

# VigiMed: notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados aos medicamentos no Rio Grande do Sul

## *VigiMed: Notifications of Suspected Adverse Drug Events Related to Medications in Rio Grande do Sul*

Fabiane de Brito Malonn<sup>1</sup>, Aline Lins Camargo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Farmácia. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brasil.

<sup>2</sup>Farmacêutica, Mestre em Ciências Médicas. Professora Adjunta do Departamento de Farmacociências. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brasil.

Autor correspondente:  
fabimalonn@hotmail.com

Como citar este artigo  
Malonn FB, Camargo AL. VigiMed: notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados aos medicamentos no Rio Grande do Sul. JAFF[Internet];8(4).2023.

Recebido em 20/03/2023.  
Aceito para publicação em 20/10/2023

### Resumo

**Objetivo:** Analisar os dados de suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos e vacinas relatados na plataforma VigiMed durante a fase de pós-comercialização do Estado do Rio Grande do Sul.

**Métodos:** Estudo transversal com abordagem quantitativa utilizando a base de dados do sistema de notificação da Anvisa - VigiMed, que se baseia na notificação voluntária de suspeitas de eventos adversos por profissionais de saúde, pacientes e empresas farmacêuticas, disponível de forma pública e sem identificação dos sujeitos, no Painel de Notificações de Farmacovigilância no período compreendido entre 01 de janeiro de 2019 e 31 de dezembro de 2021. **Resultados:** Foram analisadas 1.740 notificações, sendo os farmacêuticos os principais notificadores. Constatou-se que 17,5% (n=314) das notificações apresentaram critérios de gravidade. Entre os desfechos relatados, 5 resultaram em óbito, sendo o Paclitaxel um dos medicamentos envolvidos na suspeita. Os distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos foram os mais prevalentes entre as Reações Adversas a Medicamentos relacionados, principalmente, ao uso de agentes antineoplásicos. **Conclusões:** O conhecimento do perfil de notificações do Estado do Rio Grande do Sul pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias para prevenção de RAM em nosso estado. Desta forma, a farmacovigilância pode contribuir na tomada de decisão sobre farmacoterapia, além de complementar informações não contidas nas bulas. **Palavras-chave:** Farmacovigilância, Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos.

### Abstract

**Objective:** To analyze data on suspected adverse events related to drugs and vaccines reported on the VigiMed platform during the post-marketing phase of the State of Rio Grande do Sul. **Methods:** Cross-sectional study with a quantitative approach using the Anvisa notification system database - VigiMed, which is based on voluntary reporting of suspected adverse events by health professionals, patients and pharmaceutical companies, publicly available and without identification of the subjects, on the Pharmacovigilance Notifications Panel in the period between January 1, 2019 and December 31, 2021. **Results:** 1,740 notifications were analyzed, with pharmacists being the main notifiers. It was found that 17.5% (n=314) of the notifications presented severity criteria. Among the reported outcomes, 5 resulted in death, with Paclitaxel being one of the medications involved in the suspicion. Skin and subcutaneous tissue disorders were the most prevalent among adverse drug reactions, mainly related to the use of antineoplastic agents. **Conclusions:** Knowledge of the profile of notifications in the state of Rio Grande do Sul can contribute to the development of strategies to prevent AMR in our state. In this way, pharmacovigilance can contribute to decision making on pharmacotherapy, in addition to complementing information not contained in the package inserts.

**Keywords:** Pharmacovigilance, Adverse Drug Reaction Reporting Systems, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

## Introdução

Como se pode prever que os ensaios clínicos pré-comercialização conseguiram detectar todas as reações adversas a medicamentos? É possível que reações adversas surjam após o uso por grandes populações ou em situações diversas das quais foram observadas nos estudos?<sup>1</sup> A detecção, a avaliação, a compreensão e a prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos são as atividades compreendidas pela Farmacovigilância, de acordo com a Organização Mundial de Saúde - OMS.<sup>2</sup>

A farmacovigilância é responsável por garantir o uso seguro e racional de medicamentos autorizados para comercialização, além de ser realizado o monitoramento contínuo para avaliar se os benefícios são maiores que os riscos.<sup>3,4</sup> Observa-se que a falta ou escassez da farmacovigilância, traz preocupações quanto a segurança na utilização de medicamentos.<sup>4</sup>

Informações coletadas antes da autorização de comercialização de medicamentos são incompletas no que diz respeito ao perfil de segurança. Isso ocorre devido às limitações dos estudos quanto ao número de pacientes selecionados, as condições de uso e a duração pré determinada dos estudos.<sup>5</sup> Além disso, diferente da prática clínica, os estudos são insuficientes e algumas vezes, devido ao tempo limitado, não conseguem identificar situações especiais como reações adversas raras, mas graves, e toxicidade crônica. O uso restrito em grupos especiais (como crianças, idosos ou mulheres grávidas) durante os estudos clínicos também contribui para que a informação sobre o perfil de reações adversas do medicamento seja limitado.<sup>5</sup>

Diante disso, torna-se fundamental a monitorização da segurança dos medicamentos após sua autorização para comercialização. A notificação voluntária de eventos adversos é um dos recursos que a farmacovigilância utiliza e que gera o maior volume de informações para o estabelecimento de causalidade entre o medicamento e o evento adverso.<sup>4,6</sup> Desta forma, quanto maior for o incentivo às notificações espontâneas, menor será o lapso de tempo existente entre o reconhecimento de eventos adversos graves e as ações regulatórias que avaliam o risco-benefício da terapia.<sup>7</sup>

No Brasil, o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) é responsável pela implementação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância e pelo estabelecimento do fluxo nacional de notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos.<sup>4</sup>

