

Informe SNVS/Anvisa/GFARM nº , de 1º de abril de 2010

Oseltamivir no Brasil: uma análise das notificações de suspeitas de eventos adversos encaminhadas à Anvisa, maio a dezembro de 2009.

Introdução

O oseltamivir (Fosfato de) é um medicamento de prescrição médica, incluído na Lista de Substâncias Sujeitas a Controle Especial (Lista C1), ou seja, a dispensação desse produto requer a retenção da receita na farmácia. O oseltamivir é um tratamento oral para a gripe (influenza) e pertence à classe dos medicamentos inibidores da neuraminidase. A eficácia desse medicamento está comprovada no tratamento e na profilaxia da gripe em adultos e crianças a partir de 1 ano de idade. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos estudos clínicos foram náuseas e vômitos.

No Brasil, a situação de epidemia em 2009, ocasionada por um novo vírus da gripe denominado de H1N1, aumentou a utilização de oseltamivir. Segundo informe publicado pelo Ministério da Saúde, quase 900.000 tratamentos desse medicamento haviam sido distribuídos para todas as unidades federativas do país, até a semana epidemiológica 39 (27/09/2009 a 03/10/2009)¹.

O presente **Informe** tem por objetivo descrever o perfil das notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados com oseltamivir encaminhadas à Gerência de Farmacovigilância do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (GFARM/NUVIG/Anvisa). As informações são referentes aos registros no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) e de notificações recebidas por e-mail corporativo da GFARM/NUVIG/Anvisa.

As informações contidas neste **Informe** refletem os registros originais digitados por entes que compõem o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (VIGIPÓS) na esfera municipal, estadual e federal da saúde. Por tratar-se de base de dados de sistema de vigilância passivo, a interpretação das informações deve considerar as limitações inerentes a esse tipo de sistema. Essas limitações incluem dificuldades no reconhecimento do evento adverso, subnotificação², viés³, dificuldade no cálculo da população exposta⁴ e qualidade da notificação.

¹ Segundo informações do detentor do registro do medicamento, a exposição ao Tamiflu® (oseltamivir) foi estimada em pelo menos 21,1 milhões de pacientes durante o período pandêmico de 1º de maio a 31 de dezembro de 2009. No período de 1º de abril de 2009 a 14 de fevereiro de 2010, um total de 1.015 notificações de suspeitas de eventos adversos foram recebidas pelo setor de farmacovigilância da Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

² Os casos notificados a qualquer sistema de vigilância passivo representam geralmente uma pequena parcela do número de eventos adversos que na realidade ocorrem. Estima-se que raramente são notificados mais do que 10% dos eventos adversos graves e de 2-4% dos eventos não graves no Reino Unido e nos Estados Unidos.

³ Ao contrário do que ocorre com os dados obtidos nos ensaios clínicos, a informação resultante de sistema de vigilância passivo não é controlada, ficando sujeita à possível influência de inúmeros fatores de confundimento ou vieses que afetam a notificação, como tempo de comercialização do medicamento, existência de hábitos de notificação, representatividade das notificações e qualidade e quantidade dos dados contidos na notificação de eventos adversos.

Ressalta-se que a notificação e seu registro no Notivisa não devem ser considerados como provas de que o medicamento seja a causa do evento adverso descrito.

O conteúdo apresentado mostra uma análise referente ao **período de maio a dezembro de 2009**, emite recomendações ao VIGIPÓS, integrante do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), e descreve as ações de farmacovigilância empreendidas, em 2009, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) durante a pandemia de influenza H1N1. **Mais informações sobre como notificar suspeitas de eventos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos, visite o sítio da Anvisa: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>**

Perfil das notificações de suspeita de eventos adversos ao oseltamivir

No período analisado (maio a dezembro) foram recebidas 225 notificações de suspeita de eventos adversos (224 suspeitas de reações adversas e 1 suspeita de inefetividade terapêutica) pela GFARM/NUVIG/Anvisa. A distribuição dos eventos adversos por mês de recebimento da notificação na GFARM/NUVIG/Anvisa está apresentada na tabela 1. Essas notificações são provenientes de 33% (N= 9) das unidades federadas, sendo que os estados do Paraná (N= 127, 56,4%) e São Paulo (N= 82, 36,4%) contribuíram com o maior número de registros. Cerca de 36% (N= 80) e 24% (N= 54) dessas notificações foram provenientes dos municípios de Cambé (Paraná) e São Paulo (São Paulo), respectivamente.

Tabela 1 – Notificações de suspeita de eventos adversos ao oseltamivir, segundo mês de recebimento da notificação na GFARM/NUVIG/Anvisa. Brasil, 2009 (N= 225).

Mês	N	%
Maio	0	0
Junho	1	0,4
Julho	2	0,9
Agosto	9	4,0
Setembro	93	41,3
Outubro	98	4,6
Novembro	5	2,2
Dezembro	17	7,6
Total	225	100

⁴ Esta limitação reside na falta de dados relativos ao denominador, não sendo possível saber com exatidão o número de pacientes expostos a um medicamento e, portanto, em risco para um dado evento adverso. No entanto, pode fazer-se uma estimativa da exposição recorrendo aos dados de consumo de medicamentos.

