



BOLETIM  
**FARMACOTERAPÊUTICA**

ISSN: 1413-9626

Ano XXIII - Número 03 - Jul-Ago-Set/2019

# Farmacovigilância

## Legislação



Conselho  
Federal de  
Farmácia

# Expediente



## Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)  
Lenira da Silva Costa (Vice-Presidente)  
Erlandson Uchôa Lacerda (Secretário-Geral)  
João Samuel de Morais Meira (Tesoureiro)

## Conselheiros Federais:

Romeu Cordeiro Barbosa Neto (AC)  
José Gildo da Silva (AL)  
Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM)  
Carlos André Oeiras Sena (AP)  
Altamiro José dos Santos (BA)  
Luis Cláudio Mapurunga da Frota (CE)  
Forland Oliveira Silva (DF)  
Gedayas Medeiros Pedro (ES)  
Ernestina Rocha de Sousa e Silva (GO)

Luís Marcelo Vieira Rosa (MA)  
Gerson Antônio Pianetti (MG)  
Márcia Regina Gutierrez Saldanha (MS)  
José Ricardo Arnaut Amadio (MT)  
Walter da Silva Jorge João (PA)  
João Samuel de Morais Meira (PB)  
Bráulio César de Sousa (PE)  
Elena Lúcia Sales Souza (PI)  
Luiz Gustavo de Freitas Pires (PR)

Alex Sandro Rodrigues Baiense (RJ)  
Lenira da Silva Costa (RN)  
Lérida Maria dos Santos Vieira (RO)  
Erlandson Uchôa Lacerda (RR)  
Josué Schostack (RS)  
Paulo Roberto Boff (SC)  
Maria de Fátima Cardoso Aragão (SE)  
Margarete Akemi Kishi (SP)  
Martha de Aguiar Franco Ramos (TO)

## Coordenador Técnico-Científico CFF:

José Luis Miranda Maldonado

## Coordenador Técnico-Científico Cebrim:

Tarcisio José Palhano

## Farmacêuticos:

Carolina Maria Xaubet Olivera  
Letícia Nogueira Leite  
Pamela Alejandra Escalante Saavedra

## Secretária:

Ilana Socolik

## Conselho Editorial:

Carolina Maria Xaubet Olivera  
Jardel Corrêa de Oliveira  
Letícia Nogueira Leite  
Luiz Henrique Costa  
Marcus Tolentino Silva  
Rosângela Caetano

## Editora-Chefe:

Carolina Maria Xaubet Olivera

## Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira  
Letícia Nogueira Leite  
Luiz Henrique Costa  
Marcus Tolentino  
Rosângela Caetano

## Editores de Revisão:

Airton Stein, Arnaldo Zubioli, Carla Penido Serra, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elaine Lazzaroni Moraes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Fernanda Inês Ribeiro Vaz, Joice Zuckermann, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, Luciane Cruz Lopes, Luiz Carlos Costa Ferreira, Maely Peçanha Fávero Retto, Marta Maria de França Fonteles, Mirian Parente Monteiro, Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo, Selma Rodrigues de Castilho, Sílvio Barberato Filho, Tais Freire Galvão, Tarcisio José Palhano, Teófilo Fernando Mazon Cardoso, Teresa Leonardo Alves, Vera Lúcia Edais Pepe.

## FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, do Conselho Federal de Farmácia  
SHIS QI 15 Lote L - Lago Sul  
Brasília - DF - Brasil  
CEP: 71635-615  
Fone: +55 (61) 3878-8779/3878-8770  
E-mail: [boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br](mailto:boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br)  
Home page: <http://www.cff.org.br>



## Editorial

Pag.  
**04**



## Artigo

Por que notificar eventos adversos a medicamentos?

Pag.  
**05**

Eventos adversos relacionados ao uso de imunossupressores em pacientes transplantados

## Legislação

Dúvidas Técnicas

Pag.  
**18**



## Informe-se

Pag.  
**22**

# Caro leitor,

O episódio ocorrido na França envolvendo processos criminais movidos contra a gigante farmacêutica Servier devido ao Mediator® (benfluorex), comercializado principalmente como um medicamento para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, utilizado indevidamente como anorexígeno oculto para perda de peso, o qual supostamente causou centenas de mortes, nos chama a atenção mais uma vez para a importância da avaliação dos critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos, como também da farmacovigilância pré e pós-comercialização.

O artigo 13º da Lei nº 13.021/2014 afirma que o farmacêutico, no exercício de suas atividades, deve notificar os profissionais de saúde e os órgãos sanitários competentes, bem como o laboratório industrial, dos efeitos colaterais, das reações adversas, das intoxicações, voluntárias ou não, e da farmacodependência observados e registrados na prática da farmacovigilância. Além disso, segundo a Resolução CFF nº 585/2013, é atribuição do farmacêutico desenvolver ações para prevenção, identificação e notificação de incidentes e queixas técnicas relacionados aos medicamentos e a outras tecnologias em saúde relacionadas à gestão da prática, produção e aplicação do conhecimento.

O primeiro artigo publicado nesta edição responde à pergunta “Por que notificar eventos adversos a medicamentos?”. A conscientização dos pro-

fissionais, sem excluir a população, é o primeiro passo, seguido por saber onde e como notificar.

O VigiMed é o novo sistema de notificações - substituiu o NOTIVISA (Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária) - para o registro de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas. Saiba mais sobre o VigiMed no “Informe-se” desta edição.

O segundo artigo apresenta uma revisão narrativa da literatura sobre os principais imunossuppressores utilizados por pacientes transplantados, além de informações sobre eventos adversos e estratégias para o aumento da segurança no uso destes medicamentos.

O segundo tema desta edição é legislação, divulgando a continuidade das respostas às dúvidas técnicas publicadas na segunda edição, elaboradas pela área de Orientação Farmacêutica do Conselho Regional de Farmácia do estado de São Paulo (CRF-SP), no cumprimento de sua atribuição de dirimir dúvidas relativas à competência e em âmbito das atividades profissionais farmacêuticas.

Desejamos a todos uma ótima leitura!



**Dra. Carolina Maria Xaubet Olivera**  
Editora-chefe do boletim  
Farmacoterapêutica

## Agradecimentos

Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, Jarbas Tomazoli Nunes, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, Luiz Carlos Costa Ferreira, José Luis Miranda Maldonado, Marcus Tolentino, Tarcisio José Palhano, Rosângela Caetano, Vera Lúcia Edais Pepe e Victor Senna Diniz.

Prezado leitor,

Informamos que os editores do boletim Farmacoterapêutica assinam anualmente uma declaração pessoal de isenção de conflito de interesses. O contato com o Conselho Editorial poderá ser feito por meio do endereço eletrônico: [boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br](mailto:boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br)

# Por que notificar eventos adversos a medicamentos?

Marcelo Vogler, MSc, PhD  
Gerente de Farmacovigilância/  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



## Introdução

Para que um medicamento obtenha o registro sanitário perante a autoridade reguladora, é necessário que a sua qualidade, eficácia e segurança sejam demonstradas pela empresa interessada em comercializá-lo. Enquanto o atendimento aos dois primeiros critérios precede qualquer consideração prévia sobre a sua possível aprovação, o critério de segurança pode ser relativizado. A segurança de um medicamento não é absoluta e pode ser julgada somente em relação à sua eficácia,

exigindo por parte dos reguladores uma decisão sobre os limites aceitáveis de segurança<sup>1</sup>. Nenhum medicamento é 100% seguro para todas as pessoas ou situações. Embora alguns medicamentos possam causar danos à saúde ou até mesmo matar, a maioria tem efeitos predominantemente benéficos para a maior parte das pessoas - mesmo que possam causar danos ocasionais menores (como dor de cabeça, erupção cutânea ou cansaço). Toda vez que uma decisão em relação à escolha de um tratamento é tomada, o prescritor



e o paciente devem decidir se os benefícios se sobrepõem à possibilidade de desconforto ou dano já conhecido e descrito em bula<sup>2</sup>. No entanto, também há a possibilidade de que eventos adversos raros, porém graves (como aqueles que ocorrem com frequência de um em cada cinco mil), não tenham sido detectados na etapa de pré-registro e por isso não estejam descritos em bula<sup>1</sup>.

