

Farmacovigilância da Anvisa lança o seu primeiro boletim

A Gerência de Farmacovigilância (GFARM) foi instituída pouco após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, em 1999. Passados treze anos de avanços e aprendizados, é com satisfação que publicamos nosso primeiro boletim.

O Boletim de Farmacovigilância possui a perspectiva de fornecer um *feedback* aos atores que compõem o Sistema Nacional de Farmacovigilância acerca das medidas regulatórias adotadas com base nas notificações de eventos adversos a medicamentos. Também tem por objetivo difundir conhecimento e orientações sobre o tema aos profissionais de saúde, à Rede Sentinela e às vigilâncias sanitárias dos Estados, Municípios e do Distrito Federal.

Mas afinal, o que é farmacovigilância?

Conceito

De acordo com o conceito da Organização Mundial de Saúde - OMS, a Farmacovigilância compreende as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos¹. Antes de serem registrados na Anvisa, os medicamentos são submetidos a uma avaliação rigorosa de eficácia, qualidade e segurança. Entretanto, algumas reações adversas - muitas vezes raras e graves - só são observadas após o uso do medicamento por uma grande quantidade de indivíduos ou por um longo período de tempo. Daí a importância de uma efetiva vigilância pós-comercialização dos medicamentos.

Histórico

O marco histórico da farmacovigilância foi o desastre da talidomida. No final dos anos cinquenta, esse medicamento começou a ser prescrito para mulheres

gestantes com a indicação de combate às náuseas e vômitos matutinos no início da gravidez. O uso causou deformações nos membros superiores e inferiores dos bebês - um evento conhecido como focomelia. Estima-se que mais de 10 mil crianças tenham sido afetadas pela síndrome. O acontecimento chamou a atenção das autoridades sanitárias de todo o mundo para a necessidade de monitorar os efeitos dos medicamentos comercializados.

Em 1968 a OMS criou o Programa de Vigilância Internacional de Medicamentos. O objetivo é acumular e organizar os dados existentes em todo o mundo sobre as reações adversas a medicamentos. O principal método, a notificação espontânea, já é uma realidade em vários países, inclusive no Brasil, e hoje é fonte de novas e valiosas informações sobre os medicamentos.

Farmacovigilância no Brasil

O Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, sediado na Gerência de Farmacovigilância (GFARM), foi

PÁGINA ELETRÔNICA

Recentemente a GFARM iniciou uma reestruturação da página eletrônica, que ainda está em andamento. O espaço publica notícias, alertas/informes e cartas aos profissionais de saúde.

20/01/2012

► *Informe nº 01/12*

Atualização de informações em bula sobre risco cardiovascular relacionado com o uso do medicamento Champix®.

27/01/2012

► *Carta de empresa: alisquireno*

Comunicação aos profissionais de saúde sobre os potenciais riscos de eventos adversos cardiovasculares e renais em pacientes que apresentam diabetes tipo 2 e comprometimento renal e/ou doença cardiovascular tratados com alisquireno.

30/01/2012

► *Carta de empresa: saxagliptina*

Comunicação aos profissionais de saúde sobre atualização da bula de Onglyza® (saxagliptina): risco de pancreatite aguda relatada com o uso do medicamento.

criado em 2001, mesmo ano em que o Brasil passou a integrar o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS como país-membro.

Muitas ações regulatórias foram adotadas pela GFARM ao longo dos anos a partir de notificações enviadas por profissionais de saúde e usuários de medicamentos (**Quadro 1**). A GFARM também recebe notificações dos hospitais da Rede Sentinela (rede de