Na distribuição por sexo, 59,1% (N= 133) das notificações referiram mulheres. Dessas, há suspeita de reação adversa em 5 (2,2%) gestantes. A mediana de idade dos pacientes foi de 19 anos (intervalo de < 1 a 91). De acordo com a faixa etária, a maior proporção de casos foi registrada no intervalo de 15 a 30 anos de idade (N= 59, 26,2%) (Tabela 2). Em 3,1% (N= 7) e 8,4% (N= 19) das notificações não constavam o preenchimento das variáveis “sexo” e “idade” de identificação do paciente, respectivamente.

Tabela 2 – Notificações de suspeita de eventos adversos ao oseltamivir, segundo a faixa etária dos pacientes. Brasil, 2009 (N= 206).

Faixa etária (anos)	N	%
< 1	23	10,2
1 a 4	29	13,0
5 a 14	40	18,0
15 a 30	59	26,2
31 a 45	30	13,3
46 a 59	16	7,0
≥ 60	9	4,0
Total	206	100

Em relação à gravidade dos eventos adversos, 70% (N= 157) foram classificados como não graves, contra 28% (N= 63) de graves. Entre os graves, há registro de quatro óbitos cuja classificação de causalidade foi: improvável (N= 2), condicional/não classificável (N= 1) e não relacionado (N= 1) (Tabela 3).

Tabela 3 – Notificações de suspeita de eventos adversos ao oseltamivir, segundo a classificação de gravidade. Brasil, 2009 (N= 225).

Gravidade	N	%
Consideradas não graves	157	70,0
Consideradas graves ⁵	63	28,0
Não Classificável	5	2,0
Total	225	100

⁵ Reações graves são aquelas que representam risco de óbito ou que resultaram em óbito, internação ou prolongamento da hospitalização, incapacidade permanente ou significativa, anormalidade congênita e/ou efeito clinicamente significante.

Na tabela 4 consta a classificação das suspeitas de eventos adversos por Sistema-Órgão afetado, com destaque para os transtornos do sistema gastrointestinal (N= 193, 51,2%) e transtornos da pele e anexos (N= 42, 11,1%). Os cinco eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir mais relatados foram: vômito (N= 81, 21,4%), náusea (N= 48, 12,5%), diarreia (N= 34, 9,0%), dor abdominal (N= 15, 4,0%) e erupção eritematosa (N= 15, 4,0%).

Tabela 4 – Notificações de suspeita de eventos adversos ao oseltamivir, segundo a classificação Sistema-Órgão da Organização Mundial da Saúde (OMS). Brasil, 2009 (N= 377).

Sistema-Órgão	N	%
Transtornos do sistema gastrointestinal	193	51,2
Transtornos da pele e anexos	42	11,1
Transtornos do sistema nervoso central e periférico	32	8,5
Transtornos psiquiátricos	26	7,0
Transtornos gerais e de todo o organismo	23	6,0
Transtornos do sistema respiratório	17	4,5
Outros (N=15)*	44	11,7
Total	377	100

*Transtornos de outros sistemas-órgãos.

Pela classificação de causalidade das notificações, 45,9% (N= 90) foram definidas como provável, 36,7% (N= 72) como possível e 8,7% (17) como improvável (Tabela 5). Cerca de 13% (N= 29) das notificações estão ainda em análise. Em 78,2% (N= 176) das notificações, registradas no banco de dados gerenciados pela GFARM/NUVIG/Anvisa, apresentaram somente eventos adversos descritos na bula do produto.

A quantidade de outros medicamentos utilizada com o oseltamivir variou de nenhuma a nove, sendo que em 73,8% (N= 166) das notificações não foi relatado o uso de medicamentos concomitantemente com o oseltamivir.

Tabela 5 – Distribuição das notificações de suspeita de eventos adversos, segundo a classificação de causalidade da OMS⁶. Brasil, 2009 (N= 196).

Causalidade	N	%
Definida	0	0,0
Provável	90	45,9
Possível	72	36,7
Improvável	17	8,7
Condicional/Não classificável	16	8,2
Não relacionado	1	0,5
Total	196	100

Em comparação ao Informe anterior, ressalta-se que:

- Constatou-se novamente que a maior parte das suspeitas de eventos adversos notificados foi, no geral, sintomas leves e auto-limitados do ponto de vista clínico, que evoluem para cura;
- Os eventos adversos notificados à GFARM/NUVIG/Anvisa permaneceram consistentes com o perfil de segurança descrito na bula do produto;
- Ocorreu uma redução nas suspeitas de eventos adversos considerados graves, na quantidade de notificações em que não constava o preenchimento da variável “idade” e no número de notificações que estão ainda em análise;
- Em relação ao número de notificações de óbito atribuído ao oseltamivir, depois de finalizada a investigação dos casos e a análise dos dados foi constatada uma duplicidade