A observação sistemática de eventos adversos a medicamentos comercializados por práticas já consagradas é imprescindível para que seja realizada a avaliação periódica da relação benefício-risco em comparação aos eventos adversos já conhecidos, bem como para o conhecimento de eventos adversos raros e não descritos em bula que, porventura, possam surgir. A coleta de dados para a detecção de eventos adversos pode ser realizada por vigilância passiva, notificação estimulada, ou por vigilância ativa, como os estudos observacionais, entre outros métodos<sup>3</sup>. Entretanto, a vigilância passiva feita pelos sistemas de notificação espontânea tem provado ser de grande valor na detecção precoce de problemas de segurança relacionados a medicamentos, pois fornece o maior volume de informações com o menor custo de manutenção<sup>4</sup>.

### Sistema eletrônico de notificação no Brasil

No Brasil, o sistema eletrônico de notificações espontâneas, vigente desde 2008, é o Notivisa. Destinado a receber notificações de suspeitas de eventos adversos e queixas técnicas a determinados produtos sujeitos à vigilância sanitária, seu acesso será bloqueado em breve para notificações de suspeitas, eventos adversos a medicamentos, já que um novo sistema chamado VigiMed irá substituí-lo. As notificações de queixas técnicas continuarão sendo realizadas no Notivisa.



O VigiMed é o sistema eletrônico para notificação de suspeitas de eventos adversos do Uppsala Monitoring Centre - UMC (Centro colaborador da Organização Mundial da Saúde, localizado em Uppsala, na Suécia). Esse sistema, originalmente chamado VigiFlow, é um sistema *web-based* disponibilizado pelo UMC aos centros nacionais de farmacovigilância que tenham interesse em utilizá-lo, desde que façam parte do Programa da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a Monitorização Internacional de Medicamentos. O VigiFlow dá suporte à coleta ao processamento e compartilhamento das notificações, de modo a facilitar a efetiva análise dos dados, e já contempla o uso da terminologia internacional MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), bem como atende aos requisitos ICH E2B relacionados ao formato e padrão de transmissão de dados harmonizados internacionalmente<sup>5</sup>. O sistema apresenta atualizações contínuas, de forma a atender os requisitos internacionais mais recentes e, atualmente, é utilizado por mais de setenta países.

Algumas mudanças foram sugeridas na versão original do VigiFlow pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), operacionalizada pelo UMC, a fim de que as peculiaridades do sistema de saúde brasileiro fossem contempladas e permitissem um gerenciamento mais apropriado pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Anvisa. Em termos gerais, o VigiMed é com-

posto de três módulos distintos, destinados a diferentes públicos. O primeiro módulo, chamado *e-reporting*, foi disponibilizado no portal da Anvisa, em 10 de dezembro de 2018, e é dedicado aos cidadãos e profissionais da saúde que não estejam vinculados às instituições pertencentes à rede de notificadores. Por não exigir cadastro prévio e possuir apenas oito campos obrigatórios de preenchimento em seu formulário, o processo de notificação tornou-se mais simples e ágil em relação ao módulo do Notivisa, destinado a esse mesmo público (Notivisa 2.0).

O segundo módulo é dedicado às instituições notificadoras (Rede Sentinela e demais unidades de saúde) e aos órgãos de vigilância sanitária estaduais. As funcionalidades disponíveis nesse módulo permitem um melhor gerenciamento das notificações por essas instituições. Apesar de o formulário de notificação ter oito abas, apenas sete campos são de preenchimento obrigatório, o que confere maior autonomia e agilidade ao notificador.

Por fim, o terceiro módulo é dedicado aos detentores de registro de medicamentos e será disponibilizado no segundo semestre de 2019. Nesse módulo, os detentores de registro poderão inserir os dados da notificação no sistema de forma manual ou exportarão as notificações de seus próprios sistemas em arquivos XML para alimentarem o VigiMed de forma automática, conferindo agilidade e otimizando o processo de notificação à autoridade sanitária.

Em paralelo a esses processos, a Anvisa trabalha na migração do legado do Notivisa, ou seja, na transferência de todas as notificações presentes no Notivisa 1.0 e Notivisa 2.0, desde sua criação, para o VigiMed.

### Resultados preliminares da implementação do vigimed

O número de notificações por milhão de habitantes no Brasil ainda é muito inferior ao observado em países de alta renda<sup>6</sup>. Entretanto, com a implantação do VigiMed, a Anvisa se esforça em divulgar a importância e estimular a prática da notificação pelos cidadãos, profissionais da saúde e instituições de saúde. Dados oriundos da utilização do VigiMed nos primeiros meses do ano são animadores e parecem refletir uma estratégia bem-sucedida da Anvisa em relação a essa questão. O resultado de um levantamento realizado nos primeiros quatro meses de 2019 mostrou que o número de notificações de cidadãos triplicou com a utilização do VigiMed, em comparação ao mesmo período de 2018, quando somente o Notivisa estava em funcionamento<sup>7</sup>.

Os dados relacionados à notificação por profissionais da saúde também são promissores, com distinção para a valiosa contribuição dos farmacêuticos. Em recente levantamento realizado pela GFARM no sistema VigiMed, das 1.855 notificações recebidas somente no módulo *e-reporting* nos primeiros seis meses do ano, 1.472 foram feitas por farmacêuticos. Já no módulo destinado às instituições notificadoras (órgãos de vigilância sanitária, Rede Sentinela e demais unidades de saúde), dos 511 acessos concedidos até o dia 10 de julho do ano corrente, 242 profissionais se declararam farmacêuticos. Esses números sugerem



a vocação natural desse profissional para a farmacovigilância e o seu compromisso em tornar a utilização de medicamentos mais segura no Brasil.

### Ações decorrentes de notificações

Todas as notificações realizadas são processadas pela GFARM, com vista à identificação de um sinal. O sinal é, essencialmente, uma hipótese de um risco de utilização de um medicamento, suportada por dados e argumentos derivados de uma ou várias fontes. A identificação de um sinal não é conclusiva *per se* (é, no sentido técnico, incerta), ou seja, é apenas uma indicação antecipada (preliminar) da possível presença de um risco, pois tal situação pode ser alterada com o acúmulo de dados ao longo do tempo. Por vezes, um sinal fornece evidências adicionais ou novas sobre efeitos adversos ou benéficos de uma intervenção, ou informações sobre uma associação já conhecida de um medicamento com um efeito adverso<sup>8</sup>.