O VigiMed, nome brasileiro dado ao sistema VigiFlow, foi implementado no Brasil em dezembro de 2018.<sup>8</sup> Inicialmente havia sido desenvolvido para a agência reguladora da Suíça, Swiss-medic.<sup>8</sup> Hoje, é oferecido a centros nacionais em países de baixa e média renda como uma forma de gerenciamento de dados de farmacovigilância de baixo custo.<sup>8</sup>

O VigiMed é compatível com o padrão internacional ICH E2B, que permite a importação e exportação de dados em formato harmonizado, e usa a terminologia do Dicionário Médico Internacional para Atividades Regulatórias (MedDRA).<sup>8</sup> Esse sistema permite a troca eficiente de dados entre empresas farmacêuticas e agências regulatórias, integração com formulário eletrônico para que o público em geral e profissionais de saúde possam relatar eventos adversos com medicamentos ou vacinas e oferece envio direto das notificações para o banco de dados VigiBase que é mantido pelo Centro de Monitoramento de Uppsala (UMC).<sup>8</sup>

Embora a implantação de um sistema de notificação nacional seja um desafio por conta das dimensões territoriais do Brasil, o sistema tem funcionado de forma ininterrupta, demonstrou que atende às necessidades de farmacovigilância e, portanto, já é considerado um sucesso.<sup>8</sup>

A análise de notificações espontâneas pode contribuir para um maior conhecimento de eventos adversos dos medicamentos e mostrar a necessidade de um monitoramento mais próximo dos usuários. Em uma pesquisa realizada no banco de dados da OMS, o VigiBase, por exemplo, foi possível evidenciar relatos de pneumonia relacionada ao uso de clozapina. Foram encontradas 4.865 notificações, sendo que 1.577 destas evidenciaram notificações de pneumonia com desfechos fatais. Este conhecimento pode auxiliar aos clínicos a reduzirem o risco de mortalidade por pneumonia em pacientes com clozapina, ao orientarem pacientes e familiares na identificação de sinais de infecção e alertar aos psiquiatras para fica-

rem mais atentos ao desenvolvimento de pneumonia nestes pacientes.<sup>9</sup>

Os relatos também podem estimular maiores estudos para avaliar a via de administração de determinados medicamentos ou levar à educação do prescriptor quanto à verificação da real necessidade de uso. No Sri Lanka, os consumidores contribuíram com relatos de necrose muscular após o uso de diclofenaco intramuscular. Após a ocorrência, outros estudos sustentaram o risco aumentado pela administração da via intramuscular.<sup>7,10</sup>

A existência atual de um campo emergente dentro da vacinologia também pode ser beneficiado pelos sistemas de vigilância passiva a partir de notificações espontâneas de eventos adversos relacionados às vacinas, como, por exemplo, o VigiMed, o Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS), nos Estados Unidos e o EudraVigilance na União Europeia (UE). Como a hesitação vacinal é uma ameaça à saúde global, a confiança do público é, portanto, imprescindível para que os sistemas de monitoramento de segurança da vacina funcionem de maneira ideal.<sup>11</sup>

As notificações também podem auxiliar ações que visam a segurança do paciente. As ocorrências de eventos adversos podem servir de alerta e contribuir para o estabelecimento de critérios que reduzam incidentes causadores de dano à saúde. Desta forma, os Serviços de Saúde podem somar esforços aos cuidados em redes de atenção à saúde, contribuindo com a *World Alliance for Patient Safety* (Aliança Mundial pela Segurança do Paciente) que tem entre seus objetivos propor medidas para reduzir os riscos e diminuir os eventos adversos, entre eles os relacionados à utilização de medicamentos.<sup>12</sup>

No estado do Rio Grande do Sul observa-se uma escassez de análises dos dados das notificações de eventos adversos a medicamentos. Portanto, este trabalho tem por objetivo analisar as notificações de eventos adversos relacionados a medicamentos e vacinas oriundas do Rio Grande do Sul e relatadas na plataforma online VigiMed, para fins de identificação das suspeitas de eventos adversos mais frequentemente notificadas e dos medicamentos mais envolvidos com as notificações de eventos adversos no sistema nacional.

## Metodologia

Neste estudo transversal com abordagem quantitativa foi utilizada a base de dados do sistema de notificação da Anvisa - VigiMed, que se baseia na notificação voluntária de suspeitas de eventos adversos por profissionais de saúde, pacientes e empresas farmacêuticas, disponível de forma pública e sem identificação dos sujeitos, no Painel de Notificações de Farmacovigilância.<sup>13</sup>

Foram incluídos todos os relatórios disponíveis de 01 de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2021 de indivíduos que apresentaram suspeitas de eventos adversos no estado do Rio Grande do Sul.

Os dados foram coletados a partir do filtro existente na plataforma, onde foram selecionadas as notificações do estado do RS e foram coletadas as seguintes variáveis: Sexo (masculino e feminino); Faixa etária (Menor que 1 ano / 01 - 11 anos / 12 - 17 anos / 18 - 44 anos / 45 - 64 anos / Maior que 65 anos); Tipo de entrada (Serviços de Saúde e Serviços de Vacinação); Tipo de notificador (Farmacêutico, Médico, Outro profissional de saúde ou Consumidor ou outro não profissional); Grave (sim ou não); Gravidade (Ameaça à vida, Hospitalização/Prolongamento de hospitalização, Incapacidade persistente ou significativa, Não informado, Outro efeito clinicamente significativo ou Resultou em óbito); Desfecho (Em recuperação/Resolvendo, Fatal/Óbito, Não Recuperado/Não Resolvido/ Em andamento, Recuperado/Resolvido com sequelas); Evento adverso por Termo Preferência (PT MedDRA); Evento adverso por Sistema Órgão Classe (SOC MedDRA); Princípio(s) ativo(s) (todos).

