Reconhecida como um campo aplicado de **natureza interdisciplinar**, a FV fundamenta-se em métodos científicos rigorosos e em evidências oriundas da prática clínica, da farmacologia, da epidemiologia e da análise de dados em saúde (ROCCA et al., 2019). Seu propósito central é monitorar continuamente os **riscos associados ao uso de medicamentos**, sobretudo a ocorrência de **eventos adversos** após sua introdução no mercado, em cenários reais de utilização de forma a garantir que os seus benefícios continuem a superar os seus riscos (OMS, 2005a).

Esse cuidado é essencial para **identificação precoce** de eventos adversos que não tenham sido observados durante estudos clínicos iniciais como os eventos (i) raros ou graves, (ii) tardios que surgem após a descontinuação do tratamento, (iii) em populações especiais não contempladas em investigações das etapas pré-comercialização, e (iv) aqueles relacionados aos excipientes (GALLAGHER, 2014). **Eventos adversos graves** são entendidos como qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo (BRASIL, 2020a).

Evento adverso a medicamentos (EAM) é qualquer ocorrência médica indesejável que pode ocorrer durante o uso de um medicamento, independentemente de relação causal com esse uso. Pode ser um sinal, sintoma ou doença, temporariamente associado à administração do medicamento. Reação Adversa a Medicamento (RAM) é uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, que ocorre em doses normalmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de funções fisiológicas. Neste caso, a relação causal entre o medicamento e o efeito adverso é, ao menos, razoavelmente provável. Neste texto, “suspeita de RAM” e “EAM” serão considerados sinônimos. Saiba mais em RDC ANVISA nº 406/2020 (BRASIL 2020a) e em OMS (2005a).

O processo estruturado de análise de suspeitas de reações adversas, no contexto regulatório, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (OMS, 2005b) está sintetizado na **Figura 1**.

Figura 1: Análise de suspeitas de reações adversas a medicamentos a partir de notificações



Fonte: Organização Mundial de Saúde (2005b)

Este boletim sintetiza os **pilares**, os **métodos** e os **desafios** para a **análise de causalidade** a partir de notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos no Brasil.



NOTIFICAÇÕES POR MEIO DO SISTEMA VIGIMED

No contexto da FV, as **notificações de eventos adversos** podem assumir diferentes formatos, conforme seu **objetivo** e **nível de detalhamento**.

A **notificação de suspeita de reação adversa** realizada por meio de sistemas oficiais como o VigiMed, representa um **relato padronizado** e **formal** das informações essenciais para o monitoramento da segurança do medicamento.

O VigiMed é o sistema disponibilizado pela Anvisa para que cidadãos, profissionais de saúde, detentores de registro de medicamentos (DRM) e patrocinadores de estudos possam notificar suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos e vacinas.

Saiba mais em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/>

O **VigiMed** foi adotado no Brasil desde 2018. Internacionalmente é denominado VigiFlow e está integrado à base de dados global de eventos adversos a medicamentos - VigiBase – do **Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (PIMM)**, da Organização Mundial da Saúde (OMS) (VOGLER et al., 2020).

A base global é gerida pelo **Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC)**, centro colaborador da OMS para Monitoramento Internacional de Medicamentos. O Brasil, representado pela Gerência de Farmacovigilância da Anvisa, é membro pleno do PIMM desde 2001. Nessa condição, a Anvisa não apenas envia uma cópia das notificações recebidas no Brasil à base global, mas também tem acesso às informações internacionais, o que permite uma vigilância mais **abrangente e integrada**.

A notificação de evento adverso é também denominada **notificação de caso individual de segurança** (Individual Case Safety Reports - ICSRs). A notificação por meio do VigiMed deve conter dados **objetivos** e **estruturados**, que permitam o monitoramento contínuo e em larga escala. Em todo o mundo, agências regulatórias recebem e analisam as notificações (ICSRs), padronizadas conforme o formato eletrônico definido pela diretriz ICH E2B(R3), que estabelece uma estrutura uniforme para facilitar o intercâmbio e a análise automatizada das informações. A partir da análise sistemática desses dados, podem ser identificados sinais de segurança, que, após investigação, podem gerar **ações regulatórias** que incluem atualização de bulas, restrições de uso ou até mesmo a retirada de medicamentos do mercado (VOGLER et al., 2020; BRASIL 2020b).

O ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) é um conselho internacional que reúne autoridades reguladoras e representantes da indústria farmacêutica para harmonizar requisitos técnicos no desenvolvimento e registro de medicamentos. Seu objetivo é garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos, promovendo padrões científicos globais e reduzindo a duplicação de estudos. Na farmacovigilância o ICH estabelece diretrizes fundamentais como o formato padronizado para notificações de eventos adversos (ICSRs), permitindo o intercâmbio eficiente de dados entre países.

Saiba mais: <https://www.ich.org>.

O ICH, na diretriz ICH E2D (R1), estabelece que a notificação do caso individual de segurança (ICSR) deve conter quatro elementos mínimos essenciais – **paciente identificável, medicamento suspeito, evento adverso e fonte notificadora** – para ser considerado válido. Entretanto, a presença desses elementos, isoladamente, não assegura a utilidade do relato para fins de farmacovigilância. A qualidade da **narrativa clínica** e a **completude das informações** são fundamentais para permitir a avaliação adequada donexo causal e subsidiar a tomada de decisão regulatória (ICH, 2025).

Em consonância com esse entendimento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) orienta que as notificações de suspeitas de reações adversas sejam preenchidas de forma **clara, consistente e suficientemente detalhada**, de modo a possibilitar a análise da causalidade e o acompanhamento do caso. Assim, considera-se que um ICSR de qualidade adequada para análise regulatória deve contemplar, sempre que disponível, o seguinte conjunto mínimo de informações relevantes (OMS, 2005a):

- **Dados do paciente:** idade ou faixa etária, sexo e informações clínicas relevantes (histórico médico, comorbidades).
- **Descrição do evento adverso:** caracterização clínica, gravidade, data de início, evolução e desfecho, incluindo resultados de exames e investigações, quando aplicável.
- **Medicamento(s) suspeito(s):** denominação (nome comercial ou Denominação Comum Brasileira - DCB), dose, via de administração, indicação terapêutica, datas de início e suspensão e, quando pertinente, número do lote.
- **Medicamentos concomitantes:** identificação, doses, vias de administração e período de uso, incluindo automedicação.
- **Fatores de risco e condições associadas:** antecedentes relevantes, como insuficiência renal ou hepática, histórico de alergias, exposição prévia ao medicamento suspeito ou uso recreacional.
- **Informações do notificador:** identificação e meio de contato, preservada a confidencialidade, para fins de validação, complementação e acompanhamento da notificação.
- **Informações adicionais relevantes:** resposta à suspensão e/ou reintrodução do medicamento (quando realizada) e outros dados clínicos que contribuam para a avaliação da causalidade.

A presença e a consistência dessas informações são necessárias para a **aplicação estruturada** dos critérios de causalidade, incluindo a relação temporal, a plausibilidade clínica, a exclusão de causas alternativas e a resposta à retirada ou reexposição ao medicamento. Esses elementos subsidiam a identificação de sinais de segurança e o embasamento das ações regulatórias (BRASIL 2020b).

Os **detentores do registro do medicamento (DRM)** possuem atribuições específicas no exercício da farmacovigilância, com obrigações legais e técnicas estabelecidas na [RDC nº 406/2020](#), incluindo a notificação obrigatória à Anvisa de suspeitas de reações adversas graves associadas aos seus produtos. Essas responsabilidades pressupõem atuação proativa, que não se limita ao encaminhamento da notificação, mas envolve o acompanhamento e a qualificação das informações prestadas (BRASIL, 2020a).