A detecção de sinais pode ser feita por meio da utilização de métodos qualitativos ou quantitativos, ainda que todo método quantitativo leve em conta aspectos qualitativos e vice-versa<sup>9</sup>. Os sinais qualitativos podem ser gerados a partir de notificações de eventos adversos inesperados e importantes, cuja qualidade, complementação de dados e causalidade sejam suficientes para justificar uma investigação, mesmo sendo pequeno o número de casos e não sendo estatisticamente proeminente<sup>10</sup>. Alguns aspectos favorecem a identificação qualitativa de um sinal:

- Natureza (ex: primeiro caso de hepatite, com a utilização de determinado medicamento);
- Intensidade (ex: primeiro caso de hepatite fulminante, com a utilização de determinado medicamento);

- Especificidade (ex: primeiro caso de hepatite colestatática, com a utilização de determinado medicamento);
- Definição de um novo fator de risco (ex: hepatite em pessoas vivendo com HIV/aids ou o aparecimento de torsades de pointes por interação medicamentosa)<sup>11</sup>.

A geração de sinais por métodos quantitativos envolve a comparação de combinações de fármaco e eventos adversos em grandes bases de dados, com uso de parâmetros estatísticos para uma primeira seleção de sinal<sup>12</sup>. As técnicas empregadas nesse tipo de abordagem são fundamentadas na desproporcionalidade entre notificações de um evento ou de um determinado fármaco, ou de um grupo farmacológico em comparação com outros eventos e outros fármacos<sup>9</sup>. A utilização de algoritmos de mineração de dados é cada vez mais frequente para analisar o grande volume de dados acumulados, provenientes de um número crescente de notificações a cada ano, constituindo-se, assim, um procedimento suplementar às revisões tradicionais de notificações. Novos algoritmos são constantemente estudados, com vista a descobrir novas tendências e otimizar os já existentes<sup>13</sup>.

A Anvisa ainda não dispõe de ferramenta analítica para a identificação de sinais por métodos quantitativos em sua própria base de dados, ainda que Barcelos et al. (2019) tenham demonstrado a viabilidade da detecção de sinais de desproporcionalidade relacionados a alguns medicamentos na base de dados do Notivisa<sup>14</sup>. Na rotina de trabalho da GFARM, recorre-se à base de dados mundial do UMC, mediante utilização do VigiLyze, que consiste em uma ferramenta de busca e análise de dados relacionados a pares de medicamentos-eventos adversos, com 20 milhões de notificações no VigiBase, submetidos por

mais de 130 países. O VigiLyze fornece uma visão global ou nacional dos eventos adversos suspeitos a um medicamento, por meio de dados e informações geradas instantaneamente em formatos tabulares e gráficos. O seu acesso está restrito apenas aos centros nacionais de farmacovigilância de todos os países membros do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS<sup>15</sup>.

Diariamente, a GFARM analisa e processa todas as notificações recebidas, com vista à identificação de um sinal. Quando um sinal é gerado, é aberto um processo investigativo, devidamente formalizado em um processo administrativo, que consistirá na busca de mais evidências, a fim de fortalecer esse sinal. É realizada uma consulta restrita aos Hospitais Sentinela, com o objetivo de verificar se aquele determinado evento também surgiu em alguma unidade da Rede Sentinela e, desta forma, fortalecer o sinal gerado. Além disso, são realizados levantamentos bibliográficos em plataformas de pesquisa, bem como consultas aos sites de autoridades reguladoras estrangeiras e ao VigiLyze.

As investigações dispõem de tempo incerto para a sua conclusão (dias, meses ou anos), conforme a complexidade. Às vezes, torna-se necessária a apresentação de documentos por parte do detentor de registro do medicamento (ex.: Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco atualizado), ou até mesmo, a realização de inspeções em Boas Práticas de Farmacovigilância em suas instalações. Quando a investigação chega ao término, algumas ações podem ser desencadeadas, a depender do caso em questão. São elas:

- publicação de alerta;
- publicação de carta aos profissionais da saúde;
- alteração de bula;

- adoção de medidas cautelares (suspensão da importação, fabricação, distribuição, comércio, uso, etc.); e
- cancelamento do registro sanitário.

Deve-se ressaltar que, por outro lado, as investigações podem ser inconclusivas e nenhuma ação será tomada em relação ao medicamento suspeito naquele momento. De qualquer forma, é importante registrar que a Anvisa se mantém em constante estado de vigilância para que qualquer possível sinal seja detectado e, a partir daí, este seja fortalecido e investigado.

### Considerações finais

A notificação de eventos adversos é um dos principais insumos para que a farmacovigilância exerça um monitoramento efetivo da segurança dos medicamentos no mercado. É comum que os notificadores atribuam maior importância à notificação de eventos adversos graves, inesperados ou raros, porém, é fundamental que mesmo os eventos adversos não graves ou já descritos em bulas também sejam notificados, especialmente quando se tratar de um medicamento novo. O aumento da frequência de eventos adversos não graves pode indicar uma alteração no perfil benefício-risco do medicamento.

É importante que o notificador tenha em mente que é impossível para a autoridade sanitária fornecer feedback individual de todas as notificações realizadas. Ressalte-se que todas as notificações encaminhadas à Anvisa são abertas, analisadas e processadas, as quais podem gerar alguma consequência prática, a depender dos desdobramentos da investigação realizada.

## Referências bibliográficas

1. World Health Organization; Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance safety monitoring of medicinal products. United Kingdom: 2002. Disponível em: <https://bit.ly/2CtoaNb>
2. Uppsala Monitoring Centre [homepage na internet]. Why Pharmacovigilance? [acesso em 10 jul 2019]. Disponível em: <https://bit.ly/32zr3Xa>
3. International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [homepage na internet]. Pharmacovigilance Planning E2E - Current Step 4 version - dated 18 November 2004 [acesso em 10 jul 2019]. Disponível em: <https://bit.ly/2qDNOMq>
4. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf* 2013; 36: 75-81.
5. Uppsala Monitoring Centre [homepage na internet]. Vigiflow [acesso em 10 jul 2019]. Disponível em: <https://bit.ly/2O3jvqF>
6. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PSG, Holme Hansen E. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade. *Drug Saf*. 2012;35(12):1171-82.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na internet]. Vigimed: notificações de cidadãos aumentam 212% [acesso em 29 mai 2019]. Disponível em: <https://bit.ly/2rsN9O9>
8. Uppsala Monitoring Centre [homepage na internet]. What is a signal? [acesso em 15 jun 2019]. Disponível em: <https://bit.ly/2paBS4u>
9. Alesso L, Comoglio RH, Bignone I. Detección de señal em farmacologia In: Comoglio RH, Alesso L. Farmacovigilancia – hacia una mayor seguridad em el uso de los medicamentos. Córdoba: De origen gráficos S.R.L.; 2012. p. 213-29.
10. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC, I Edwards IR. Signal Selection and Follow-Up in Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2002; 25 (6): 459-465
11. Cobert BL, Biron P. Pharmacovigilance from A to Z – Adverse drug event surveillance. USA: Capital City Press; 2002.
12. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lasner A, De Freitas RM. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 Jun; 54(4): 315-21.
13. Sriramakrishnan GV, Muthu Selvam M, Mariappan K, Suseendran G. Pharmacovigilance, signal detection using statistical data mining methods. *International Journal of Engineering & Technology* 2018; 7(2.31): 122-26.
14. Barcelos FC, de Matos GC, da Silva MJS, da Silva FAB, Lima EDC. Suspected Adverse Drug Reactions Related to Breast Cancer Chemotherapy: Disproportionality Analysis of the Brazilian Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 498.
15. Uppsala Monitoring Centre [homepage na internet]. Get the answers you need [acesso em 19 jun 2019]. Disponível em: <https://bit.ly/2qFlqZj>