Os dados foram extraídos para uma planilha Excel e, posteriormente, os medicamentos envolvidos nas suspeitas de eventos adversos foram classificados pelo sistema Anatômico Terapêutico Químico (*Anatomical Therapeutic Chemical – ATC*)<sup>14</sup>, que leva em consideração os locais de ação dos medicamentos e suas características terapêuticas e químicas.

O estudo foi registrado na Comissão de Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (ComPesq) com o número 079/2021. Não houve necessidade de submissão ao comitê de ética em pesquisa em seres humanos visto que os dados foram coletados de uma plataforma online pública, onde os sujeitos não são identificados.

## Resultados

Considerando as variáveis definidas a partir do filtro do painel de notificações - VigiMed, foram encontradas 25.797 notificações no Brasil. A partir do filtro do Rio Grande do Sul, um total de 1.740 notificações foram incluídas.

Predominam as notificações do sexo feminino, correspondendo a 62,2% (n=1082). A faixa etária prevalente é de adultos de 45 a 64 anos (n=616). De acordo com o tipo de entrada de notificações no

VigiMed, os serviços de saúde foram os principais responsáveis pelas notificações, totalizando 99,8% (n=1.736). Entre os tipos notificadores, os farmacêuticos predominam, sendo responsáveis por 53,1% (n= 924) das notificações. Considerando os eventos adversos, 17,5% (n=314) apresentaram critérios de gravidade, sendo, portanto, definidos como graves. A caracterização do RS considerando a visão geral apresentada no painel de notificações, encontra-se descrita na Tabela 1.

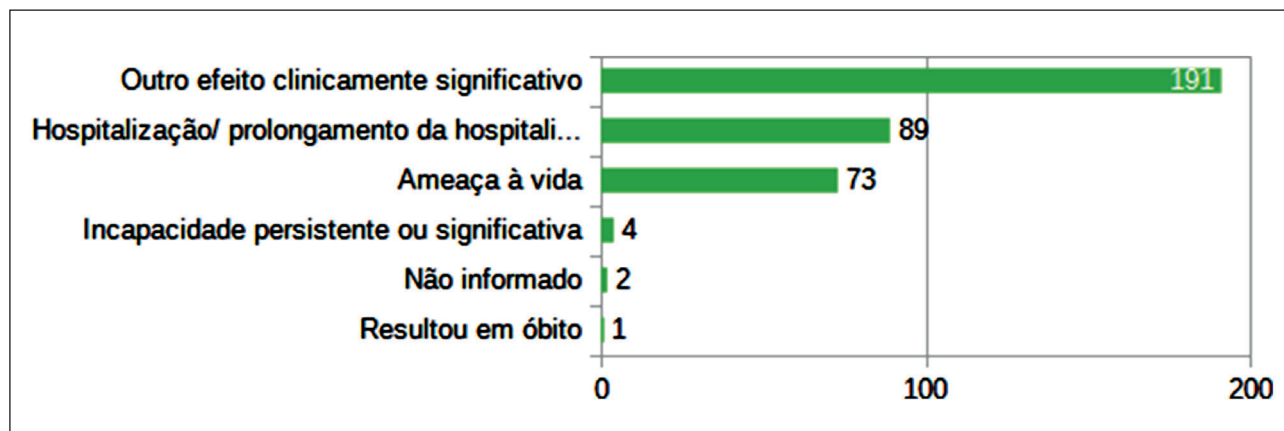
A figura 1 apresenta os critérios que foram considerados para estabelecimento de gravidade.

Tabela 1. Perfil de notificações de eventos adversos a medicamentos e vacinas apresentadas no painel de notificações de Farmacovigilância do VigiMed, entre o período de 01/01/2019 a 31/12/2021, por ano de ocorrência (n= 1740), para o estado do Rio Grande do Sul.

Notificações		Ano							
		2019		2020		2021		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Pelo estado do RS		113	100	755	100	872	100	<b>1740</b>	100
Sexo do paciente envolvido na suspeita de evento adverso	Feminino	70	61,95	485	64,24	527	60,44	<b>1082</b>	62,18
	Masculino	43	38,05	270	35,76	345	39,56	<b>658</b>	37,82
Faixa etária do paciente envolvido na suspeita de evento adverso	Menor que 1 ano	5	4,42	18	2,38	12	1,38	<b>35</b>	2,01
	01 - 11 anos	5	4,42	28	3,71	42	4,82	<b>75</b>	4,31
	12 - 17 anos	0	0	21	2,78	24	2,75	<b>45</b>	2,59
	18 - 44 anos	45	39,82	188	24,90	235	26,95	<b>468</b>	26,90
	45 - 64 anos	26	23,01	286	37,88	304	34,86	<b>616</b>	35,40
	Maior que 65 anos	32	28,32	214	28,34	255	29,24	<b>501</b>	28,79
Tipo de entrada no VigiMed	Serviços de saúde	113	100	755	100	868	99,54	<b>1736</b>	99,77
	Serviços de vacinação	0	0	0	0	4	0,46	<b>4</b>	0,23
Tipo de notificador	Farmacêutico	89	78,76	398	52,72	437	50,11	<b>924</b>	53,10
	Outro profissional de saúde	24	21,24	351	46,49	431	49,43	<b>806</b>	46,32
	Médico	0	0	6	0,79	1	0,11	<b>7</b>	0,40
	Consumidor ou outro não profissional de saúde	0	0	0	0	3	0,34	<b>3</b>	0,17
Gravidade	Sim	43	38,05	130	17,22	141	16,17	<b>314</b>	18,05
	Não	74	65,49	652	86,36	750	86,01	<b>1476</b>	84,83
<b>n</b>								<b>1740</b>	100

Fonte: Painel de Notificações de Farmacovigilância - VigiMed

**Figura 1.** Caracterização dos eventos adversos por critério de gravidade apresentados no painel de notificações do VigiMed, entre o período de 01/01/2019 a 31/12/2021, no Estado do Rio Grande do Sul.