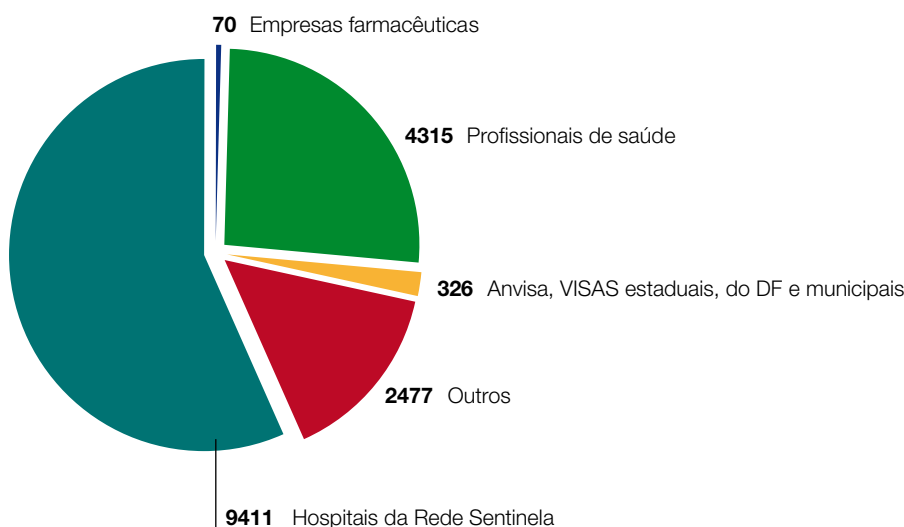
hospitais de ensino e/ou alta complexidade que atuam como observatório ativo do desempenho e segurança de tecnologias de saúde), dos entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dos detentores de registro de medicamentos (**Gráfico 1**).

Além disso, é importante destacar que a GFARM trabalha em parceria com os demais entes do SNVS na avaliação e investigação de problemas relacionados ao uso dos medicamentos.

Quadro 1. Exemplos de medicamentos retirados do mercado pela Anvisa com a participação da GFARM ao longo dos anos.

Ano	Medicamento	Motivo da retirada
2000	fenilpropanolamina	Risco de graves efeitos colaterais, principalmente derrame cerebral
2002	fenolfaleína	Risco de câncer
2003	tiratricol	Risco de infarto do miocárdio e derrame cerebral
2004	rofecoxibe	Risco de eventos cardiovasculares graves
2008	lumiracoxibe	Risco de problemas hepáticos
2009	efalizumabe	Risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva
2010	rosiglitazona	Risco de eventos cardiovasculares graves
2011	anfepriamo, femproporex e mazindol	Riscos à saúde e ausência de comprovação científica da eficácia

Gráfico 1. Categoria dos notificadores de eventos adversos a medicamentos, no período de 2008 a 2011 (N=16511).



01/02/2012

► Informe nº 02/12

Recolhimento de lotes dos medicamentos Lo/Ovral-28 e Norgestrel e Etinilestradiol pela empresa Pfizer nos Estados Unidos - OS PRODUTOS NÃO SÃO COMERCIALIZADOS NO BRASIL.

07/02/2012

► Carta de empresa: bortezomibe

Medidas de segurança na administração do medicamento Velcade® (bortezomibe).

15/02/2012

► Carta de empresa: escitalopram

Associação do Lexapro® (escitalopram) ao prolongamento dose-dependente do intervalo QT.

16/02/2012

► Carta de empresa: boceprevir

Comunicação aos profissionais de saúde sobre interações medicamentosas entre Victrelis® (boceprevir) e medicamentos utilizados no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

27/02/2012

► NOTIVISA completa 5 anos e lança "Perguntas e Respostas"

29/02/2012

► Alteração do formulário referente ao código de assunto 10358

► Informe nº 03/12

Revisão das informações em bula das estatinas.

08/03/2012

► Carta de empresa: risperidona

Queixas técnicas relativas ao desacoplamento da agulha fornecida no kit de RISPERDAL® CONSTA® (risperidona) suspensão de liberação prolongada para injeção intramuscular.

21/03/2012

► Carta de empresa: modafinila

Comunicação direta ao médico sobre restrições de indicações para a modafinila (Stavigile® 100 e 200mg).

Além disso, disponibilizamos o alerta "Atualização sobre a Talidomida (RDC 11/2011)", divulgado pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará/UFC em fevereiro

Evento adverso a medicamento

O evento adverso é conceituado como qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamentoⁱ. Tal conceito abrange uma série de problemas relacionados ao uso dos medicamentos, incluindo a reação adversa ao medicamento e a inefetividade terapêutica.

Reação adversa ao medicamento (RAM)

A reação adversa ao medicamento é definida como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas humanas”^{ii,iii}.

O que são eventos adversos graves?

Os eventos adversos graves são definidos como as eventos que causam^{i,iii,iv}:

- Óbito;
- Ameaça à vida: há risco de morte no momento do evento;
- Hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente;
- Incapacidade persistente ou significativa: interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal;
- Anomalia congênita.

Para efeitos da Resolução RDC 04/09, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, também é grave qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento. Além destes critérios, a GFARM considera que os casos de suspeita de inefetividade terapêutica devem ter prioridade no momento da avaliação.