# Eventos adversos relacionados ao uso de imunossupressores em pacientes transplantados

Letícia Santana da Silva Soares, MSc

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde e integrante do grupo de Pesquisa em Acesso a Medicamentos e Uso Responsável da Universidade de Brasília

Evelin Soares de Brito

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde e integrante do grupo de Pesquisa em Acesso a Medicamentos e Uso Responsável da Universidade de Brasília

Emília Vitória da Silva, MSc, PhD

Professora do Curso de Farmácia e integrante do grupo de Pesquisa em Acesso a Medicamentos e Uso Responsável da Universidade de Brasília

Dayani Galato, MSc, PhD

Professora do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde e integrante do grupo de Pesquisa em Acesso a Medicamentos e Uso Responsável da Universidade de Brasília

## Introdução

O Brasil é o segundo maior país transplantador do mundo, depois dos Estados Unidos, com mais de 95% dos transplantes realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sob a gerência do Sistema Nacional de Transplantes (SNT)<sup>1</sup>.

Para a maioria dos transplantes, em especial de órgãos sólidos, como rins, coração e fígado, os pacientes devem fazer uso contínuo de medicamentos imunossupressores, cuja principal função é minimizar o risco ou tratar a rejeição do órgão transplantado, evitando assim a perda do enxerto. Como este risco é maior nos três primeiros meses após o transplante, em geral é necessário que o

nível de imunossupressão seja inicialmente mais elevado, para que, depois, seja reduzido durante a terapia de manutenção<sup>2</sup>.

A maioria dos esquemas inclui uma combinação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação, para permitir efeitos sinérgicos e diminuir a toxicidade e os eventos adversos<sup>3,4</sup>. A escolha da combinação de medicamentos e doses também deve ser feita levando-se em consideração o tipo de transplante, aspectos clínicos e imunológicos dos pacientes<sup>4,5</sup>, bem como os protocolos clínicos<sup>2</sup>.

Um evento adverso relacionado a medicamentos é conceituado como qualquer prejuízo terapêutico, em qualquer grau, causado

pelo uso, ou não, de um ou mais fármacos<sup>6</sup>. Nesse contexto, danos causados aos pacientes pela utilização contínua, bem como baixa adesão ao tratamento, subdoses ou dose elevadas, ou ainda qualquer problema relacionado a medicamentos, devem ser observados quanto à possibilidade de prevenção e necessidade de notificação<sup>7</sup>.

Neste sentido, o objetivo deste texto é apresentar, por meio de revisão narrativa da literatura, os principais imunossuppressores utilizados por pacientes transplantados, além de informações sobre eventos adversos e estratégias para o aumento da segurança no uso desses medicamentos.

### O uso de imunossuppressores

De acordo com os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas de imunossupressão em pacientes transplantados, desenvolvidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS<sup>2</sup>, os principais medicamentos utilizados para esta finalidade são: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, azatioprina, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, ciclosporina, tacrolimo, everolimo e sirolimo.

Além disso, também podem ser utilizados outros medicamentos, como basiliximabe, muronomabe, imunoglobulina humana e imunoglobulina antitimócito, na tentativa de alcançar a imunossupressão em situações específicas<sup>2,8</sup>, como por exemplo, para reduzir eventos adversos às terapias convencionais, além de serem uma opção de tratamento para pacientes que apresentam falta de resposta a esses medicamentos<sup>8</sup>.

Apesar dos transplantes serem benéficos e restabelecerem a funcionalidade dos pacientes com doenças crônicas tratáveis com essa terapia, os medicamentos utilizados nos

esquemas de imunossupressão podem acarretar riscos e propiciar o desenvolvimento de novos problemas de saúde, como alterações no sistema nervoso - sendo mais comuns tremores e parestesias -, alterações metabólicas que incluem dislipidemias, hipertensão arterial e obesidade; perda óssea, que pode levar à osteoporose; nefrotoxicidade e hepatotoxicidade; maior propensão a infecções, principalmente por citomegalovírus; e supressão medular, com aumento de chance de desenvolvimento de anemia<sup>2,9,10</sup>. No Quadro 1 estão apresentadas as principais classes e os medicamentos utilizados na imunossupressão em pacientes transplantados, com a descrição de eventos adversos. Para avaliar o manejo clínico dos possíveis eventos adversos devem ser consideradas algumas situações<sup>11, 12, 18</sup>, entre elas:

- Durante o uso de imunossuppressores, tendo em vista a maior suscetibilidade à infecção, deve-se monitorar atentamente os sinais e sintomas e instituir o tratamento apropriado, se necessário. Orientar os pacientes em relação às medidas de higiene;
- Orientar o paciente a evitar exposição ao sol e usar medidas de foto proteção, como roupas e protetores solares, devido ao risco aumentado principalmente para linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele;
- Os efeitos sobre o sistema nervoso central relacionados ao uso da ciclosporina podem ser reversíveis com a descontinuação do medicamento ou após a redução da dose;
- Nos casos de efeitos metabólicos relacionados à hiperglicemia, intolerância à glicose e diabetes mellitus, deve-se monitorar as concentrações de glicose no sangue, em jejum, regularmente;

- Monitorar regularmente a função renal quando houver suspeita de nefrotoxicidade, para avaliar a necessidade de ajuste da dose. No caso de uso de tacrolimo ou everolimo, considerar a possibilidade de mudança da terapia imunossupressora (exemplo, por ciclosporina e corticosteroides), se os níveis séricos de ureia e creatinina permanecerem persistentemente altos, apesar dos ajustes de dose. Evitar terapia concomitante de tacrolimo ou everolimo com ciclosporina. Se necessário, usar com cautela outros medicamentos nefrotóxicos;
- Quando no uso de tacrolimo, monitorar a função e o estado neurológico. O tremor e a dor de cabeça podem responder à redução da dose;
- Ao utilizar tacrolimo, monitorar regularmente os níveis séricos de potássio e sinais de hiperpotassemia, além de evitar o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio;
- Nos casos de uso de corticosteroides, deve-se avaliar a necessidade de suplementação com cálcio e vitamina D, e bisfosfonatos (por exemplo, alendronato, risedronato), tendo em vista possíveis problemas musculoesqueléticos. Um programa de exercícios com peso que mantenham a massa muscular é também terapia de primeira linha, visando a reduzir o risco de eventos adversos;
- O uso de corticosteroides deve ser acompanhado de restrição dietética de sal e, se necessário, de suplementação de potássio, buscando minimizar os distúrbios de fluidos e eletrólitos;
- Quando no uso de sirolimo, as concentrações séricas de colesterol e triglicé-

deos devem ser monitoradas. Caso haja necessidade, terapia dislipidêmica deve ser instituída;

- Ao utilizar azatioprina deve-se monitorar a ocorrência de malignidades.