Os desfechos dos eventos adversos foram informados pelo notificador, antes da análise pela ANVISA e em sua maioria resultaram em Recuperados/Resolvidos (n= 1.628). Os desfechos que resultaram em óbito (n= 5) tiveram como medicamentos envolvidos na suspeita o paclitaxel, o rocurônio, o fentanil, o midazolam, o propofol e a vancomicina. Os desfechos estão representados na Figura 2.

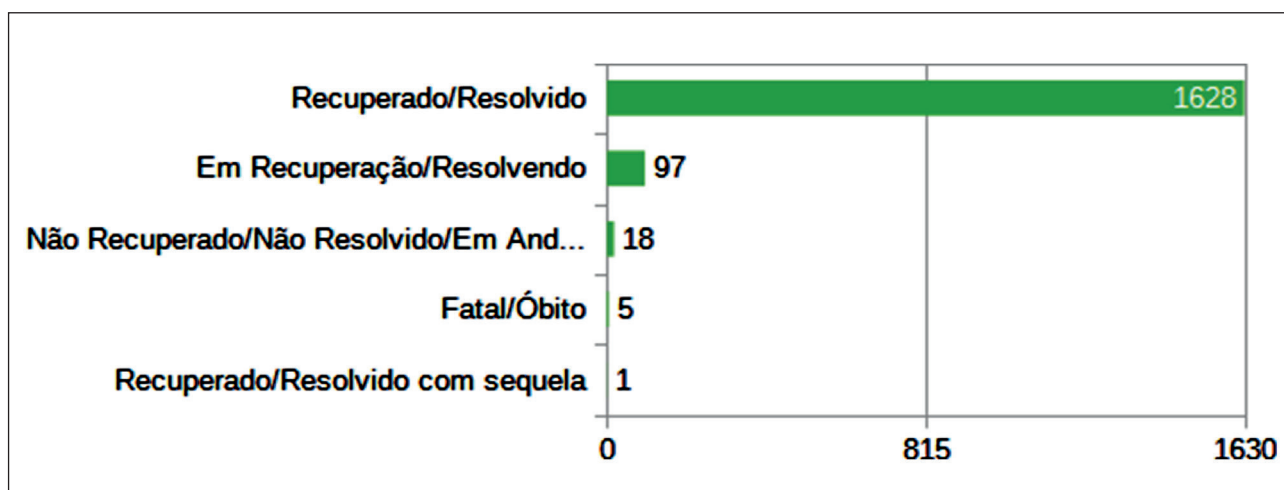
Entre as 1.740 notificações relatadas, foram incluídas 3.090 suspeitas de eventos adversos a medicamentos por Sistema Órgão Classe (SOC). Os eventos adversos classificados por SOC, bem como o PT (Termo Preferência), descritor utilizado para

referenciar os sintomas apresentados, apresentam uma lista abrangente e estão descritos, de forma resumida, na Tabela 2.

Quanto aos medicamentos envolvidos nas notificações, foi utilizado o filtro que os seleciona de acordo com seus princípios ativos suspeitos. A classificação foi baseada no método ATC<sup>14</sup> que identificou os grupo “L - Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores” como o mais prevalente entre as notificações, indicado na Tabela 3.

Os medicamentos mais frequentemente envolvidos nas notificações estão descritos na Figura 3, sendo o medicamento paclitaxel o mais envolvido em suspeitas de RAM, com 240 notificações.

**Figura 2.** Desfechos das notificações informados pelo notificador, antes da análise pela ANVISA, apresentados no painel de notificações do VigiMed, entre o período de 01/01/2019 a 31/12/2021, no estado do Rio Grande do Sul.



**Tabela 2.** Principais Suspeitas de Eventos Adversos notificados por SOC e por PT apresentados no painel de notificações do VigiMed, entre o período de 01/01/2019 a 31/12/2021, no estado do Rio Grande do Sul.

Sistema Órgão Classe - SOC	Termos Preferidos mais relacionados		Eventos adversos por SOC n (% do total)
	Termo Preferido - PT	Contribuição do PT para contagem do SOC n (%)	
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	309 (35,19)	878 (28,41)
	Eritema	195 (22,21)	
	Erupção cutânea	116 (13,21)	
	Hiperidrose	62 (7,06)	
	Urticária	53 (6,04)	
	Calor cutâneo	44 (5,01)	
	Pápula	30 (3,42)	
	Outros	69 (7,86)	
Distúrbios Vasculares	Rubor	274 (65,87)	416 (13,46)
	Hiperemia	62 (14,90)	
	Fogacho	31 (7,45)	
	Hipertensão	16 (3,85)	
	Hipotensão	16 (3,85)	
	Outros	17 (4,09)	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia	150 (43,48)	345 (11,21)
	Tosse	53 (15,3)	
	Irritação da garganta	26 (7,54)	
	Aperto na garganta	15 (4,35)	
	Sensação de sufocamento	14 (4,06)	
	Dor orofaríngea	10 (2,90)	
	Edema laríngeo	10 (2,90)	
	Outros	67 (19,42)	
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local da administração	Sensação de calor	62 (18,24)	340 (11,16)
	Extravasamento no local de infusão	41 (12,06)	
	Dor torácica	37 (10,88)	
	Desconforto torácico	31 (9,12)	
	Desconforto	29 (8,53)	
	Mal-estar	29 (8,53)	
	Edema	19 (5,59)	
	Outros	92 (27,06)	
Distúrbios do sistema nervoso	Tremor	76 (30,65)	248 (8,03)
	Parestesia	39 (15,73)	
	Tontura	38 (15,32)	
	Cefaleia	27 (10,89)	
	Sonolência	13 (5,24)	
	Distúrbio extrapiramidal	10 (4,03)	
	Outros	45 (18,15)	
	Distúrbios gastrointestinais	Náusea	
Vômito		44 (17,39)	
Dor abdominal		23 (9,09)	
Dor abdominal superior		19 (7,51)	
Diarreia		15 (5,93)	
Edema do lábio		9 (3,56)	
Outros		44 (17,39)	
Outros distúrbios		Outros sintomas (PT)	610 (100)
<b>Total</b>			<b>3.090 (100)</b>