São considerados graves, ainda, os eventos adversos clinicamente significativos. Esses talvez sejam os casos que mais geram dúvidas ao notificador quando este deseja reportar um evento adverso. Então...

... quando um evento adverso é, de fato, “cl clinicamente importante”?

Um evento é considerado **cl clinicamente importante ou clinicamente significativo** quando necessita de intervenção médica para evitar óbito, ameaça à vida, hospitalização, incapacidade significativa ou persistente de um paciente^{ii,iii}. O evento clinicamente importante não deve ser confundido com a intensidade de uma reação. Não é porque uma reação foi intensa que ela deverá ser classificada como grave.

Gravidade X Intensidade

Um evento é considerado grave quando se enquadra no conceito descrito anteriormente. Já a classificação de um evento quanto à intensidade se refere à sua magnitude (**Quadro 2**).

A ocorrência de uma erupção cutânea, por exemplo, é considerada intensa quando sua manifestação é severa. Entretanto, nem sempre uma erupção cutânea pode ser classificada como grave. Para tanto, deve ter preenchido pelo menos um dos critérios de gravidade citados.

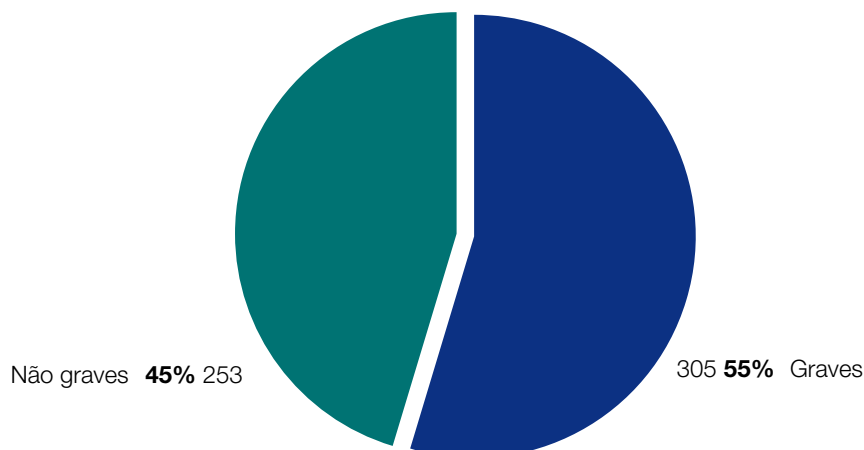
Os notificadores devem estar atentos a essa diferença, já que a GFARM recebe diversas notificações de reações severas que são equivocadamente enviadas como graves.

Para ilustrar essa situação, observe as notificações recebidas pela GFARM no mês de agosto de 2011, que foi o mês com maior número de notificações no referido ano. Nesse mês, foram recebidas 558 notificações de eventos adversos a medicamentos. Dessas notificações, 305 (55%) foram enviadas como graves (**Gráfico 2**).

Quadro 2. Características dos eventos adversos graves e dos intensos/severos

EVENTO ADVERSO GRAVE	EVENTO ADVERSO INTENSO/ SEVERO
Evento que causa: <ul style="list-style-type: none"> • Óbito; • Ameaça à vida; • Hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente; • Incapacidade persistente ou significativa; • Anomalia congênita. Além disso: <ul style="list-style-type: none"> • Evento clinicamente significativo; • Transmissão de um agente infeccioso por meio do uso de um medicamento. 	Evento com uma intensidade relevante. Exemplo: prurido intenso.

Gráfico 2. Porcentagem de notificações de eventos adversos a medicamentos encaminhadas pelo Notivisa no período de 01 a 31 de agosto de 2011, segundo a gravidade, antes da avaliação pela GFARM (N=558)



Entretanto, após avaliação das notificações observou-se que somente 137 (25%) das notificações reportadas como graves eram de fato graves (**Gráfico 3**). Assim, 168 (30%) notificações foram erroneamente notificadas como graves. Tal fato é relevante, já que essas notificações recebem prioridade de avaliação.

Como notificar?

Para o recebimento da notificação de eventos adversos a medicamentos, a Anvisa disponibiliza aos profissionais de saúde o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Notivisa. Trata-se de um sistema informatizado na plataforma *web*, implantado no fim de 2006.