Uma recente revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sobre imunossupressão de manutenção pós-transplante<sup>13</sup> mostra a chance de ocorrerem eventos adversos, conforme a classe farmacológica utilizada. Os achados mostram que o micofenolato e os inibidores da mTOR (mammalian Target Of Rapamycin; alvo de rapamicina em células de mamíferos ou alvo mecanicista de rapamicina) têm maiores chances de desencadear eventos adversos nos pacientes participantes de ensaios clínicos, o que possivelmente se repete no uso clínico.

Diante das possibilidades da ocorrência de eventos adversos aos imunossupressores, é importante que seu uso seja monitorado, bem como seja feita a notificação voluntária dos eventos adversos observados aos núcleos de segurança do paciente (disponível nos serviços de saúde)<sup>7</sup> e, quando pertinente, por meio do site VigiMed, o qual é possível acessar pelo site <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>.

Cabe destacar que as concentrações de parte dos imunossupressores podem ser monitoradas por dosagem plasmática e que há metas terapêuticas definidas em protocolos clínicos para os diferentes tipos de transplantes ou fases da imunossupressão<sup>5</sup>; contudo, estudos mais recentes têm apontado novas concentrações plasmáticas como alvo terapêutico. Concentrações menores que aquelas desejáveis podem estar relacionadas à inefetividade terapêutica, o que pode levar à rejeição do enxerto, enquanto doses

maiores predisõem ao maior risco de desenvolvimento de eventos adversos descritos anteriormente<sup>5,14</sup>.

Para garantir a segurança de pacientes em uso de imunossupressores existem condutas recomendadas e advertências quanto a procedimentos que devem ser evitadas no sentido de prevenir a ocorrência de eventos adversos, conforme descrito no Quadro 2.

Por fim, destaca-se que os imunossupressores representam apenas uma fração dos medicamentos em uso pelos pacientes transplantados, o que também os expõe a um risco maior de eventos adversos<sup>15,16</sup>. A participação de profissionais da saúde na prevenção e no manejo desses eventos adversos promove um melhor cuidado dos pacientes<sup>14</sup>, já as notificações permitem a farmacovigilância e ações que propiciem mais segurança aos pacientes.

**Quadro 1** - Medicamentos imunossupressores, suas classes terapêuticas, principais eventos adversos e respectivos manejos clínicos.

Classe	Fármaco	Principais eventos adversos <sup>11,12,18</sup>
Inibidores da calcineurina	Ciclosporina	Efeitos renais: nefrotoxicidade, possível hiperpotassemia, hipomagnesemia, diminuição da concentração sérica de bicarbonato e hiperuricemia. Efeitos hepáticos: hepatotoxicidade. Efeitos cardiovasculares: hipertensão. Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma. Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção. Infecções virais latentes: aumento do risco de reativação de infecções virais latentes, incluindo nefropatia associada ao vírus BK (um poliomavírus). Efeitos hematológicos: leucopenia, anemia e trombocitopenia. Efeitos neurológicos: potencial para convulsões e encefalopatia. Outros sinais/sintomas comuns: tremor, hirsutismo e hiperplasia da gengiva.
	Tacrolimo	Efeitos metabólicos: aumento do risco de hiperglicemia ou diabetes <i>mellitus</i> pós-transplante. Efeitos renais: potencial para nefrotoxicidade, especialmente em doses elevadas. Neurotoxicidade: risco de neurotoxicidade (por exemplo, tremor, cefaleia, outras alterações na função motora, estado mental ou função sensorial), especialmente em doses elevadas. Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção. Aumento do risco de reativação de infecções virais latentes. Efeitos renais: hiperpotassemia. Efeitos gastrointestinais: anorexia, náusea, vômito, diarreia ou desconforto abdominal. Pode acontecer elevação dos níveis séricos da aminotransferase, com leve hiperbilirubinemia. Efeitos cardiovasculares: hipertrofia do miocárdio. Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele.
Corticosteróides	Prednisona ou Prednisolona ou Metilprednisolona	Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção. Efeitos musculoesqueléticos: desgaste muscular, dor muscular ou fraqueza, atraso na cicatrização de feridas e atrofia da matriz proteica do osso. Distúrbios de fluidos e eletrólitos: podem ocorrer retenção de sódio com edema resultante, perda de potássio e elevação da pressão arterial. Efeitos endócrinos e metabólicos: hipercorticismo (estado cushingoide) e amenorreia ou outros problemas menstruais. Aumento ou diminuição da motilidade e número de espermatozoides em alguns homens. Pode diminuir a tolerância à glicose, produzir hiperglicemia e agravar ou precipitar o diabetes <i>mellitus</i> , especialmente em pacientes predispostos ao diabetes <i>mellitus</i> . Efeitos oftalmológicos: risco de desenvolvimento de catarata e glaucoma.

CONTINUA NA PÁGINA 17>>>

Classe	Fármaco	Principais eventos adversos <sup>11,12,18</sup>
Inibidores da mTOR	Everolimo	<p>Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção.</p> <p>Efeitos renais: aumento do risco de nefrotoxicidade, quando usado concomitantemente com doses padrão de ciclosporina.</p> <p>Efeitos vasculares: pode provocar angioedema; o risco é aumentado se utilizado concomitantemente com outro medicamento que provoque esse efeito, como os inibidores da ECA. Edema generalizado (periférico ou linfedema) ou localizado (efusão pericárdica, efusão pleural, ascite). Aumento de chance de trombose da artéria ou veia renal é relatado, principalmente nos primeiros 30 dias após o transplante.</p> <p>Efeitos hematológicos: depressão da medula óssea, com diminuição na contagem de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e linfócitos.</p> <p>Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele.</p> <p>Efeitos metabólicos: hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, principalmente com altas doses.</p>
	Sirolimo	<p>Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção.</p> <p>Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele.</p> <p>Efeitos metabólicos: aumento nas concentrações séricas de colesterol e triglicerídeos.</p> <p>Eventos vasculares: pode provocar angioedema; o risco é aumentado se utilizado concomitantemente com outro medicamento que provoque esse efeito, como os inibidores da ECA. Edema periférico, linfedema, ascite e efusões pleural e pericárdica podem acontecer.</p> <p>Efeitos renais: quando associado a ciclosporina, pode aumentar o nível sérico de creatinina e diminuir a taxa de filtração glomerular. Nefropatia associada à infecção viral.</p>
Agentes antimetabólicos	Micofenolato de sódio ou Micofenolato de mofetila	<p>Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção.</p> <p>Efeitos hematológicos: neutropenia, aplasia das células vermelhas.</p> <p>Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele.</p>
	Azatioprina	<p>Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele.</p> <p>Efeitos hematológicos: leucopenia grave, trombocitopenia, anemias, incluindo a anemia macrocítica e/ou pancitopenia.</p> <p>Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção.</p> <p>Efeitos gastrointestinais: náusea e vômito, mas também podem aparecer diarreia, febre, mal-estar, mialgia e anormalidades na função hepática.</p>

## Quadro 2 - Condutas recomendadas e advertências quanto a procedimentos para evitar eventos adversos relacionados ao uso da imunossupressão

