

**OBSERVAÇÕES DO FLUXO DE TRABALHO PARA O
SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA - NOTIVISA
(Versão 10/10/2008)**

Este documento é referente às citações numéricas entre parênteses indicadas no Fluxo de Trabalho para o Sistema Nacional de Farmacovigilância - NOTIVISA, organizadas por ordem numérica de acordo com o aparecimento no fluxo. O objetivo é de esclarecer aspectos, dar exemplos ou definir termos para a melhor execução do fluxo.

1. Farmacovigilância: Ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado a medicamentos.
2. **Demanda** (meios de entrada):
 - comunicação do usuário;
 - notificação (VISA dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios; Anvisa; laboratórios; indústria farmacêutica, instituições de saúde, estabelecimentos farmacêuticos e profissionais de saúde)
 - carta, fax, e-mail, telefone, ofício, memorando e outros.

Notificação: É relato de qualquer evento adverso ou queixa técnica relacionado a medicamento a ser submetido à autoridade sanitária. Toda notificação deverá ser inserida no NOTIVISA.
3. Demandas referentes a **estudos clínicos de medicamentos fases I, II, III e IV** devem ser encaminhadas para área específica/responsável.
Nos casos dos **estudos de biodisponibilidade/bioequivalência** devem ser consideradas demandas do Sistema Nacional de Farmacovigilância aquelas referentes a suspeitas de reação adversa, inefetividade terapêutica e desvio de qualidade de medicamentos.
Nos casos das demandas relacionadas às vacinas pertencentes ao Programa Nacional de Imunizações (PNI), incluindo notificações de eventos adversos e queixas técnicas, estas devem ser encaminhadas para o CGPNI/SVS/MS.
4. A pergunta “Houve dano à saúde?” determina o tipo de formulário que será preenchido pelo notificador no Notivisa. Se este selecionar a opção “Sim”, acessará o formulário de Evento Adverso a Medicamento; se selecionar a opção “Não”, acessará o formulário de Queixa Técnica.
Evento adverso a medicamento: Qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento.
5. **Queixa técnica:** É qualquer notificação de suspeita de alteração ou irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva. São exemplos de situações que podem ser notificadas como queixa técnica: detecção de empresa sem Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE), medicamentos sem registro, produtos falsificados e desvio da qualidade de medicamentos.
6. **Intoxicação medicamentosa:** É a resposta nociva decorrente do uso, intencional ou não, de um medicamento em doses superiores àquelas usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou para modificação de funções fisiológicas.
Os casos de intoxicação medicamentosa serão tratados pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, de acordo com as estruturas em cada nível de gestão.
7. **CIAT:** Centro de Informação e Assistência Toxicológica.
A proposta é que os CIATs insiram a notificação no NOTIVISA, utilizando o formulário específico no NOTIVISA.
8. **Erro de medicação:** Qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inadequado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Este evento pode

estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitorização e uso.

9. Para os profissionais de saúde que não querem se identificar, mas que desejarem notificar uma suspeita de erro de medicação, a recomendação é que notifiquem pelo formulário de notificação de suspeita de erro de medicação está disponível no link:

http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/index_prof_erro.htm

Para os profissionais de saúde que desejarem ou permitirem a sua identificação, a recomendação é que notifiquem pelo NOTIVISA, utilizando o Formulário para Notificação de Suspeita de Evento Adverso a Medicamento.

10. **Evento grave:** Para fins de farmacovigilância, são consideradas graves as situações apresentadas a seguir:

- óbito;
- ameaça à vida;
- hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente;
- incapacidade significativa ou persistente;
- anomalia congênita;
- evento clinicamente significativo.

11. **Critérios de prioridade de investigação:**

- 1) óbito, de acordo com a análise do caso;
- 2) eventos graves inesperados e os de “especial interesse”, de acordo com os casos analisados;
- 3) eventos graves esperados e aqueles não-graves inesperados, de acordo com os casos analisados;
- 4) outras situações de relevância especial, p. ex.:
 - situação de crise;
 - consultas/estudos *ad hoc* (elaborados especificamente para uma determinada ocasião ou situação)
 - situação de relevância para a saúde pública, incluindo a revisão do perfil benefício/risco, quando necessário;
 - sinal ou *cluster* que representem potencial negativo de impacto na saúde pública, que apresentem as seguintes características:
 - boa evidência de causalidade, boa descrição dos casos;
 - novo evento ou nova situação;
 - importância na saúde pública, gravidade, medicamento ou indicação importante;
 - potencial para prevenção;
- 5) eventos não-graves esperados, de acordo com os casos analisados.

