



**Red PARF**

Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

## AVALIAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS PELA GFARM

---

Leandro Alves Macedo da Silva<sup>1</sup>, Lais França<sup>2</sup>, Murilo Freitas Dias<sup>3</sup>

---

### **Resumo**

Avaliação caso a caso das notificações de eventos adversos encaminhadas para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa é a abordagem clássica para a identificação de sinais. Nesse sentido, um sistema eletrônico de coleta de dados (NOTIVISA) mostra-se fundamental para o desenvolvimento desse trabalho. Este trabalho mostra a forma de avaliação das notificações de eventos adversos a medicamentos e os procedimentos básicos adotados pela Gerência de Farmacovigilância da Anvisa.

### **Palavras-chave**

farmacovigilância, autoridade nacional regulatória, avaliação da causalidade

---

<sup>1</sup> Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (GFARM/DIDBB/Anvisa)

<sup>2</sup> Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (GFARM/DIDBB/Anvisa)

<sup>3</sup> Mestre em Farmacologia. (GFARM/DIDBB/Anvisa)

## INTRODUÇÃO

A avaliação caso a caso das notificações de eventos adversos encaminhadas para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa é o instrumento básico de trabalho da Gerência de Farmacovigilância – GFARM, sendo um método clássico de identificação de sinais. Nesse sentido, o NOTIVISA mostra-se fundamental para o desenvolvimento desse trabalho. Trata-se de um sistema informatizado, implantado no final do ano de 2007, para receber as notificações de eventos adversos (segundo definição da Anvisa, “qualquer resposta a um medicamento que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica<sup>1)</sup>” e queixas técnicas (entendida como afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos<sup>2)</sup> para a comercialização ou aprovação de um produto farmacêutico e que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva) relacionados com os produtos sob vigilância sanitária.

O NOTIVISA é utilizado pelos profissionais de saúde liberais ou que trabalhem em alguma instituição. Para acessar o sistema, é necessário que o profissional realize um cadastro. Após o registro, esses profissionais poderão notificar casos de eventos adversos e queixas técnicas e receberão a confirmação sobre o envio da notificação. Terão acesso à notificação o notificador, as vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e a Anvisa.

O NOTIVISA receberá notificação de casos confirmados ou suspeitos de eventos adversos e queixas técnicas. As notificações enviadas devem ser mantidas sob sigilo e as informações recebidas servirão para subsidiar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária –SNVS para identificar reações adversas ou efeitos não-desejados dos produtos; aperfeiçoar o conhecimento dos efeitos dos produtos e, quando indicado, alterar recomendações sobre seu uso e cuidados; regular os produtos comercializados no país e, de forma geral, promover ações de proteção à saúde pública.

Após a análise das notificações, caso se faça necessário, medidas sanitárias podem ser adotadas.

Especificamente para o desenvolvimento das atividades da GFARM, interessam as notificações do NOTIVISA que envolvam o uso de medicamentos, vacinas e imunoglobulinas. Contudo, serão discutidos neste artigo apenas os casos encaminhados pelo formulário de medicamentos que envolvam a ocorrência de eventos adversos.

## METODOLOGIA

Será apresentada a forma de avaliação das notificações de eventos adversos recebidas pelo NOTIVISA por meio do formulário de medicamentos. Essa forma é definida por meio do Procedimento Operacional Padrão nº. 2 da GFARM<sup>3)</sup>.

As notificações de eventos adversos, quando recebidas pela GFARM, são distribuídas para os técnicos dessa gerência. O monitoramento do NOTIVISA é realizado durante todos os dias úteis da semana. A partir do recebimento dessas notificações (e não a partir da data de distribuição das notificações), começam a correr os prazos para o início das análises dos casos. Para os óbitos, o prazo é de cinco dias corridos. Para as notificações de reações adversas graves – assim como para as notificações de eventos adversos que envolvam suspeita de desvio da qualidade –, o tempo limite é de quinze dias corridos. Já para os casos não graves, o prazo é de trinta dias corridos.

Preferencialmente as notificações de reações adversas graves – reações que resultem em morte, ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente, deficiência/incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita/defeito do nascimento, efeito clinicamente importante, consequência clínica adversa grave associada ao uso não preconizado na bula, superdose ou abuso – são distribuídas para os médicos e as não graves para os farmacêuticos. Estes decidirão entre prosseguir ou não a investigação do caso. Em se tratando de óbito, há o avaliador primário,

aquele responsável pela avaliação e condução do evento e o secundário, que também trará suas contribuições para a conclusão do ocorrido.