Classe	Condutas para reduzir o risco de eventos adversos <sup>14,17</sup>
Inibidores da calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não prescrever a pacientes com hipertensão grave, diabetes insulino-dependente, TFGE <math>\leq 40</math> mL/min ou lesões túbulo-intersticiais graves na biópsia renal. Não prescrever a pacientes com microangiopatia trombótica.</li> <li>- Não prescrever medicamentos que possam afetar as enzimas do citocromo p450 e alterar a farmacocinética do inibidor da calcineurina.</li> <li>- Não permitir o uso de <i>grapefruit</i> (toranja), pois aumenta os níveis sanguíneos do inibidor da calcineurina.</li> <li>- Reduzir as doses do inibidor da calcineurina na presença de um aumento sustentado da creatinina sérica <math>&gt; 25\%</math>-<math>30\%</math>, ou se o paciente se queixar de sinais extra-renais de toxicidade (tremor, problemas gastrointestinais, hipertricose, hipertensão).</li> <li>- Não prescrever em pacientes que desenvolvem malignidade ou nefropatia por vírus BK, (nesta situação, o inibidor da calcineurina deve ser progressivamente retirado e substituído por inibidores da mTOR que possam exercer alguma atividade antioncogênica e antiviral).</li> </ul>
Corticosteroides	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduzir as doses de corticosteroides em pacientes com história de infecção crônica ou recente, idosos ou pessoas com doença grave.</li> <li>- Não usar corticosteroides de ação prolongada (dexametasona, betametasona) em doses fracionadas (de duas a 4 vezes ao dia) (evitar, devido ao risco aumentado de efeitos metabólicos e infecção).</li> <li>- Valorizar os eventos adversos, pois um tratamento tardio de eventos adversos pode aumentar o risco de complicações irreversíveis.</li> <li>- Evitar o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons para proteção de úlcera gástrica.</li> <li>- Estilo de vida adequado, pois fumar, comer demais e a inatividade física podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares, obesidade mórbida, diabetes, miopatia e osteopenia.</li> <li>- Interrupção lenta de corticosteroides, após administração por mais de 4 semanas, de forma a minimizar a precipitação de crise de hipoadrenalismo.</li> </ul>
Inibidores da m-TOR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não permitir o uso de <i>grapefruit</i> (toranja), pois aumenta os níveis sanguíneos do inibidor da mTOR.</li> <li>- Não administrar em combinação com ciclosporina ou tacrolimo (evitar, devido ao risco aumentado de trombose na artéria hepática).</li> </ul>
Agentes antimetabólicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não usar sais de micofenolato durante as refeições ou após a administração de inibidores de bomba de prótons. Nestas condições, há uma absorção reduzida do fármaco. É sugerido tomar micofenolato pelo menos duas horas após as refeições.</li> <li>- Não administrar micofenolato a doentes com alto risco de infecção pelo citomegalovirus (CMV).</li> <li>- Não prescrever micofenolato a mulheres grávidas, pelo alto risco de perda de gravidez e malformação congênita; nesta situação, orientar sobre o uso de aziotioprina.</li> </ul>

## Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Doação de órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador [internet]. Brasília: Assessoria de Comunicação Social; 2018 [acesso em 2019 jun 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2QyKu09>
2. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT. 2014 [acesso em 2019 jun 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2NWJxge>
3. Fuchs KM., Coustan DR. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Semin Perinatol.* 2007; 31(6), 363-71.
4. Enderby C, Keller CA. An Overview of Immunosuppression in Solid Organ Transplantation. *Am J Manag Care.* 2015; 21: S12-S23.
5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Medicamentos imunossupressores [acesso em 2019 jul 1]. Disponível em: <https://bit.ly/2Xm2rjC>
6. World Health Organization - WHO. Glossary of terms related to patient and medication safety. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care, 2005 [acesso em 2019 jul 1]. Disponível em: <https://bit.ly/340gSwo>

7. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos. 2013 [acesso em 2019 jul 25]. Disponível em: <https://bit.ly/2QyKTzH>
8. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 7(CD004756). [acesso em 2019 jul 1]. Disponível em: <https://bit.ly/2Xm2Lik>
9. Tizo JM; Macedo LC. Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. *UNINGÁ Rev.* 2015; 24(1):62-70. Disponível em: <https://bit.ly/32WKfyl>
10. Lucan VL, Berardinelli L. Gastrointestinal Side Effects of Post-Transplant Therapy. *J Gastrointest Liver Dis*, September 2016; 25(3): 367-373. Disponível em: <https://bit.ly/2CTnnFq>
11. EBSCO Dynamed website. [acesso em: 2019 jun 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2KsqTKT>
12. Nguyen L., Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C, Salem JE. Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation. *Drug Saf.* 2019; 42(7): 813-25.
13. Howell M, Yeo R, Tong A, Craig JC, Howard K, Wong G. Completeness of reporting of adverse events in trials of maintenance immunosuppression in kidney transplantation: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32: 1586-94. Disponível em: <https://bit.ly/2CQyhLZ>
14. Ponticelli C, Glasscock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review *J Nephrol.* 2019. [acesso em 2019 jul 20]. Disponível em: <https://bit.ly/2Ok9G7M>
15. Monostory K. Metabolic Drug Interactions with Immunosuppressants. In: Tsoulfas G. *Organ Donation and Transplantation - Current Status and Future Challenges.* 2018:409-40 [acesso em 2019 jul 25]. Disponível em: <https://bit.ly/2qoyCTv>
16. Van Matre ET, Satyanarayana G, Page 2nd RL, Levi ME, Lindenfeld J, Mueller SW. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Immunosuppressant and Anti-Infective Agents: Antimetabolites and Corticosteroids. *Ann Transplant.* 2018; 23:66-74. Disponível em: <https://bit.ly/2r18Kgu>
17. Tatro DS. *A to Z Drug Facts.* New York: Facts and Comparisons, 2007.
18. Drugs.com [Internet]. 2019 [acesso em 2019 jul 25]. Disponível em: <https://bit.ly/33TQ7d6>

## Dúvidas Técnicas



**Qual o prazo para retirada de medicamentos próximos do vencimento na área de dispensação?**

Não existe, na legislação, definição exata de quanto tempo antes do vencimento o medicamento deve ser retirado da área de venda, no entanto, segundo artigo 51 da RDC nº 44/2009, cada empresa deve implementar uma política própria e determinar o tempo de retirada com base na data do vencimento, além de alertar o paciente quanto ao prazo de validade próximo no momento da dispensação. Conforme a legislação vigente, não é possível a farmácia dispensar os medicamentos cuja posologia para o tratamento não possa ser concluída no prazo de validade do medicamento.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/2OkHH7V>



**Em farmácias hospitalares é necessário reter as receitas de antibiótico do paciente ou é permitido dispensar apenas com a prescrição médica interna?**

A farmácia hospitalar não se sujeita ao controle dos antimicrobianos instituído pela RDC nº 20/2011 e por consequência, não necessita reter receitas dos antimicrobianos, sendo possível que a dispensação ocorra mediante a prescrição médica interna da instituição.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/2NTaRfo>



**O farmacêutico pode fazer a dispensação de medicamentos cuja receita apresente assinatura digital?**

Entendemos que não há impedimentos quanto à aceitação e dispensação de medicamentos prescritos com assinatura digital, desde que esta seja emitida em observância à Infraestrutura de Chaves Públicas regulamentada pela Medida Provisória nº 2.200-2/2001, não sendo possível, por não existir amparo legal, o atendimento de receitas com a simples aposição de assinatura digitalizada. As receitas emitidas mediante uso de assinatura digital deverão, para serem aceitas por farmacêuticos nas farmácias e drogarias do estado de São Paulo, possuir uma chave de acesso público impressa que será utilizada para conferência da sua autenticidade e validade, servindo, ainda, como mecanismo de respaldo ao farmacêutico no que tange à sua conduta profissional e ética. Ressalta-se que, para a conferência da veracidade dos receituários acima descritos, faz-se necessário o acesso à rede de internet. Portanto, com exceção de medicamentos que contenham substâncias da Portaria SVS/MS nº 344/1998, que necessitam de