Fonte: Painel de Notificações de Farmacovigilância - VigiMed

**Tabela 3.** Distribuição dos princípios ativos suspeitos por notificação de eventos adversos no Estado do Rio Grande do Sul durante o período de 01/01/2019 a 31/12/2021, conforme o Nível ATC.

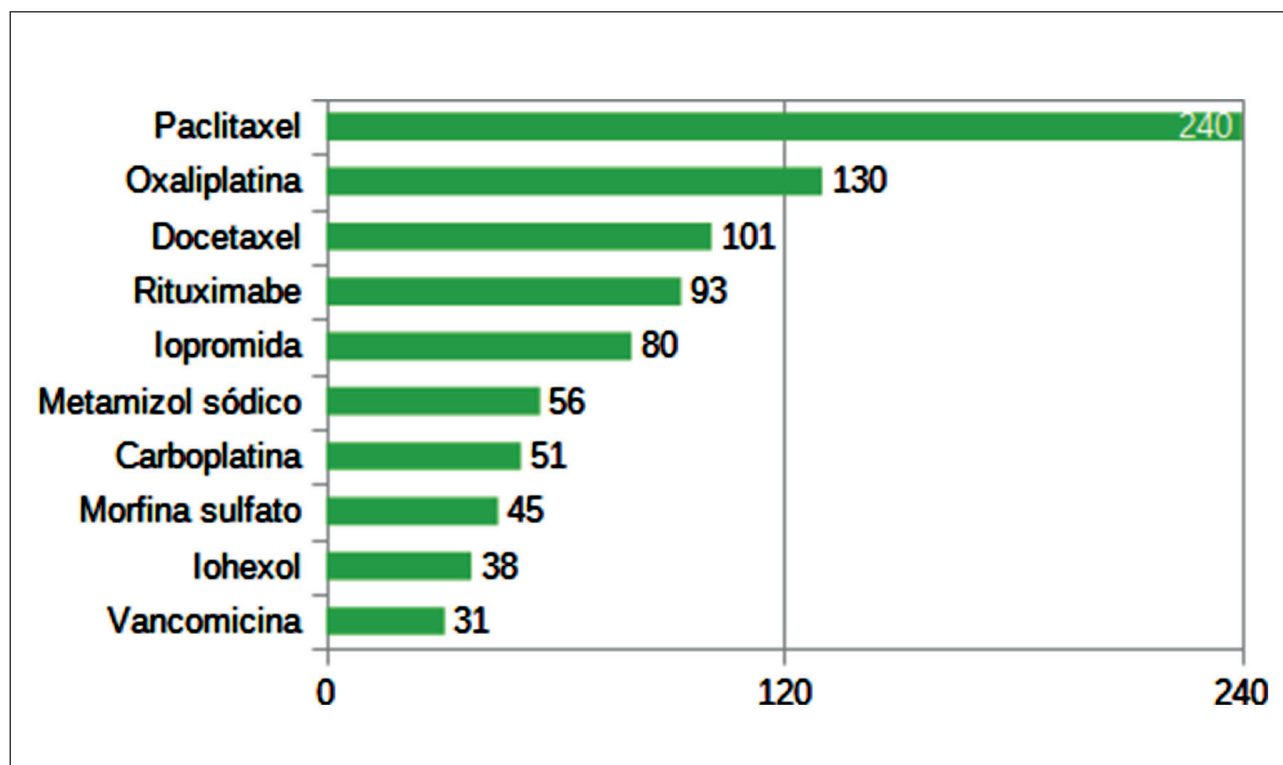
Primeiro nível ATC	Total	Medicamentos conforme segundo nível ATC	Princípios Ativos Suspeitos	
			Total de medicamentos envolvidos	Total de Eventos Adversos
L - Agentes Antineoplásicos e Imuno-moduladores	752	L01 - Agentes Antineoplásicos	34	726
		L02 - Terapia endócrina	3	5
		L03 - Imunoestimulantes	1	2
		L04 - Imunossupressores	4	19
J - Antibacterianos de uso Sistêmico	379	J01 - Antibacterianos de uso Sistêmico	41	335
		J02 - Antifúngicos Sistêmicos	5	13
		J04 - Antimicobacterianos	3	8
		J05 - Antivirais para uso sistêmico	4	8
		J06 - Imunossoros e imunoglobulinas	2	5
		J07 - Vacinas	5	10
		N - Sistema Nervoso	267	N01 - Anestésicos
N02 - Analgésicos	10			188
N03 - Antiepilépticos	10			28
N05 - Antipsicóticos, Ansiolíticos, Hipnóticos e sedativos	13			27
N06 - Psicoanalépticos	3			3
N07 - Outros medicamentos do sistema nervoso	2			3
V - Vários	212			V03 - Todos os outros produtos terapêuticos
		V08 - Contrastes	13	197
A - Trato Alimentar e Metabolismo	76	A02 - Medicamentos para transtornos relacionados a acidez	3	9
		A03 - Medicamentos para transtornos gastrointestinais	3	52
		A04 - Antieméticos e antinauseantes	2	12
		A10 - Medicamentos usados para diabetes	2	3
M - Sistema Músculo-esquelético	60	M01 - Anti-inflamatórios e antirreumáticos, não esteróides	6	47
		M03 - Relaxantes muscular	4	12
		M04 - Preparações antigota	1	1
P - Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	53	P01 - Antiprotozoários	3	51
		P02 - anti-helmínticos	1	2
B - Sangue e órgãos produtores de sangue	36	B01 - Agentes Antitrombóticos	7	22
		B03 - Preparações antianêmicas	1	3
		B05 - Substitutos do sangue e soluções de perfusão	4	11
C - Sistema Cardiovascular	26	C01 - Terapia cardíaca	7	11
		C02 - Antihipertensivo	3	4
		C03 - Diuréticos	1	4
		C07 - Agentes beta bloqueadores	1	1
		C08 - Bloqueadores de canais de cálcio	2	2
		C09 - Agentes atuantes no sistema renina-angiotensina	2	2
		C10 - Agentes modificadores de lipídios	1	2