Eventos adversos de especial interesse: São aqueles que representam uma preocupação médica e científica, necessitando de notificação, análise e monitorização prioritárias. Estes eventos podem requerer investigação adicional, com o objetivo de melhor caracterizá-los e compreendê-los. Podem ser de interesse em determinados momentos, por seu impacto negativo para a saúde pública, para os quais comunicação rápida e monitorização são apropriadas. Podem ser graves ou não-graves. Exemplos de eventos de especial interesse graves: agranulocitose, anafilaxia, anemia aplástica, cegueira, fibrilação atrial, hipertermia maligna, Lupus Eritematoso Sistêmico, necrólise epidérmica tóxica, rabdomiólise, Síndrome de Stevens Johnson. Exemplos de eventos não-graves: alopecia e perda do paladar. Os eventos adversos de especial interesse podem incluir, ainda, aqueles caracterizados como potenciais precursores ou pródromos para condições médicas mais graves em indivíduos susceptíveis.

12. **Cadeia do medicamento:** Seleção, aquisição, armazenagem/estocagem, prescrição, transcrição da prescrição, distribuição/dispensação, preparo/mistura, administração, educação/treinamento, monitorização, uso e descarte.

13. O termo “**processo específico**” está sendo utilizado de forma geral para indicar um evento que possui ou não fluxo previamente definido, mas que pode necessitar uma

avaliação quanto à magnitude do risco e seu impacto na saúde pública. Podem ser conduzidos estudos *Ad hoc* para o seu melhor conhecimento. Exemplos de eventos: reação adversa, inefetividade terapêutica, erro de medicação, intoxicação medicamentosa, problemas decorrentes do uso não aprovado (uso *off label*), interação medicamentosa, uso abusivo de medicamentos.

14. Nos casos em que a notificação não for enviada pelo NOTIVISA, Estados, Distrito Federal e Municípios solicitarão inclusão da notificação no banco de dados nacional na GFARM/Anvisa, quando esta não puder ser enviada *on-line* (ex. fax, carta, ofício etc.).
15. As **medidas sanitárias** incluem, dentre outras:
 - solicitar alteração na bula;
 - divulgar alertas e informes;
 - restringir comercialização do medicamento;
 - suspender a comercialização/registro do medicamento.
16. As comunicações de eventos adversos e queixas técnicas deverão ser pré-avaliadas e depois, se consideradas pertinentes, deverão ser inseridas no Notivisa. Essa pré-avaliação será feita pelo técnico do SNVS que verificará sua relevância e a qualidade das informações contidas na notificação. As inserções ficarão a cargo dos Gestores Notivisa cadastrados das Vigilâncias Sanitárias dos Estados, Distrito Federal e Municípios, e da Anvisa.
17. **Inefetividade terapêutica:** É a ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula.
18. **Desvio da qualidade de medicamentos (DQ):** É o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.
Exemplos de situações que podem evidenciar o desvio da qualidade após suspeita de inefetividade terapêutica: não há relato de inefetividade quando se troca a marca ou o lote do medicamento; o paciente não apresenta reações não-graves clássicas.
19. **Categorias de encerramento** no Notivisa:
 - confirmado;
 - provável;
 - possível;
 - improvável;
 - inconclusivo;
 - descartado.Não se aplica às notificações de suspeita de erro de medicação não enviadas pelo NOTIVISA.
20. **Reação adversa a medicamento (RAM):** É qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não-intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.
21. **Reação inesperada:** É evento cuja natureza ou intensidade não é coerente com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou, ainda, que seja inesperado de acordo com as características do medicamento.
22. **Avaliação da causalidade:** Compreende a avaliação da probabilidade de que um evento adverso seja consequência do uso do medicamento, quando se refere a um caso individual. As categorias de causalidade definidas pela OMS (2005) são apresentadas a seguir:
 - definida;
 - provável;
 - possível;
 - improvável;