Notificações de Receita para a dispensação (listas A1, A2, A3, B1, B2, C2 e C3), do ponto de vista ético, entendemos que não há impedimentos à aceitação e dispensação de medicamentos prescritos em receituário com assinatura digital, desde que emitido em observância à Infraestrutura de Chaves Públicas regulamentada pela já citada Medida Provisória nº 2.200-2/2001.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/2qXxkiu>



**Receitas de produtos manipulados podem ser recebidas por drogarias e encaminhadas para farmácias de manipulação?**

Não, pois a intermediação é um procedimento proibido pela legislação vigente (RDC nº 67/2007 e Lei nº 11.951/09). De acordo com a Lei nº 11.951/09, é vedada a captação de receitas contendo prescrições magistrais e oficinais em drogarias, ervanárias e postos de medicamentos, ainda que em filiais da mesma empresa, bem como a intermediação entre empresas.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/2ppNYqo>



**O farmacêutico pode manter um estoque mínimo de formulações na farmácia?**

Somente é previsto em legislação (RDC nº 67/2007) a manutenção de estoque mínimo de preparações oficinais e bases galênicas. As preparações oficinais são aquelas preparadas na farmácia, cuja fórmula esteja inscrita no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela Anvisa. Para a manipulação de preparações magistrais há necessidade de uma

demanda prévia específica com apresentação e avaliação farmacêutica de receituário emitido por profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado, e que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar; não havendo, portanto, previsão legal de manter esse tipo de preparação já elaborada na farmácia.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/35czbyF>



**Filiais de farmácias de manipulação podem funcionar sem laboratório?**

Não é permitido pela legislação sanitária abrir filiais somente para o recebimento de receitas, conforme item 5.3 do anexo da RDC nº 67/2007: 5.3. *As farmácias que mantêm filiais devem possuir laboratórios de manipulação funcionando em todas elas, não sendo permitidas filiais ou postos exclusivamente para coleta de receitas, podendo, porém, a farmácia centralizar a manipulação de determinados grupos de atividades em sua matriz ou qualquer de suas filiais, desde que atenda às exigências desta resolução.*

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/2QrxgLC>



**Quais são os principais aspectos a serem observados pelo farmacêutico em relação ao SNGPC – Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados?**

O SNGPC é regulamentado pela RDC nº 22/14, sendo obrigatório para as farmácias e drogarias privadas o controle de movimentação de estoque de insumos e medicamentos sujeitos ao controle da Portaria

SVS/MS nº 344/1998 e antimicrobianos sob o controle da RDC nº 20/2011, devendo a transmissão eletrônica das movimentações ser realizada, no mínimo, a cada sete dias. A responsabilidade pelo acesso ao sistema e transmissão das movimentações é do farmacêutico responsável técnico (RT) e este acesso se faz por meio de senha pessoal, sigilosa e intransferível. O uso indevido da senha e os prejuízos decorrentes da eventual quebra de seu sigilo serão de responsabilidade do farmacêutico RT e do responsável legal do estabelecimento. Para fins de fiscalização, é necessária a comprovação de adesão ao SNGPC, bem como, da transmissão em dia das movimentações de compra e venda. Sendo assim, é importante possuir no estabelecimento o Certificado de Escrituração Digital e Certificado de Transmissão Regular atualizado, que poderão ser impressos mediante acesso ao SNGPC.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/32X4lmw>



### **Quem pode realizar os serviços farmacêuticos em farmácias?**

A Resolução nº 499/2008 do Conselho Federal de Farmácia, que dispõe sobre a prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias, estabelece que somente o farmacêutico poderá prestar os serviços farmacêuticos visto serem privativos deste profissional. Somente as aplicações de medicamentos injetáveis em farmácias ou drogarias poderão ser delegadas a outro profissional habilitado, com autorização expressa do farmacêutico responsável técnico. Nesse caso, a presença e supervisão do profissional farmacêutico é condição e requisito essencial para aplicação de medicamentos injetáveis aos pacientes, uma vez que previamente à administração de

um medicamento, deve ser realizada a avaliação farmacêutica do receituário, atividade esta que é exclusiva do farmacêutico.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/2NTdAp9>



### **A farmácia ou drogaria poderão aceitar a devolução de medicamentos controlados, seja qual for o motivo da interrupção da administração dos medicamentos?**

Não, pois os medicamentos controlados devem seguir as determinações da Portaria SVS/MS nº 344/98, sendo que a “entrada” do medicamento, somente pode ser feita por Nota Fiscal de compra (de uma distribuidora ou fabricante) e não por qualquer outro meio, como a devolução do medicamento. A Portaria SVS/MS nº 06/99 (Instrução da Portaria SVS/MS nº 344/98), em seu artigo 90, recomenda ao paciente ou ao seu responsável que façam a entrega desses medicamentos à Vigilância Sanitária local. A troca só é possível quando o medicamento adquirido apresentar algum desvio de qualidade.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/33S5iDs>



### **É permitido trocar (intercambiar) medicamento similar por genérico?**

A legislação vigente não prevê a intercambialidade entre medicamento similar e medicamento genérico. Há, no entanto, previsão legal para a realização, pelo farmacêutico, da intercambialidade entre medicamento referência e seu genérico correspondente (e vice-versa), conforme previsto na RDC nº 16/2007 alterada pela RDC nº 51/2007 e entre medicamento de referência e seu similar intercambiável (e vice-versa), conforme

previsto na RDC nº 58/2014, sendo que para esta última situação de intercambialidade, o farmacêutico deverá consultar a lista de medicamentos similares intercambiáveis publicada pela Anvisa em seu portal e atualizada regularmente.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/2XjVKyK>



**Receitas com nome e CRM do médico timbrado e assinado, porém sem o carimbo, podem ser aceitas?**

Sim. Segundo o Parecer do CFM nº 1/2014 (disponível em: <https://bit.ly/2CQm35Y>), é possível que a prescrição seja realizada sem a colocação do carimbo. O que se exige é a assinatura com identificação clara do profissional e o seu respectivo nº de CRM. De acordo com o previsto pela Portaria SVS/MS nº 344/1998 (artigos 36 e 55), quando os dados do profissional prescriptor (nome e nº de CRM) estiverem devidamente impressos no cabeçalho da receita ou no campo do emitente da Notificação de Receita, este poderá apenas assiná-la. Caso o profissional pertencer a uma instituição ou estabelecimento hospitalar deverá identificar sua assinatura, manualmente de forma legível ou com carimbo, constando a inscrição no Conselho Regional de sua profissão.