Primeiro nível ATC	Total	Medicamentos conforme segundo nível ATC	Princípios Ativos Suspeitos	
			Total de medicamentos envolvidos	Total de Eventos Adversos
R - Sistema Respiratório	15	R01 - Preparações nasais	2	3
		R03 - Medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas	3	5
		R05 - Preparações de tosse e resfriado	3	4
		R06 - Anti-histamínicos para uso sistêmico	1	2
		R07 - Outros produtos do sistema respiratório	1	1
		H01 - Hormônios e análogos da hipófise e hipotálamo	1	1
H - Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulina	5	H02 - Corticosteróides de uso sistêmico	2	3
		H03 - Terapia da tireoide	1	1
D - Dermatológicos	4	D07 - Corticosteróides	1	3
		D10 - Preparações anti-acneicas	1	1
G - Sistema genito urinário e hormônios sexuais	2	G04 - Medicamentos urológicos	2	2
<b>Total</b>			<b>236</b>	<b>1887</b>

ATC= Anatomical Therapeutic Chemical

Fonte: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

**Figura 3.** Medicamentos mais frequentemente envolvidos nas suspeitas de RAM, apresentados no painel de notificações do VigiMed, entre o período de 01/01/2019 a 31/12/2021, no estado do Rio Grande do Sul.



## Discussão

Os sistemas nacionais de farmacovigilância dependem principalmente das notificações voluntárias de suspeitas de RAM para a detecção precoce de potenciais danos causados pelos medicamentos. A subnotificação apresenta-se como a principal limitação desses sistemas, visto que dependem da motivação daqueles que as observam.<sup>15</sup> Apesar do baixo número de notificações no Brasil, uma análise das notificações feitas ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), no período de 2014 a 2018, mostrou um crescimento anual do número de notificações de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos.<sup>16</sup>

No RS, desde a implantação do sistema VigiMed, em 2018, também foi observado um aumento gradual do número de notificações. Conforme os resultados desse estudo, o RS encontra-se entre os maiores notificadores do Brasil, ficando atrás apenas dos Estados de São Paulo, Minas Gerais e Bahia.<sup>13</sup>

Os farmacêuticos foram a categoria profissional mais descrita como notificadores, visto que fazem parte dos profissionais de referência para assuntos envolvendo medicamentos nos serviços de saúde. Entretanto, a subnotificação ainda é um limitador e parece estar relacionada à baixa adesão dos profissionais de saúde neste processo. Esse fato pode estar ligado à culpa, por se sentirem responsáveis pelo dano causado ao paciente; ao adiamento da notificação, por falta de tempo ou de interesse ou simplesmente por complacência, já que existe a crença que medicamentos pós-comercialização são seguros.<sup>17</sup>

As mulheres foram as mais frequentemente envolvidas nas suspeitas de eventos adversos. Possivelmente isso ocorre porque elas relatam os efeitos adversos mais espontaneamente que os homens, procuram atendimento médico mais cedo e possuem potenciais razões relacionadas a diferenças hormonais.<sup>18</sup>

Os distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos foram os eventos adversos mais notificados. Essa prevalência é vista não apenas no RS, como também no restante do país, com 7.840 notificações.<sup>13</sup> Esses dados também coincidem com outros estudos de farmacovigilância realizados em diferentes países. Um grande estudo do sistema francês de farmacovigilân-

cia avaliou 197.580 notificações ao longo do período de 16 anos e os distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos estavam presentes em 29% das notificações.<sup>19</sup> Outro estudo que analisou notificações de farmacovigilância de Zimbábue apresentou em seus resultados que 20,5% das notificações estavam relacionadas aos tecidos cutâneos e subcutâneos.<sup>20</sup> Outra pesquisa, que analisou e comparou relatórios espontâneos do VigiBase oriundos da África com o restante do mundo, também encontrou resultados semelhantes, com distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos presentes em 31,14% das notificações.<sup>21</sup>

Neste estudo, os agentes antineoplásicos e imunomoduladores representam a categoria ATC com princípios ativos suspeitos mais envolvidos nas notificações de eventos adversos. Esse resultado é condizente com as recomendações de adoção de diretrizes terapêuticas em oncologia, visto que os eventos adversos constituem um dos critérios de interrupção do tratamento ou mudança de esquema terapêutico e, portanto, condicionam um aumento expressivo na prevalência das notificações. Considerando que a oncologia é uma das especialidades médicas que enfrenta o dilema diário da luta entre a vida e a morte, o uso de tratamentos, por vezes, carentes de ensaios clínicos de grande porte pela necessidade de respostas rápidas impostas, recebem atenção especial (“fast track”) de agências reguladoras ou dos próprios profissionais da saúde, o que contribui para que haja uma mobilização em prol das notificações.<sup>22</sup>