***Após a divisão das notificações, o avaliador deve verificar a classificação da notificação e a necessidade de complementação dos dados, que se realizará pelo meio mais célere possível e poderá ser por telefonema, email ou fax. Nessa análise, cabe ao avaliador buscar identificar as reações adversas a medicamentos – RAMs prioritárias, que são as RAMs graves e as não descritas. Essa verificação se dá por meio da bula do medicamento ou de bibliografias disponíveis (Bénichou, Martindale, PDR, Meyler's, Drugdex, Poisindex, Tratados de Medicina Interna – Cécil, Harrison). Caso a reação não esteja descrita, deve se observar se ela está listada (procura-se a informação no documento de referência de segurança da empresa – por exemplo, CCDS ou CCDI).***

Destaca-se que as notificações devem ser avaliadas basicamente de acordo com os critérios de causalidade da Organização Mundial da Saúde – OMS. A causalidade é a probabilidade de uma reação adversa ocorrida em um caso individual ser consequência do uso de um medicamento. É um julgamento clínico no qual não é necessário se ter certeza absoluta das causas. Baseia-se em critérios preditivos (conhecimento prévio), temporais e diagnósticos. Com base nos critérios da OMS, a reação deve ser classificada como *definida, provável, possível, improvável, condicional/não classificado e não acessível/não classificado*.

***Além desses critérios, o NOTIVISA apresenta ainda, devido a características intrínsecas da Anvisa, as categorias de causalidade “não relacionado” (um relato que sugere uma reação adversa, mas esta não apresenta conexão com o medicamento), “em investigação” (um relato que sugere uma reação adversa no qual os dados necessários para se esclarecer o caso estão em averiguação) e “indefinido” (casos em que não é possível se***

***classificar o evento em nenhuma das categorias supracitadas).***

***O avaliador deve estar atento à possibilidade de geração de sinal ou cluster, que segundo a ANVISA é um conjunto de notificações que indicam uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento. Essa relação é até então desconhecida. Em geral, é preciso mais de uma notificação para se determinar essa relação. É necessário estabelecer a força de associação, importância clínica (gravidade e impacto de saúde pública) e o potencial para a adoção de medidas preventivas. No primeiro caso podem ser desencadeadas medidas sanitárias, como informes e alertas, propor-se a alteração da bula do medicamento ou até suspensão da sua comercialização e distribuição. Em caso extremo, o registro do produto poderá ser suspenso.***

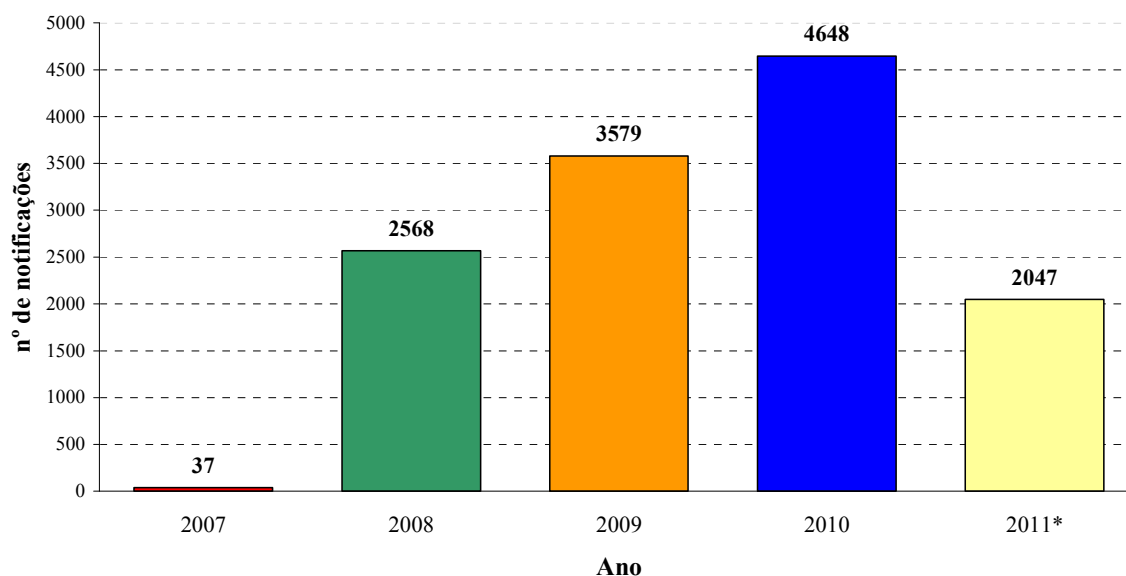
***Em caso de recebimento de notificações que não são competência da GFARM, estas devem ser encaminhadas, via memorando, para a área responsável.***