- condicional / não classificada;
 - não acessível / não classificável.
23. Exemplo de outras hipóteses: notificação falsa (fraude).
24. A análise do banco de intoxicações poderá ser feita a partir de uma periodicidade estabelecida (ex. mensal), de um assunto veiculado pela mídia, de alertas internacionais etc. Inicialmente deverão ser identificados os medicamentos que representem o 1º quartil do banco (ou seja, os medicamentos mais notificados). O próximo passo será a análise estratificada por: severidade, faixa etária, sexo, necessidade de atenção básica ou complexa para o tratamento do evento etc.
25. Exemplos de outros atores: áreas de registro ou de propaganda, fabricante do medicamento.
26. **Crítérios para o envio de notificações para o banco de dados da OMS (Uppsala):**
- RAM graves;
 - RAM inesperadas;
 - problemas decorrentes do uso não aprovado (uso *off label*);
 - outras, caso solicitado.
- Uso não aprovado (Uso *off label*):** É o emprego de um medicamento para uma indicação terapêutica não aprovada pela ANVISA.
27. **Monitoramento:** É atividade de vigilância periódica ou contínua, que visa identificar alterações ou variações de comportamento da segurança dos medicamentos, podendo gerar sinais de segurança para investigação adicional.
28. **Sinal:** É informação sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente. Normalmente é necessária a existência de mais de uma notificação para que seja gerado um sinal mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode ser gerado um sinal com apenas uma única notificação. Também pode ser incluída como sinal uma reação adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência. A identificação de um sinal demanda uma explicação adicional, vigilância contínua ou aplicação de processo de investigação.
29. **Agrupamento (*Cluster*):** Designa a constatação de proporção mais elevada de um acontecimento, sem que haja prejuízo caso exista uma explicação para o mesmo. Tal constatação pode ocorrer tanto em uma região determinada (agregado espacial) quanto ao longo de um período determinado (agregado temporal) ou em uma região determinada em um dado período (agregado espaço-temporal). Pode ser mais aplicável para as suspeitas de desvio da qualidade.
30. **Investigar**, de acordo com os critérios e normas estabelecidos pelo SNVS e com o planejamento das atividades pactuadas pelos Estados, Distrito Federal e Municípios.
Investigação: É o processo sistematizado de exame dos fatos e informações para avaliar um evento. Por meio da coleta de evidências, procura-se determinar verdadeiras causas e circunstâncias daquele evento.
A Anvisa e as Vigilâncias Sanitárias Estaduais, Municipais e do Distrito Federal participarão da investigação relacionada a evento adverso a vacinas pertencentes ao PNI quando solicitadas pelos entes do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica/Imunizações, em todos os níveis de gestão e de acordo com a pactuação. Caso necessário, poderá ser acionado o Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS/DEVEP/SVS/MS) ou o Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde (EPISUS/SVS/MS).
31. **Definir o caso:** Delimitar o problema a ser investigado (produto, fabricante, lote, eventos adversos, características do paciente, local, condições de uso etc.)
32. A **documentação** inclui: registro do medicamento, Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE)/Autorização Especial de Funcionamento, Certificado de Boas Práticas de

Fabricação (BPF), inspeções, análises laboratoriais anteriores, bula do medicamento, relatório de farmacovigilância, alertas e informes emitidos, entre outros.

33. Exemplo de **bibliografia**: monografias de fármacos, artigos científicos específicos relacionados com o tema, estudos epidemiológicos, estudos de banco de dados (nacional e internacional), dados de segurança encaminhados ao registro, relatórios das indústrias.
34. **Hipótese de trabalho**: É uma suposição das causas de um problema com medicamentos, baseada nas informações verificadas após a coleta de dados realizada até o momento. Após certo tempo, a hipótese de trabalho deverá ser testada para prever a presença de evidência que poderia não ter sido óbvia ou que foi negligenciada durante uma fase de coleta de informações inicial. A hipótese deverá ser consistente com os princípios científicos, conhecimento e metodologias aceitas para a investigação, e pode ser confirmada ou negada na conclusão da investigação.
35. Avaliar necessidade de opinião de especialista de forma preliminar para esclarecimento de dúvidas iniciais.
36. O **consultor Ad hoc** (em qualquer especialidade) seria relevante para apoiar as discussões do caso como, por exemplo: especialidades médicas, farmacologia, toxicologia, farmacoepidemiologia.
37. Contatar o notificador para:
 - Acompanhamento (*follow-up*) dos casos;
 - Obter dados não descritos na notificação ou desconhecidos até o momento;
 - Verificação dos dados já notificados (questionário estruturado);
 - Avaliar necessidade de novos dados como, por exemplo, solicitação de exames clínicos ou laboratoriais.

Verificação: São os procedimentos desenvolvidos na farmacovigilância para assegurar que os dados contidos em uma notificação final correspondam às observações originais. Estes procedimentos podem aplicar-se a prontuários médicos, dados em formulários de notificação de casos (em forma impressa ou eletrônica) e análises e tabelas estatísticas.
38. **Recomendações para realização de necropsia**:
 - Identificar, de forma precisa, o material coletado com os dados do paciente.
 - Realizar a necropsia em até 72 horas.
 - Obter o protocolo completo da necropsia.
 - Proporcionar toda a informação ao serviço forense. No rótulo do material coletado deve ser relatada a substância suspeita.
 - As amostras não devem ser lavadas para evitar a perda da substância suspeita.
 - Havendo envolvimento judicial, as embalagens devem ser lacradas sob a presença de testemunhas com os seus devidos registros.