O Notivisa recebe notificações de casos confirmados ou suspeitos de queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos. Podem ser notificados como eventos adversos a medicamentos as suspeitas de *reações adversas*, de *inefetividade terapêutica* e os *erros de medicação* que levaram a eventos adversos, além das suspeitas de interação medicamentosa, problemas decorrentes do uso não aprovado de medicamentos e do uso abusivo de medicamentos.

Já as **queixas técnicas** abrangem as suspeitas de alteração ou irregularidade de um produto/empresa relacionadas a aspectos técnicos ou legais, que não causaram dano à saúde individual e coletiva até o momento da notificação.

Cabe à GFARM, em ação conjunta ou não com outros entes do SNVS, a avaliação das notificações de eventos adversos a medicamentos. As queixas técnicas são avaliadas pela Gerência de Monitoramento da Qualidade e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade – GFIMP.

As notificações recebidas são mantidas sob sigilo e podem fornecer novas informações sobre o uso e a segurança dos medicamentos comercializados no país, além de subsidiar o SNVS na tomada de decisões regulatórias.

O Notivisa pode ser acessado pelos profissionais de saúde liberais e pelos profissionais que representem alguma

Gráfico 3. Porcentagem de notificações de eventos adversos a medicamentos encaminhadas pelo NOTIVISA no período de 01 a 31 de agosto de 2011, segundo a gravidade, após a avaliação pela GFARM (N=558).

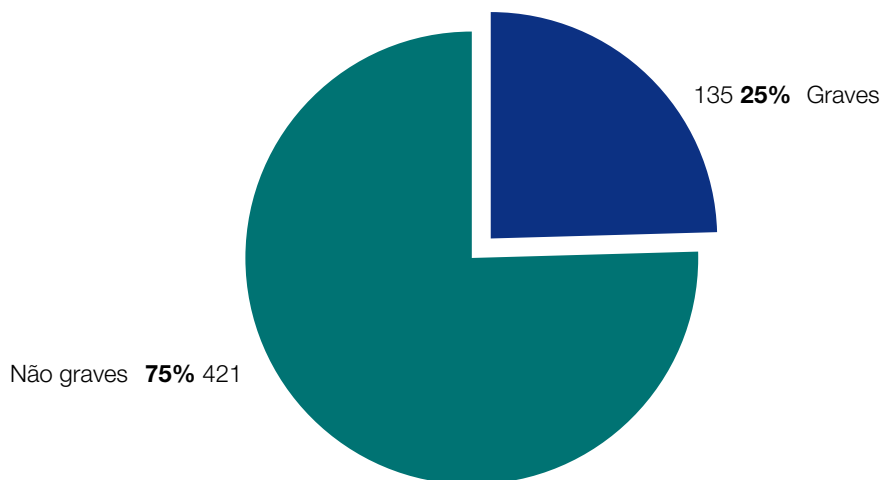
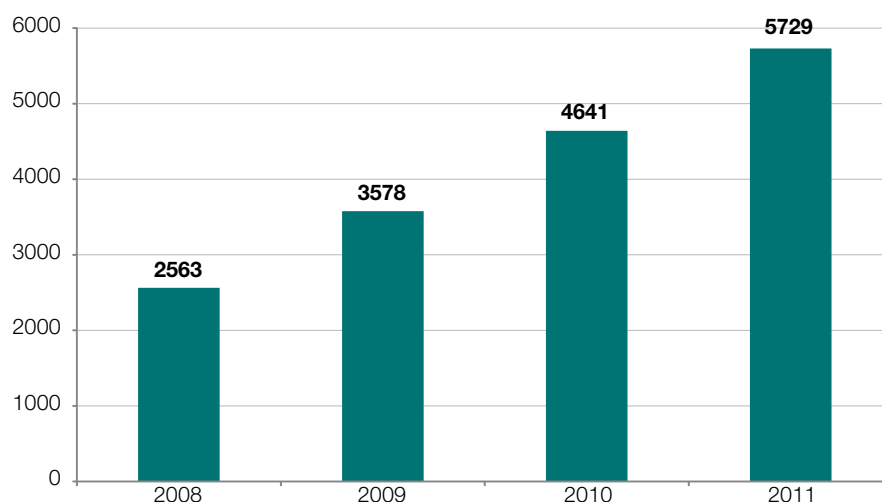


Gráfico 4. Número de notificações de eventos adversos a medicamentos recebidas pelo NOTIVISA, entre os anos de 2008 e 2011 (N=16511).



instituição de saúde ou empresa detentora de registro de medicamentos. Para ter acesso ao sistema, é necessário fazer um cadastro no link: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm>. O notificador deve clicar em “Acesso ao Sistema”, situado do canto superior direito da tela, para iniciar a notificação.