Reações envolvendo paclitaxel foram majoritariamente notificadas nos grupos femininos não apenas no RS, mas também no Brasil ( $n = 1.219$ )<sup>13</sup>, o que corrobora o estudo realizado para caracterizar e quantificar notificações relacionadas a incidentes com medicamentos em um hospital especializado, localizado em Porto Alegre, em que o paclitaxel estava envolvido nos maiores causadores de incidentes de segurança.<sup>23</sup> Além disso, o medicamento esteve envolvido na suspeita de óbito de um indivíduo que apresentou broncoespasmo seguido de parada cardiorrespiratória, conforme relato disponível no painel de notificações. O paclitaxel é um agente antineoplásico amplamente utilizado no tratamento de alguns tipos de câncer, como câncer de ovário, mama e pulmão.<sup>24</sup> Esse fato coincide com as estimativas de maior incidência de câncer primário localizados na mama, seguido de colo

uterino, traqueia, brônquios e pulmão nas mulheres gaúchas.<sup>25</sup> Cerca de 10% dos pacientes tratados com paclitaxel desenvolvem uma RAM imediata mesmo com a pré-medicação de anti-histamínicos e corticosteróides. Neste medicamento há moléculas pouco solúveis, portanto a adição de agentes emulsificantes é necessária para a administração endovenosa, o que frequentemente causa sintomas relacionados a distúrbios cutâneos e subcutâneos. Desta forma, as boas práticas ambulatoriais para administração de paclitaxel se tornam imprescindíveis para minimizar as reações de hipersensibilidade.<sup>24,26</sup>

O cenário de pandemia pelo coronavírus SARS-CoV-2 e a administração em larga escala das novas tecnologias vacinais, sugeriam uma tendência de aumento nas notificações de eventos adversos envolvendo vacinas. No entanto, os resultados surpreenderam pela baixa motivação às notificações. É possível que os profissionais de saúde atuantes no enfrentamento da pandemia, diante de fatores associados às condições de trabalho, como cansaço físico e estresse psicológico, possam ter subestimado a necessidade de notificação sobre os eventos adversos pós-vacinação.<sup>27</sup>

A acurácia das notificações configura-se como um desafio ainda a ser superado. Dados de um estudo para avaliar a integridade e precisão de dados do MedWatch entre janeiro de 2005 e dezembro de 2010 apontaram que entre as 10.242.977 notificações, existia uma quantidade considerável de informações imprecisas. Tal fato é relevante porque pode levar os profissionais prescritores a tirar conclusões incorretas, alterando erroneamente suas práticas clínicas. Os fabricantes também podem ser indevidamente forçados a suspender e retirar medicamentos do mercado. Além da possibilidade dos pacientes terem seus tratamentos negados.<sup>28</sup>

A dependência da motivação do notificador configura-se como a maior limitação deste estudo, juntamente com a utilização de dados de notificações de suspeitas de eventos adversos recebidas pela ANVISA sem os resultados das análises técnicas realizadas pela agência para atribuir ou não causalidade dos eventos aos medicamentos ou às vacinas. A completude de todos os campos do formulário de forma detalhada auxiliam a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) na identificação de sinais de segurança e

na avaliação mais aprofundada das informações. Em 2011, a GFARM apresentou dados de notificações equivocadamente enviadas como graves. Das 558 notificações recebidas, 305 (55%) eram consideradas graves, entretanto, após a avaliação das notificações, somente 137 (25%) eram de fato graves.<sup>2</sup> Portanto, é provável que o número de notificações graves deste estudo seja menor após a avaliação pelos profissionais da ANVISA. Contudo, ainda contribui para o conhecimento do perfil das notificações.

É imprescindível, ainda, destacar que as informações configuram-se como suspeitas porque embora os eventos tenham sido observados após a administração de um medicamento ou de uma vacina, não são consideradas outras variáveis como interação medicamentosa, doenças subjacentes ou fatores relacionados à própria doença de base.

As notificações espontâneas apresentadas no painel não podem ser utilizadas para calcular taxas ou probabilidades de ocorrência de um evento adverso e, portanto, não determinam a existência, severidade ou frequência de problemas relacionados aos medicamentos e às vacinas.

## Conclusão

A farmacovigilância desempenha um papel importante na tomada de decisão sobre a utilização de medicamentos. Por meio das notificações voluntárias é possível complementar informações sobre eventos adversos graves e não contidos nas bulas, bem como monitorar medicamentos novos no mercado.

Conhecer o perfil de notificações do estado do Rio Grande do Sul pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias para prevenção de RAM, para melhoria nas práticas de administração de medicamentos e de vacinas e para redução de eventos adversos em serviços de saúde e de diagnóstico. Também pode contribuir para que as entidades profissionais, a vigilância em saúde do Estado e dos Municípios gaúchos desenvolvam ações de educação em saúde e estratégias de incentivo a notificações de eventos adversos a medicamentos. Além de contribuir para que as universidades desenvolvam formação profissional em farmacovigilância.

Este estudo constatou que, no Rio Grande do Sul, o paclitaxel foi o medicamento que esteve envolvido

na maior parte das notificações de eventos adversos. No estado, predominam eventos adversos envolvendo distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos, sendo prurido o principal sintoma relatado. Os agentes antineoplásicos e imunomoduladores prevaleceram entre os princípios ativos suspeitos e as mulheres representaram o maior número de pacientes envolvidas nas suspeitas e esse fato vai de encontro das maiores incidências de câncer nas gaúchas.

Estudos futuros de eventos adversos devem ser realizados a fim de comparar com os resultados identificados, permitindo avaliar melhor a precisão dos dados aqui relatados, sendo uma forma oportuna para proteger a saúde pública.