É importante destacar que o notificador deve registrar suas considerações sobre a notificação no formulário de avaliação do NOTIVISA.

## **RESULTADOS**

Desde o início do uso do NOTIVISA, percebe-se que houve uma evolução do número de casos recebidos pelo NOTIVISA, conforme podemos observar no gráfico abaixo. No número total de notificações recebidas no ano não estão incluídas as notificações denominadas inativas – que são as retificadas, em retificação e excluídas –, pois estas não são analisadas pela GFARM (são consideradas descartadas).

**Gráfico: Número de notificações de eventos adversos associados ao uso de medicamentos recebidas pelo Notivisa, entre os anos de 2007 e 2011\***



\* as notificações de 2011 incluem somente os casos recebidos até o final de abril do respectivo ano.

Ressalta-se que em 2007 o sistema ainda estava em fase de testes, fato que justifica o pequeno volume de notificações. Cabe ressaltar que existia outro sistema on-line que coletava as notificações em plataforma web. Em 2008, com o uso efetivo do programa, houve um número de notificações mais acentuado. A quantidade de notificações encaminhadas em 2009 foi 39,4% superior ao número de notificações encaminhadas em 2008. Já em 2010, o volume de notificações foi 29,9 % superior ao ano de 2009. Comparando o ano de 2010 com o ano de 2008, observa-se que o número de notificações de 2010 foi quase o dobro do recebido em 2008 (81% a mais que em 2008).

É importante notar que a quantidade de notificações encaminhadas para o NOTIVISA apresenta uma tendência de alta, embora nem tão expressiva como a que ocorreu entre o ano de 2008 e 2009. Caso a tendência seja mantida, o número de notificações recebidas pelo NOTIVISA em 2011 será superior a 6100 notificações, o que

representa um aumento de 32,3% em relação ao ano anterior.

Destaca-se ainda que a GFARM atingiu o índice de notificações de reação adversa grave a medicamentos por milhão de habitantes, acordado com o Ministério do Planejamento, em parceria com o Ministério da Saúde. No ano de 2008, foram recebidas 5,55 notificações graves por milhão de habitantes (o índice de referência era 5,0 notificações graves por milhão de habitantes). Em 2009, foram 10,10 notificações graves por milhão de habitantes (índice referência: 6,0 notificações graves por milhão de habitantes). Já em 2010, foram 15,05 notificações graves por milhão de habitantes (índice referência: 7,0 notificações graves por milhão de habitantes)

## DISCUSSÃO

O aumento do número de notificações enviadas para o NOTIVISA indica uma maior

sensibilização do notificador para a necessidade de comunicar à vigilância sanitária os eventos adversos que ele associa ao uso de medicamentos, bem como a facilidade do processo de notificação e a grande disponibilidade de acesso ao sistema para este fim.

Cabe à Anvisa continuar a incentivar o processo de notificação. Contudo, é importante também orientar o notificador, no sentido de direcioná-lo a notificar o que realmente representa impacto sanitário (reações graves e as não graves não descritas em bula).

## REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 140**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 maio. 2003. Disponível em: <  
[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/140\\_03rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/140_03rdc.htm)>. Acesso: 11 maio. 2011.

2. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 210**, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 ago. 2003. Disponível em: <  
[http://dab.saude.gov.br/docs/legislacao/resolucao210\\_04\\_08\\_03.pdf](http://dab.saude.gov.br/docs/legislacao/resolucao210_04_08_03.pdf)>. Acesso: 11 maio. 2011.

3. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Farmacovigilância. **Procedimento Operacional Padrão nº. 2** (atualizado em 14 abr. 2011)

4. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página principal. Disponível em: <  
[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>. Acesso: 10 maio. 2011.