Adicionalmente, os serviços de saúde, nos termos da [RDC nº 36/2013](#), no âmbito dos Núcleos de Segurança do Paciente, devem também realizar a notificação de eventos adversos, além de implementar mecanismos sistemáticos para identificar e analisar não conformidades nos processos, nos procedimentos assistenciais e no uso de medicamentos e insumos, de modo a subsidiar a adoção de ações preventivas e corretivas (BRASIL, 2013).



RELAÇÃO DE CAUSA E EFEITO

A **imputação da causalidade** em farmacovigilância refere-se ao estabelecimento de uma relação de causa e efeito entre o uso de um medicamento e a observação de um evento adverso. Grande parte da dificuldade em avaliar a relação causal reside no fato de que a enfermidade pode ter um curso inesperado e seus sintomas podem sobrepor-se aos sintomas das reações adversas a medicamentos. Além disso, não existem provas diagnósticas para a maior parte das reações e a reintrodução do medicamento para nova observação, na maioria dos casos, não se justifica eticamente.

Em infecções virais pediátricas, por exemplo, podem ser desenvolvidas erupções cutâneas. Tais erupções também podem ser precipitadas pelo uso de diversos medicamentos. É possível ainda que a doença viral torne o paciente mais suscetível ao desenvolvimento de alterações na pele, dificultando a distinção entre causa e consequência (GALLANGHER, 2014). Essa incerteza diagnóstica é frequente na prática clínica, em que manifestações clínicas inespecíficas podem ser confundidas por reações adversas a distintos fármacos, dificultando a atribuição causal precisa (WHO-UMC, 2013). A sobreposição de sinais clínicos exige uma análise cuidadosa e sistemática para evitar julgamentos precipitados sobre a causalidade.

Para que essa imputação seja feita de forma consistente e confiável, algumas premissas fundamentais devem ser consideradas. Estudos preliminares em medicina preventiva sobre fatores ambientais e o aumento da ocorrência de eventos adversos realizados por Austin Bradford Hill (1897-1991) fundamentaram a proposição de nove critérios para inferência causal em epidemiologia, em 1965 (HILL, 1965). Estes critérios –força da associação, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia – embora não exclusivos da farmacovigilância, influenciaram fortemente o campo e fundamentaram as ferramentas existentes para análise da causalidade (GALLANGHER, 2014).

Bradford Hill (1897-1991) foi um piloto da marinha britânica (1916) que se especializou em estatística médica em 1933 e atuou como diretor da unidade de pesquisa estatística do British Medical Research Council. Participou de estudos pioneiros que vincularam o tabagismo ao câncer de pulmão com Richard Doll nos anos 1950. Em 1965, já como professor emérito da University of London, defendeu os critérios para análise da causalidade na palestra “O ambiente e a doença: associação ou causalidade” (tradução livre de “*The Environment and Disease: Association or Causation?*”) proferida no Royal Society of Medicine (HILL, 1965). Saiba mais em: <https://who-umc.org/signal-management/bradford-hill-criteria/> (WHO-UMC, 2025) e <https://www.scielosp.org/pdf/rbepid/2017.v20n3/475-486/en> (MOTA e KUCHENBECKER, 2017)

Uma breve definição destes critérios e sua aplicação para a análise de reações adversas estão apresentadas na **Figura 2**.

Figura 2: Definições e aplicações dos Critérios para Análise da Causalidade propostos por Bradford Hill.