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/20kJtpB>

**Para prescrição contendo a designação HCTZ pode ser dispensado hidroclorotiazida?**

Entendemos que tal prescrição não poderá ser atendida, uma vez que a prescrição na forma de “HCTZ” não é prevista em legis-

lação vigente (não é nomenclatura oficial). Segundo artigo 35 da Lei nº 5.991/1973, somente será aviada a receita que estiver escrita a tinta, em vernáculo, por extenso e de modo legível, observados a nomenclatura e o sistema de pesos e medidas oficiais. Segundo a RDC nº 16/2007 que aprova o Regulamento Técnico para medicamentos genéricos, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), as prescrições pelo profissional responsável adotarão, obrigatoriamente, a Denominação Comum Brasileira (DCB), ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI). Nos serviços privados de saúde, a prescrição ficará a critério do profissional responsável, podendo ser realizada sob DCB ou, na sua falta, sob a DCI ou sob o nome comercial;

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/2XkSymv>



**Qual é a quantidade máxima que pode ser dispensada no caso das receitas de anabolizantes?**

A análise da prescrição de anabolizante deverá ser realizada conforme preconiza o artigo 59 da Portaria SVS/MS nº 344/1998, abaixo descrito: Art. 59 *A quantidade prescrita de cada substância constante da lista “C1” (outras substâncias sujeitas a controle especial) e “C5” (anabolizantes), deste Regulamento Técnico e de suas atualizações, ou medicamentos que as contenham, ficará limitada a 5 (cinco) ampolas e para as demais formas farmacêuticas, a quantidade para o tratamento correspondente a no máximo 60 (sessenta) dias.*

Para acessar a norma consulte: <https://bit.ly/32VX2kC>

## VigiMed

Implantação do VigiMed e Farmacovigilância em Foco é o tema do 5º Boletim de Farmacovigilância (2018) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Acesse em: <https://bit.ly/2LTOMBO>

### Referência:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância. [acesso em 2019 set 17]. Disponível em: <https://bit.ly/2mkNEHF>

**BOLETIM DE FARMACO VIGILÂNCIA VIGIMED**  
Ano 2018

**5**

**Apresentação**

O Boletim de Farmacovigilância foi criado em 2012 pela área de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), responsável pelo monitoramento de notificações de eventos adversos em nível nacional. Desde sua criação, foram publicados quatro números do boletim, porém a sua publicação foi interrompida em meados de 2013. Em 2018, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) decidiu retomar as publicações, entendendo que esses boletins são uma importante fonte de divulgação de informações sobre a segurança dos medicamentos comercializados, assim como das ações em farmacovigilância realizadas no Brasil.

A presente publicação tem por objetivo retomar alguns conceitos importantes relacionados à farmacovigilância e dar destaque ao VigiMed, novo sistema de notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas implementado pela GFARM em parceria com o Uppsala Monitoring Centre (UMC) da Organização Mundial da Saúde (OMS).

► **VigiMed, novo sistema de notificações**

O VigiMed substituiu o NOTIVISA (Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária) para a notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas. O VigiMed é a versão adaptada para o Brasil do sistema VigiFlow, oferecido pela OMS aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM)<sup>1,2</sup>.

**PRINCIPAIS VANTAGENS DO VigiMed**

- 01 Melhorar o processo de envio de notificações pelos usuários e o recebimento das informações pela Anvisa.
- 02 Facilitar o envio de informações nacionais para o UMC.
- 03 Facilitar a gestão de informações para tomada de decisões.
- 04 Utilizar as bases de dados de notificação de farmacovigilância de todo o Brasil.

Por iniciativa da GFARM, a adoção do VigiMed pela Anvisa é resultado de uma parceria entre a Agência e o Centro de Monitoramento de Uppsala (Uppsala Monitoring Centre - UMC), localizado na cidade de Uppsala, na Suécia. O UMC é responsável desde 1978 pela operacionalização do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM) da OMS e fornece suporte ao desenvolvimento de sistemas de farmacovigilância em diversos países associados a este Programa, incluindo o Brasil que se tornou país-membro em 2001<sup>1,2</sup>.

A partir de 10 de dezembro de 2018, o sistema web VigiMed substituiu o NOTIVISA para a notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas.

## VigiBase

Existem dois níveis diferentes de acesso ao banco de dados. O primeiro para a equipe dos Centros Nacionais de Farmacovigilância dos países afiliados ao Programa para Monitoramento Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS), e o segundo para todos os outros profissionais da saúde e o público em geral.

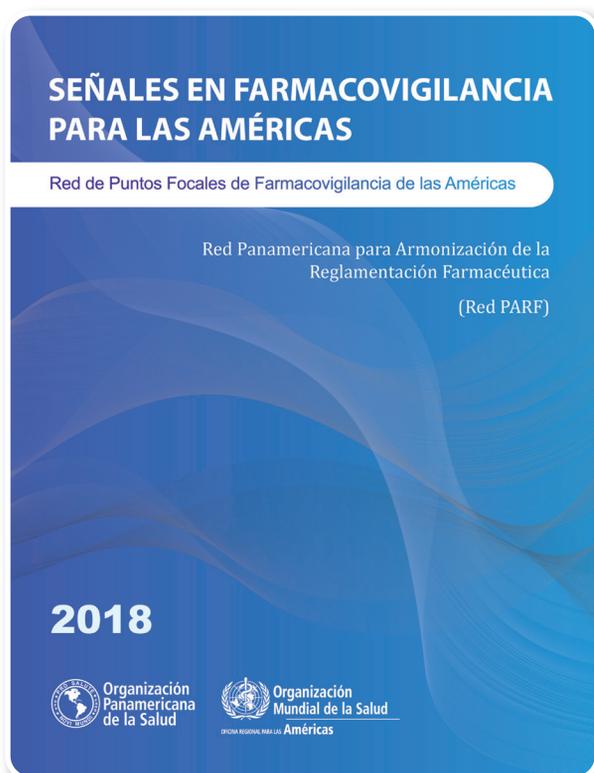
Os funcionários dos centros nacionais têm acesso aos seminários on-line de treinamento e informações relevantes, incorporadas diretamente no banco de dados. O

acesso público a dados em [www.vigiaccess.org](http://www.vigiaccess.org) é autoexplicativo; aparecem as informações relevantes ao acessá-lo. As informações sobre os dados da VigiBase estão disponíveis em: <https://bit.ly/2lTrRGf> e <https://bit.ly/2ly737w>. Ao usar os dados do VigiBase, os documentos *caveat document e study guideline* devem ser lidos e aceitos; ambos estão disponíveis em: <https://bit.ly/2lWDVXL>

### Referência:

Uppsala Monitoring Centre. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. [acesso em 2019 ago 19]. Disponível em: [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)

1. Aviso formal de consultoria que acompanha a divulgação de dados do banco de dados da OMS
2. Guia de estudos



## Señales en Farmacovigilancia para las Américas

O objetivo deste documento é orientar as autoridades reguladoras responsáveis pela análise e pelo gerenciamento dos sinais de farmacovigilância. Acesse em: <https://bit.ly/2jUDPzc>

### Referência:

Organización Panamericana de la Salud - OPAS. Señales en Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2018. [acesso em 2019 ago 19]. Disponível em: <https://bit.ly/2jUDPzc>

## Vídeo (Notifique as reações adversas)



### Referência:

SCOPE ADR campaign. Medicines & Healthcare products. Regulatory Agency. [acesso em 2019 ago 22]. Disponível em: <https://bit.ly/2AeKyui>



Foto: Benoit Marchand



Foto: Joerg Schaaber

# Em Paris, CFF participa da assembleia geral da Sociedade Internacional de Boletins sobre Medicamentos



**Cebrim**  
Centro Brasileiro de Informação  
sobre Medicamentos



**Conselho  
Federal de  
Farmácia**