## Referências

- 1 World Health Organization - WHO [Internet]. Pharmacovigilance. What is Pharmacovigilance? [acesso em 19 out. 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>.
- 2 Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. Boletim de Farmacovigilância. Boletim de Farmacovigilância nº 1. Ano I nº 1 | jul / set de 2012 [acesso em 19 out. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisde-contenido/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-01.pdf/view>.
- 3 Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. Medicamentos e vacinas. Notificação de evento adverso: tudo o que você precisa saber [acesso em 29 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/notificacao-de-evento-adverso-tu-do-o-que-voce-precisa-saber>.
- 4 Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. Boletim de Farmacovigilância. Requisitos da OMS para um Sistema Nacional de Farmacovigilância Funcional. Boletim de Farmacovigilância nº 12. Julho de 2020 [acesso em 29 jul. 2021]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+12/656baa5d-2bb1-4b74-a6f2-60efc4d676d0>.
- 5 Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization [Internet]. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2000 [acesso em 19 out. 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503198>.
- 6 Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. VigiMed [acesso em 29 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/>.
- 7 Fernandopulle RB, Weerasuriya K. What Can Consumer Adverse Drug Reaction Reporting Add to Existing Health Professional-Based Systems? *Drug Saf.* 2003;26(4):219-225. doi: 10.2165/00002018-200326040-00002.
- 8 Vogler M, Ricci Conesa H, de Araújo Ferreira K, et al. Electronic Reporting Systems in Pharmacovigilance: The Implementation of VigiFlow in Brazil. *Pharm Med.* 2020;34(5):327-334. doi: 10.1007/s40290-020-00349-6.
- 9 de Leon J, Sanz EJ, Norén GN, De Las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry.* 2020;19(1):120-121. doi: 10.1002/wps.20707.
- 10 Hoefler R, Menezes ES. Diclofenaco intramuscular: medicamento perigoso ou uso abusivo? [Internet]. *Farmacoterapêutica, Conselho Federal de Farmácia, Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos - CEBRIM.* 2005; Ano X (4): 1-4 [acesso em 19 out. 2023].
- 11 Chandler RE. Optimizing safety surveillance for COVID-19 vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:451-452. doi: 10.1038/s41577-020-0372-8.
- 12 World Health Organization - WHO [Internet]. World Alliance for Patient Safety [acesso em 11 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety/about/world-alliance-for-patient-safety>.
- 13 Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA [Internet]. Painel de Notificações de Farmacovigilância [acesso em 19 out. 2023]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojZGJiZjVjZmQtZDAkNC00Z->

ji1LWixYmQtNDg5YmU1ZGEwNjQ0Iiwid-CI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS-04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9.

- 14 World Health Organization - WHO [Internet]. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2022 [acesso em 19 out. 2023]. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
- 15 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 Feb;36(2):75-81. doi: 10.1007/s40264-012-0014-6.
- 16 Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA [Internet]. Boletim de Farmacovigilância. Subnotificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos. Boletim de Farmacovigilância nº 7. Ano 2019 [acesso em 12 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-07.pdf/view>.
- 17 Varallo FR, Guimarães SOP, Abjaude SAR, Mastroianni PC. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [online]. 2014; 48(04):739-747. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000400023>.
- 18 Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*, 5ª edição. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2017.
- 19 Thiessard F, Roux E, Miremont-Salamé G, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, Bégaud B. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf.* 2005;28(8):731-40. doi: 10.2165/00002018-200528080-00007.
- 20 Masuka JT, Khoza S. An analysis of the trends, characteristics, scope, and performance of the Zimbabwean pharmacovigilance reporting scheme. *Pharmacol Res Perspect.* 2020 Oct;8(5):e00657. doi: 10.1002/prp2.657.
- 21 Ampadu HH, Hoekman J, de Bruin ML, Pal SN, Olsson S, Sartori D, Leufkens HG, Doo AN. Adverse Drug Reaction Reporting in Africa and a Comparison of Individual Case Safety Report Characteristics Between Africa and the Rest of the World: Analyses of Spontaneous Reports in VigiBase®. *Drug Saf.* 2016 Apr;39(4):335-45. doi: 10.1007/s40264-015-0387-4.
- 22 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- 23 Silveira GB, Santos CO, Camargo AL. Medication safety incidents: characterization of voluntary reports in an oncology hospital in Porto Alegre. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude.* 2022;13(1):0730. doi: 10.30968/rb-fhss.2022.131.0730.
- 24 Picard M. Management of Hypersensitivity Reactions to Taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(4):679-693. ISSN 0889-8561. ISBN 9780323548830. doi: 10.1016/j.iac.2017.07.004.
- 25 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. Estimativa 2020 [acesso em 13 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/rio-grande-do-sul-porto-alegre>.
- 26 Mendez S, Culmone K, Ramos R, Sweeney-Moore A. Hypersensitivity Reactions: Practice Recommendations for Paclitaxel Administration. *Clin J Oncol Nurs.* 2021 Dec 1;25(6):713-716. doi: 10.1188/21.CJON.713-716.
- 27 Teixeira CFS, Soares CM, Souza EA, Lisboa ES, Pinto ICM, Andrade LR, Esperidião Teixeira MA. A saúde dos profissionais de saúde no enfrentamento da pandemia de Covid-19. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2020;25(9):3465-3474.
- 28 Getz KA, Stergiopoulos S, Kaitin KI. Evaluating the completeness and accuracy of MedWatch data. *Am J Ther.* 2014 Nov-Dec;21(6):442-6. doi: 10.1097/MJT.0b013e318262316f.

Este é um artigo publicado em acesso aberto sob a licença Creative Commons do tipo BY