Amostras de peças anatômicas e material biológico:
Para exame toxicológico:
Ex. Cérebro, fígado, conteúdo de estômago – 80 a 100 g.
 - Enviar as amostras sem formol somente em pacotes resfriados (1-5 °C).Para exame anatomopatológico:
 - Enviar 3 a 4 cm de cada órgão, com formol.As amostras biológicas retiradas de pacientes devem ser coletadas de acordo com as recomendações do laboratório especializado.
39. Se a notificação de suspeita de erro de medicação for devida a desvio da qualidade, incluir no NOTIVISA.
40. A ampliação/fortalecimento de sinal pode ser realizada por consulta restrita e/ou solicitação de colaboração de outras instituições.

Consulta Restrita: É uma comunicação geralmente feita a partir da Vigilância Sanitária em sua área de abrangência para promover a busca de um evento adverso, retroalimentando o sistema e visando a geração ou fortalecimento de uma hipótese (sinal), quando necessário. Possui natureza restrita para evitar alarmes e crises precipitadas.

41. Medidas sanitárias por cautela podem ser implementadas em qualquer ponto da investigação.
As tomadas de decisão relacionadas a vacinas serão discutidas pelo Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CIFAVI).
42. Exemplos de **provas ou evidências**:
- rótulo que prove que o produto está sendo comercializado sem registro;
 - cópia do prontuário do paciente contendo evidência de erro de medicação (sobredose, administração incorreta etc.);
 - sinal ampliado/fortalecido indicando aumento da frequência de determinada reação adversa;
 - correlação clínica ou fisiopatológica relacionada com o uso do medicamento;
 - reforço da hipótese de trabalho pela exclusão de outros fatores suspeitos.
43. Deve ser avaliada a necessidade de suspender a investigação, finalizando o relatório (ver item 44 deste documento).
44. **Relatório**:
- Sumário;
 - Apresentação dos dados originais;
 - Apresentação dos dados adicionais;
 - Discussão, com referência aos argumentos positivos e negativos;
 - Conclusão (mesmo que preliminar);
 - Sugestões para estudos adicionais, se houver.
- Deve-se preservar a confidencialidade das informações referentes à notificação.
O relatório deve ser incluído no campo "Histórico", até que um software adequado, neste caso o Notivisa II, seja designado para tal função.
Os entes do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica/Imunizações deverão encaminhar o relatório de investigação para a Anvisa, Vigilâncias Sanitárias Estaduais, Municipais e do Distrito Federal, de acordo com o nível de gestão e com a pactuação.
45. Deve-se comunicar ao notificador quando o mesmo não tiver acesso ao Notivisa.
46. **AFE**: Autorização de Funcionamento de Empresa.
47. Os **medicamentos sem registro** referem-se a medicamentos ilegais e outras irregularidades relativas ao registro, e não aos medicamentos manipulados e àqueles isentos de registro.
48. Exemplos de outras **práticas irregulares**:
- empresas sem Autorização Especial de Funcionamento;
 - farmácias trabalhando sem a presença de um responsável técnico;
 - distribuidoras vendendo para outras distribuidoras;
 - estabelecimentos autorizados, vendendo medicamentos falsificados.
49. **Classificação de risco**: (baseada na RDC 55/05)
- **Classe I**: Situação na qual existe alta probabilidade de que o uso ou exposição a um produto ou serviço possa causar risco à saúde acarretando morte, ameaça à vida ou danos permanentes; (As notificações classificadas como de risco I são imprescindíveis e, portanto, deverão ser investigadas imediatamente.)
 - **Classe II**: Situação na qual existe alta probabilidade de que o uso ou exposição a um produto ou serviço possa causar agravo temporário à saúde ou reversível por tratamento medicamentoso;
 - **Classe III**: Situação na qual existe baixa possibilidade de que o uso ou exposição a um produto ou serviço possa causar conseqüências adversas à saúde.
50. **Critério de investigação**: Será estabelecido pelo SNVS (de acordo com a estrutura organizacional, recursos humanos e infra-estrutura de cada Estado e Município). A

responsabilidade pela investigação deverá ser incluída nos Planos de Ação dos Estados, Distrito Federal e Municípios.

As notificações classificadas como de risco II e III deverão ser agrupadas assim que recebidas e monitoradas até que atinjam os critérios de investigação adotados.

51. Verificar se existe no Notivisa informação em outra notificação de desvio da qualidade que possa já ter gerado uma coleta de amostras do mesmo lote do medicamento para análise fiscal ou que possa orientar quanto a novas análises laboratoriais.
52. Conforme Manual de Coleta de Amostras do INCQS, preferencialmente. Coletar com o notificador, se possível e/ou necessário. Preencher o Termo de Coleta da Amostra, incluindo o número da notificação no Notivisa.
53. A análise da amostra é interrompida temporariamente devido a questões organizacionais do laboratório, até que a situação seja resolvida. Essa interrupção pode significar tempo de espera para aquisição de reagentes, equipamentos, materiais etc.
54. A Anvisa nomeará um Laboratório no Brasil ou no Exterior para realizar a análise das amostras em caráter oficial.