Critério	Definição Resumida	Aplicação em Farmacovigilância
Força da associação	Intensidade da relação entre uma exposição (uso de um medicamento) e o desfecho (reação adversa). Essa relação é geralmente expressa por medidas estatísticas, como desproporcionalidade, risco relativo ou odds ratio. Quanto maior a associação, mais provável a causalidade.	O rofecoxibe, um anti-inflamatório inibidor seletivo da COX-2, apresentou risco de infarto agudo do miocárdio mais de duas vezes maior que outros anti-inflamatórios. Essa forte associação, demonstrada por <i>odds ratios</i> elevados em estudos observacionais e clínicos, foi determinante para o reconhecimento do risco e para medidas regulatórias de segurança.
Consistência	Evento observado com o mesmo medicamento em diferentes estudos e populações, em diferentes países.	A repetição consistente de um evento (como úlcera ou sangramento gastrointestinal) com o mesmo medicamento (ibuprofeno) em bases de dados e métodos de análise diversos justifica uma análise detalhada.
Especificidade	Associação clara e frequentemente exclusiva entre um medicamento e uma reação específica facilitando sua documentação.	Observação frequente de malformação congênita, em casos de exposição de gestantes a isotretinoína, sendo incomum na exposição a outros medicamentos.
Temporalidade	A exposição ao medicamento precede o evento em um intervalo de tempo (clínico e farmacocineticamente) plausível.	A ocorrência da Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> (reação cutânea grave, imunomediada), associada ao uso de alopurinol, especialmente em pacientes com predisposição genética, geralmente ocorre entre 1 a 3 semanas após o início do uso do medicamento, um intervalo compatível com a ativação do sistema imune.
Gradiente biológico	Resposta (intensidade do evento) observada relaciona-se à dose e tempo de uso.	Aumento significativo da toxicidade cardíaca da digoxina (janela terapêutica estreita) com o aumento da dose ou observação de níveis plasmáticos elevados.
Plausibilidade	Compatibilidade biológica e farmacológica entre a exposição do medicamento e o evento plausível com base em conhecimento atual.	Ocorrência de fibrose pulmonar induzida por amiodarona pelo acúmulo e propriedades oxidativas do antiarrítmico em tecidos lipídicos, incluindo o pulmão.
Coerência	Alinhamento da associação observada entre medicamento e evento com o conhecimento geral existente sobre a doença, mecanismos biológicos e dados epidemiológicos, sem contradições evidentes.	Ocorrência de agranulocitose com o uso de clozapina. Sabe-se que: a clozapina pode causar toxicidade na medula óssea; a agranulocitose ocorre dentro do período temporal esperado para uma reação imunomediada; e dados clínicos e epidemiológicos indicam a observação deste evento quase que exclusivamente em pacientes em uso da clozapina, sem contradições no entendimento da doença nem em outros tratamentos antipsicóticos.

Critério	Definição Resumida	Aplicação em Farmacovigilância
Evidência experimental	Observação de modificação do evento na suspensão e/ou reintrodução do medicamento. Relacionada tanto com os ensaios pré-clínicos como clínicos. O padrão de desafio-reversão-reexposição (challenge-dechallenge-rechallenge) é uma evidência experimental.	Análise de urticária (reação alérgica cutânea) com desenvolvimento após o início de uso de amoxicilina que desaparece com a suspensão do medicamento, reaparecendo após reexposição inadvertida ao mesmo tratamento.
Analogia	Ocorrência de eventos semelhantes já conhecidos com o uso de fármacos de estrutura ou mecanismo de ação semelhantes.	Surgimento de relatos de edema subcutâneo em lábios, face e vias aéreas superiores com lisinopril em um contexto de observação de angioedema grave com captopril (um dos primeiros inibidores da enzima conversora da angiotensina lançados no mercado).

Fonte: Adaptado de HILL (1965)

Um décimo critério, nem sempre aplicável, refere-se à reversibilidade, caracterizada pela melhora do quadro clínico após a retirada da causa suspeita, neste caso, o medicamento (WHO UMC, 2025).

A compreensão do mecanismo completo de uma reação adversa pode demandar tempo e pesquisa. Ao postular critérios para análise da causalidade, Bradford Hill argumentou que ações poderiam ser realizadas mesmo sem a elucidação total da cadeia causal, desde que a associação observada fosse clara e estatisticamente robusta, com base na força e consistência das evidências disponíveis (HILL, 1965). Desde então, na avaliação de suspeitas de reações adversas a medicamentos, procura-se indicar o grau de certeza com que se estabelece a relação causal entre o medicamento e o evento observado, e não necessariamente estabelecer uma prova definitiva de causalidade.



MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE

Com a evolução da FV e o fortalecimento dos aspectos regulatórios no desenvolvimento de medicamentos, foram desenvolvidas diversas ferramentas para a análise da causalidade, baseadas em diferentes abordagens metodológicas. Entre as mais utilizadas, destacam-se os **guias** e **algoritmos estruturados**, como o Sistema WHO-UMC (World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre System for Standardised Case Causality Assessment) (WHO-UMC, 2013) e o Algoritmo de Naranjo, criado em 1981, originalmente voltado para a avaliação da causalidade de reações adversas observadas em ensaios clínicos (NARANJO et al., 1981).

No Brasil, a Anvisa adota o **Sistema WHO-UMC** como referência para a análise de causalidade. Embora esse sistema não tenha sido o primeiro a propor categorias de causalidade, ele consolidou uma abordagem qualitativa mais prática, acessível e padronizada, especialmente voltada para o contexto da farmacovigilância regulatória, sendo amplamente utilizado por autoridades sanitárias e centros de monitoramento em todo o mundo. Em muitos casos, ele substitui ou complementa métodos quantitativos mais complexos. Antes de detalharmos o Sistema WHO-UMC, vale destacar que a investigação da causalidade em eventos adversos pode seguir diferentes caminhos metodológicos.

De forma geral, **três abordagens principais** orientam essa análise: **qualitativa, quantitativa e probabilística**. Entender essas abordagens é essencial para selecionar a estratégia mais adequada – seja em contextos regulatórios, clínicos ou de pesquisa. Isso porque cada uma oferece vantagens específicas, sendo escolhida conforme o tipo e a qualidade dos dados disponíveis, a complexidade do caso e o propósito da avaliação (**Figura 3**):

Figura 3: Metodos de Avaliação da Causalidade



Fonte: GALLANGHER (2014)

Historicamente, a avaliação de causalidade na farmacovigilância evoluiu de métodos qualitativos e subjetivos para abordagens mais estruturadas, que combinam critérios **clínicos, temporais e epidemiológicos**.

Hoje, além dos algoritmos tradicionais, avançados modelos estatísticos, inteligência artificial e mineração de dados também são empregados para aprimorar a precisão e agilidade dessa análise. Contudo, os desafios ainda persistem, devido à complexidade dos casos, à qualidade variável das notificações e à frequente impossibilidade de reexposição para confirmação.

SISTEMA WHO-UMC PARA A AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE PADRONIZADA DE NOTIFICAÇÕES

O Sistema WHO-UMC (<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>) adota uma análise qualitativa estruturada considerando informações como a plausibilidade temporal, resposta à retirada do medicamento (reversibilidade), reexposição, presença de explicações alternativas e dados de literatura.

A partir dessa avaliação, os casos são classificados em **seis categorias** de causalidade:

