

# 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>