⁶ Categorias de causalidade da OMS: 1) **DEFINIDA**: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, ocorrendo em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substância química. A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacologicamente ou fenomenologicamente definido, utilizando um procedimento de re-introdução satisfatória, se necessário; 2) **PROVÁVEL**: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas, e que segue uma resposta clinicamente razoável após a retirada. A informação de re-introdução não é necessária para completar esta definição; 3) **POSSÍVEL**: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento, mas que poderia, também, ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A informação sobre a retirada do medicamento pode ser ausente ou não ser claramente conhecida; 4) **IMPROVÁVEL**: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com uma relação de tempo com a administração do medicamento que determina uma improvável relação causal, e nos quais outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes fornecem explicações plausíveis; 5) **CONDICIONAL / NÃO CLASSIFICADO**: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, relatados como um evento adverso, sobre o qual são essenciais mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob observação; e 6) **NÃO ACESSÍVEL / NÃO CLASSIFICÁVEL**: um relato sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgado, porque a informação é insuficiente ou contraditória e que não pode ser suplementada ou verificada.

de notificações, resultando em quatro óbitos registrados no banco de dados. Além disso, os critérios de causalidade dessas notificações permaneceram inalterados.

- Não ocorreram mudanças significativas em relação aos dados demográficos (sexo e faixa etária), classificação das suspeitas de eventos adversos por Sistema-Órgão, definição da causalidade dos eventos analisados e quantidade de medicamentos utilizada concomitantemente com o oseltamivir; e
- Com base nos dados cumulativos registrados até o momento no banco de dados gerenciado pela GFARM/NUVIG/Anvisa, a relação entre os benefícios e os riscos do oseltamivir manteve-se positiva.

Recomendações para o VIGIPÓS

- Manter a farmacovigilância intensiva de pacientes que estejam em uso de oseltamivir;
- Estimular o cumprimento da RDC nº 45, de 26 de agosto de 2009⁷, que, até o momento, não foi regogada, bem como a RDC nº 70, de 22 de dezembro de 2009⁸.
- Utilizar o valor de $\leq 1\%$ como parâmetro orientativo de monitoramento da frequência de suspeitas de reações adversas ao oseltamivir (conforme Informe anterior);
- Priorizar a notificação de suspeitas de eventos adversos no banco Notivisa para subsidiar ações de regulação e vigilância farmacoepidemiológica;
- Melhorar o preenchimento das variáveis contidas no formulário de notificação; e
- Acompanhar gestantes que fizeram uso do oseltamivir, conforme recomendação do **Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm nº 2, de 11 de agosto de 2009**⁹.

Ações de farmacovigilância empreendidas pela Anvisa

- Publicação do Alerta nº 1, de 9 de julho de 2009, sobre uso de salicilatos em infecções virais aumenta o risco de Síndrome de Reye;
- Publicação do Alerta nº 2, de 11 de agosto de 2009, com recomendações sobre o uso de oseltamivir durante a gravidez;
- Publicação do Alerta nº 3, de 11 de agosto de 2009, com recomendações sobre o uso do oseltamivir em crianças menores de 1 ano de idade;

⁷ Dispõe sobre medida de interesse sanitário a compulsoriedade do monitoramento e da notificação de todo e qualquer evento adverso e queixa técnica relacionado ao uso de medicamentos contendo oseltamivir pelos detentores de registros de tais produtos, serviços de saúde e profissionais da saúde.

⁸ Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS Nº 344, de 12 de maio de 1998.

⁹ Para ter acesso ao conteúdo do Alerta, visite o sítio: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/antivirais_H1N1.htm

- Publicação do Alerta nº 4, de 25 de agosto de 2009, sobre os riscos da automedicação com medicamentos para alívio dos sintomas da gripe;
- Publicação da RDC nº 45, de 26 de agosto de 2009, que dispõe sobre medida de interesse sanitário à compulsoriedade do monitoramento e da notificação de todo e qualquer evento adverso e queixa técnica relacionado ao uso de medicamentos contendo oseltamivir pelos detentores de registros de tais produtos, serviços de saúde e profissionais da saúde;
- Publicação do Alerta nº 5, de 27 de agosto de 2009, sobre a importância e necessidade de monitoramento e notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamento contendo oseltamivir; e
- Publicação do Informe nº 2, de 29 de outubro de 2009, sobre a situação da farmacovigilância do oseltamivir no Brasil: uma análise das notificações de suspeita de eventos adversos encaminhadas à Anvisa.

Referências bibliográficas

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Twelfth pandemic pharmacovigilance weekly update. 24 February 2010. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/11782610en.pdf> [Acessado em: 23 mar 2010].

MINISTÉRIO DA SAÚDE de Portugal. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED). **Farmacovigilância em Portugal**. Lisboa: INFARMED, p.385-395, 2003.