Figura 4: Categorias de Causalidade do Sistema WHO-UMC

CATEGORIA	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO (Todos os pontos devem ser cumpridos razoavelmente)
DEFINIDA (CERTAIN)	<ul style="list-style-type: none"> O evento adverso ou alteração laboratorial apresenta uma relação temporal plausível com o uso do medicamento, não podendo ser explicado por outra condição clínica ou fármaco. A resposta à retirada do medicamento é compatível com o esperado do ponto de vista farmacológico ou patológico. O evento é específico, objetivo e bem caracterizado, sendo reconhecido como uma manifestação farmacológica conhecida. A reexposição (rechallenge), quando realizada, confirma a associação.
PROVÁVEL (PROBABLE/LIKELY)	<ul style="list-style-type: none"> O evento possui relação temporal razoável com o uso do medicamento e é pouco provável que seja atribuído a outras causas. Há melhora clínica após a retirada do medicamento, sem necessidade de reexposição.
POSSÍVEL (POSSIBLE)	<ul style="list-style-type: none"> O evento tem uma relação temporal aceitável com o uso do medicamento, mas também pode ser explicado por outras condições clínicas ou medicamentos em uso concomitante. As informações sobre a retirada do medicamento podem estar ausentes ou pouco claras.
IMPROVÁVEL (UNLIKELY)	<ul style="list-style-type: none"> A relação temporal entre o evento e o uso do medicamento é pouco convincente, embora não seja completamente descartada. Outras causas, como doenças subjacentes ou uso de outros medicamentos, oferecem explicações mais plausíveis.
CONDICIONAL/NÃO CLASSIFICÁVEL (CONDITIONAL/ UNCLASSIFIED)	<ul style="list-style-type: none"> O caso apresenta indícios de reação adversa, mas ainda requer dados adicionais para uma avaliação conclusiva ou está sob análise complementar.
INCLASSIFICÁVEL (UNASSESSABLE/ UNCLASSIFIABLE)	<ul style="list-style-type: none"> O relato sugere uma possível reação adversa, mas a informação disponível é insuficiente ou contraditória, sem possibilidade de complementação ou verificação.

Esse modelo não apenas promove a padronização das análises no âmbito global, como também permite decisões mais **transparentes** e **reprodutíveis** no campo da farmacovigilância, facilitando a comunicação entre profissionais, centros de monitoramento e autoridades reguladoras. Contudo, a causalidade raramente é confirmada por um único critério. Como já apontado, a análise é **multifatorial** e depende da qualidade da informação enviada.

Um problema inerente à farmacovigilância é que as reações adversas raramente são específicas para o medicamento, os testes diagnósticos geralmente estão ausentes e uma reintrodução raramente é eticamente justificada. Na prática, poucas reações adversas são "certas" ou "improváveis" (EMA, 2011; GALLANGHER, 2014, ano).

De forma a exemplificar esta avaliação, apresentamos, a seguir, exemplos de categorias de análises obtidas com o sistema WHO-UMC e seus respectivos relatos em blocos informativos (Figura 5):

Figura 5: Exemplos de análises de notificações individuais de segurança pelo Sistema WHO-UMC

			
José notou rash cutâneo após o uso do medicamento X. O rash desapareceu após suspensão temporária do medicamento e reapareceu quando o medicamento foi novamente utilizado.	Maria desenvolveu náuseas logo após o uso do medicamento Y. Os sintomas melhoraram após a interrupção do medicamento, nenhuma outra causa aparente foi identificada.	Antônio reportou dores de cabeça alguns dias após iniciar o medicamento Z. A dor de cabeça pode estar relacionada ao medicamento ou a uma condição pré-existente.	Fernanda queixou-se de sonolência imediatamente após receber o medicamento W. Entretanto, o uso do medicamento ocorreu próximo ao seu horário de dormir.
CAUSALIDADE DEFINIDA	CAUSALIDADE PROVÁVEL	CAUSALIDADE POSSÍVEL	CAUSALIDADE IMPROVÁVEL



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada notificação de evento adverso representa uma **oportunidade de aprimorar** o conhecimento sobre a segurança de um produto, permitindo identificar riscos antes que causem danos em maior escala. Profissionais de saúde, pesquisadores e usuários e detentores do registro do medicamento (DRM) desempenham papéis complementares nesse processo: cabe aos primeiros relatar de forma completa e precisa as suspeitas observadas na prática clínica, enquanto os detentores de registro devem manter uma postura ativa, investigando, avaliando e comunicando continuamente os riscos e benefícios de seus produtos. A solidez do sistema depende, portanto, da **qualidade das informações** e da **responsabilidade coletiva** em transformar a experiência clínica em evidência científica.