A prioridade para a notificação são os eventos adversos graves e não descritos nas bulas dos medicamentos, embora todos os eventos possam ser notificados. Considera-se também como eventos adversos prioritários para a notificação aqueles relacionados a medicamentos novos (com até cinco anos de mercado), fitoterápicos, manipulados e isentos de prescrição.

O levantamento das notificações de eventos adversos a medicamentos recebidas pelo Notivisa desde a inclusão do formulário no sistema (Gráfico 4), em 2008, revelou incremento anual de 39,6%, 29,7% e 23,4%, respectivamente. Portanto, no período de 2008-2011, observa-se 81,1% de aumento, o que demonstra o impacto positivo quanto ao recebimento de notificações pela Anvisa. No cenário atual e conhecido de subnotificação, o Notivisa configura-se, em âmbito nacional, como um dos principais instrumentos para o monitoramento de medicamentos. O desafio do SNVS é o fortalecimento e articulação de estratégias como a apresentada em prol do efetivo monitoramento do risco sanitário.

Referências bibliográficas:

i. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância, 2008a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 06 jan. 2012.

ii. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Segurança dos Medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Brasília: OPAS, 2004.

iii. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). A importância da Farmacovigilância. Monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: OPAS, 2005.

iv. THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE – ICH. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, 1995.

Agenda

9º Encontro Internacional de Farmacovigilância das Américas

O evento, realizado anualmente na Colômbia até 2011, ocorrerá pela primeira vez em outro país. O objetivo principal deste evento é contribuir para o fortalecimento do Brasil como referência em farmacovigilância na América Latina e Caribe. O Comitê Científico do Encontro, composto por representantes da academia, visas estaduais e parceiros do SNVS reuniu-se na Anvisa nos dias 24 de abril e 05 de junho para definir a programação. Outra reunião será realizada no dia 10 de agosto. Em breve,

outras informações como período de inscrição, submissão de trabalhos, local do evento etc. serão divulgadas no sítio eletrônico da Anvisa. Acesse: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/oye>

35º Encontro Anual dos Representantes dos Centros Nacionais participantes do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS

O Brasil será sede do 35º Encontro dos países participantes do Programa da OMS para monitoramento de me-

dicamentos. Este encontro, realizado anualmente pela OMS, será sediado em Brasília, DF de 11 a 14 de novembro. A Gerência de Farmacovigilância/NUVIG em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde/Brasil recebeu em 29 de junho a visita do Sr. Geoffrey Bowering e Dra. Elki Sollenbring do Uppsala Monitoring Centre (UMC/OMS) para discutir aspectos logísticos e científicos deste evento. Espera-se receber aproximadamente cento e sessenta representantes de países membros do programa em atividades, com acesso restrito, no Centro de Eventos Brasil 21, local onde será realizado o encontro.

NOTIFIQUE! Acesse o site do Notivisa: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>

Expediente

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Nuvig – Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

GFARM – Gerência de Farmacovigilância

Endereço:

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco D, 1º Andar, Nuvig

CEP: 71.205-050, Brasília, DF

farmacovigilancia@anvisa.gov.br

Gerência de Farmacovigilância

Argentina Santos de Sá
Carolina Souza Penido
Cinthia Kaliny Ribeiro de Queiroz
Fernanda do Carmo Santa Cruz
Fernanda Simioni Gasparotto
Láís de Fátima Souza França
Leandro Alves Macedo da Silva
Mariana Ferreira Xavier
Milena Oliveira Bittencourt
Nádia Soledade Estrela Renovato
Patrícia Mandali de Figueiredo
Giselle Silva Calado

Pesquisa, análise de dados e texto

Argentina Santos de Sá
Fernanda do Carmo Santa Cruz
Leandro Alves Macedo da Silva
Milena Oliveira Bittencourt

Revisão do texto

Carolina Souza Penido
Fernanda Simioni Gasparotto
Giselle Silva Calado

Coordenação da publicação

Maria Eugênia Cury
Giselle Silva Calado

www.anvisa.gov.br • www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782 • ouvidoria@anvisa.gov.br



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