Ao investir na qualidade das notificações e na análise criteriosa da causalidade, fortalece-se não apenas a vigilância sanitária, mas também a **confiança da sociedade** nos medicamentos disponíveis. A integração entre sistemas regulatórios, avanços tecnológicos e engajamento profissional cria um **ciclo virtuoso** de aprendizado e prevenção. Cada relato completo e bem documentado contribui para decisões mais assertivas, bulas mais seguras e tratamentos mais eficazes. Assim, a FV se consolida como uma **ferramenta estratégica de saúde pública** – uma oportunidade contínua de aprimorar a segurança terapêutica, proteger vidas e reafirmar o compromisso coletivo com o uso responsável e seguro dos medicamentos.



REFERÊNCIAS

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC nº 406, de 22 de julho de 2020**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 2020a.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Boletim de Farmacovigilância nº 13**. Brasília: Anvisa, 2020b.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC nº 36, de 25 de julho de 2013**. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 2013.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Portal institucional**. Brasília: Anvisa. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa>. Acesso em: 20 dez. 2025.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guide on the interpretation of spontaneous case reports of suspected adverse reactions to medicines**. Londres: EMA, 2011. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/guide-interpretation-spontaneous-case-reports-suspected-adverse-reactions-medicines_en.pdf.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **ICSR and EudraVigilance**. Londres: EMA. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu>. Acesso em: 20 dez. 2025.

GALLAGHER, R.M. **Adverse drug reactions causing admission in children**. 2014. Tese (Doutorado) – University of Liverpool, Liverpool, 2014. Disponível em: <https://livrepository.liverpool.ac.uk/2008566/>.

HILL, A.B. **The environment and disease: association or causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine**, Londres, v. 58, 1965.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **ICH harmonised guideline: post-approval safety data – definitions and standards for management and reporting of individual case safety reports (E2D(R1))**. Genebra: ICH, 2025. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E2D%28R1%29_Step4_FinalGuideline_2025_0819.pdf

MOTA D. M.; KUCHENBECKER R.M. **Causality in Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: a theoretical excursion Causalidade em farmacoe epidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica**. Rev Bras Epidemiol, 2017; 20(3): 475-486

NARANJO, CA. et al. **A method for estimating the probability of adverse drug reactions**. Clinical Pharmacology & Therapeutics, Nova York, v. 30, n. 2, p. 239–245, 1981.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). A importância da farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005a. (Monitorização da segurança dos medicamentos). Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca.pdf>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância.** Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005b.

ROCCA, E; COPELAND, S.; EDWARDS, IR. **Pharmacovigilance as scientific discovery: an argument for trans-disciplinarity.** Drug Safety, Auckland, v. 42, n. 10, p. 1115–1124, 2019. DOI: 10.1007/s40264-019-00826-1.

VOGLER, M. et al. **Electronic reporting systems in pharmacovigilance: the implementation of VigiFlow in Brazil.** Pharmaceutical Medicine, Cham, v. 34, p. 327–334, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – UPPSALA MONITORING CENTRE (WHO-UMC). **Causality assessment: WHO-UMC system for standardized case causality assessment.** Geneva: OMS, 2013. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – UPPSALA MONITORING CENTRE (WHO-UMC). **Bradford Hill criteria.** Uppsala: UMC. 2025. Disponível em: <https://who-umc.org/signal-management/bradford-hill-criteria/>.

EXPEDIENTE

Elaboradora

Elisângela Lima

Núcleo editorial

Anvisa

Adriana Mitsue Ivama Brummell
Fernanda Simioni Gasparotto
Viviane Vilela Marques Barreiros
Daniel Roberto Coradi de Freitas
Flavia Neves Rocha Alves

Fiocruz

Maíra Catharina Ramos
Viviane Cássia Pereira
Flávia Tavares Silva Elias

Revisão

Adriana Mitsue Ivama Brummell
Flavia Neves Rocha Alves

Financiamento

Projeto “Apoio as ações para o desenvolvimento da regulação e vigilância sanitária”

Projeto Gráfico e diagramação

Paula Vidigal Simões Silva

Notifique eventos adversos relacionados a medicamentos e vacinas no VigiMed:

