

Situação da Farmacovigilância do Oseltamivir no Brasil: uma análise das notificações de suspeitas de reações adversas encaminhadas à Anvisa

Apresentação

A Farmacovigilância é definida como ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos na pós-comercialização. Entre esses problemas, destaca-se a reação adversa, a qual é conceituada como reação nociva e não-intencional a um medicamento e que normalmente ocorre em doses definidas para uso em humano.

O grande interesse da Farmacovigilância são as reações graves, ou seja, 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 significativo. Ademais, especial atenção é dada às reações não descritas ou pouco conhecidas.

No Brasil, a situação de epidemia, em 2009, ocasionada por um novo vírus da influenza denominado de H1N1 aumentou a utilização de antivirais como oseltamivir e, possivelmente, de outros medicamentos no tratamento de pacientes acometidos da enfermidade. Esse cenário potencializa o aparecimento de eventos adversos relacionados com tais medicamentos.

Diante dessa situação e na tentativa de contribuir para a intensificação das ações de farmacovigilância relacionadas com o uso do oseltamivir, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 27 de agosto do corrente ano, publica a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 45, de 26 de agosto de 2009, que dispõe sobre a obrigatoriedade do monitoramento e notificação de reação adversa e queixa técnica relacionada com o referido medicamento.

O presente **Informe** tem por objetivo descrever o perfil das notificações de suspeitas de reações adversas relacionadas com oseltamivir encaminhadas à Gerência de Farmacovigilância (GFARM/Anvisa)¹. As informações são referentes aos registros no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), bem como notificações recebidas por e-mail corporativo da GFARM.

As informações contidas neste **Informe** refletem os registros originais digitados pelos entes que compõem o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (VIGIPÓS) na esfera municipal, estadual e federal de saúde. Por tratar-se de base de dados secundários, a interpretação das informações deve considerar as limitações operacionais inerentes a esse tipo de dados.

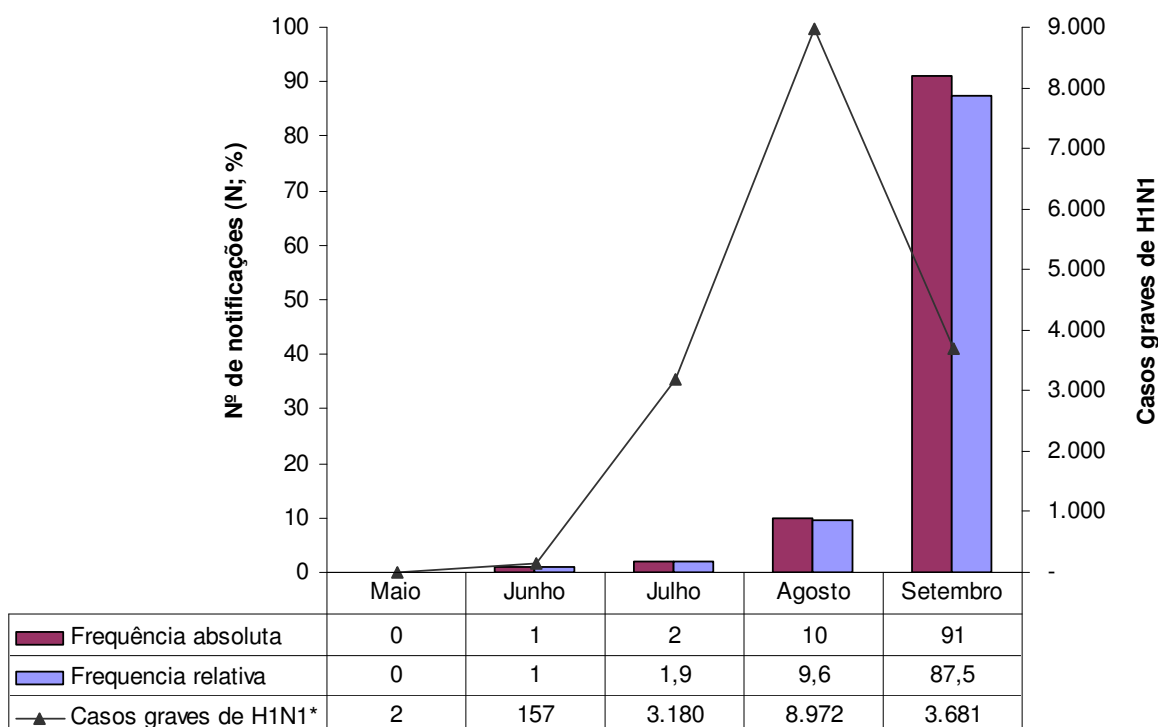
¹ Sistema de vigilância passiva – notificações espontâneas

O conteúdo apresentado mostra uma análise referente ao período de maio a setembro de 2009 e emite recomendações ao VIGIPÓS, integrante do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). **Mais informações sobre como notificar suspeita de reação adversa ou qualquer outro problema relacionado com medicamento, visite o sítio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa): <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>**

Perfil das notificações de suspeita de reação adversa ao oseltamivir

Foram registradas 104 notificações de suspeita de reação adversa, das quais 87,5% (N= 91) foram recebidas pela Gerência de Farmacovigilância em setembro de 2009 (Gráfico 1). Para o período estudado (maio a setembro), o risco absoluto de apresentar pelo menos uma suspeita de reação adversa quando exposto ao oseltamivir foi de aproximadamente 0,7% (7/1.000 pacientes tratados)². Esse valor representa uma categoria de classificação da frequência de suspeita de reação adversa como infreqüente (> 0,1% e < 1%). Além dessas notificações, há o registro de quatro que informaram o monitoramento do uso do oseltamivir em gestantes. Para 20 (19%) notificações, do total de 104, a evolução do caso é desconhecida.

Gráfico 1 – Notificações de suspeita de reação adversa ao oseltamivir, segundo mês de recebimento da notificação na Gerência de Farmacovigilância. Brasil, 2009 (N=104).



Fonte: *Dados de casos graves confirmados de H1N1/mês obtido no SINAN/SVS/MS.

² Estimativa do risco meramente orientativa para as autoridades sanitárias e os serviços de saúde, independentemente da classificação de causalidade das suspeitas de reações adversas e gravidade das mesmas. A quantificação do risco das notificações espontâneas foi obtida da seguinte forma: $a/a+b$, onde a = nº de notificações recebidas pela GFARM; b = total de casos graves de H1N1 notificados no SINAN/MS no período estudado.

Na distribuição por sexo, 58,7% das notificações referiram mulheres. Dessas, há suspeita de reação adversa em 3 (4,9%) gestantes. A mediana de idade dos pacientes é de 14 anos (intervalo de < 1 a 77). De acordo com a faixa etária, a maior proporção de casos foi registrada no intervalo de 15 a 30 anos de idade (Tabela 1). Em 20 (19,2%) notificações não constava o preenchimento dessa variável básica.

Tabela 1 – Notificações de suspeita de reação adversa ao oseltamivir, segundo a faixa etária dos pacientes. Brasil, 2009 (N=84).

Faixa etária (anos)	N	%
< 1	14	16,7
1 a 4	17	20,0
5 a 14	14	16,7
15 a 30	23	27,0
31 a 45	9	11,0
46 a 59	3	3,6
≥ 60	4	5,0
Total	84	100

Em relação à gravidade das reações, 52,9% foram classificadas como não graves, contra 42,3% de graves. Entre as graves, há registro de cinco óbitos (Tabela 2). Na tabela 3 consta a classificação das suspeitas de reações adversas por Sistema-Órgão afetado, com destaque para os transtornos do sistema gastrointestinal (45,2%) e transtornos da pele e anexos (15,4%). As cinco suspeitas de reações adversas mais relatadas foram: vômito (N=43, 22,8%), náusea (N=23, 12,2%), erupção eritematosa (N=12, 6,4%), diarreia (N= 10, 5,3%) e prurido (N=6, 3,2%).

Tabela 2 – Notificações de suspeita de reação adversa ao oseltamivir, segundo gravidade das suspeitas de reações adversas. Brasil, 2009 (N=104).

Gravidade da reação	N	%
Não graves	55	52,9
Graves	39	37,5
Óbito*	5	4,8
Não Classificável	5	4,8
Total	104	100

* Causalidade: improvável (N=2), condicional/não classificável (N=2) e não relacionado (N=1).

Tabela 3 – Notificações de suspeita de reação adversa ao oseltamivir, segundo a classificação Sistema-Órgão. Brasil, 2009 (N=104).

Sistema-Órgão	N	%
Transtornos do sistema gastrointestinal	85	45,2
Transtornos da pele e anexos	29	15,4
Transtornos gerais de todo o organismo	15	7,9
Transtornos do sistema respiratório	13	7,0
Transtornos do sistema nervoso central e periférico	13	7,0
Transtornos psiquiátricos	8	4,2
Outros*	25	13,3
Total	188	100

*Transtornos de outros sistemas-órgãos (N=13)

A quantidade de medicamentos utilizada concomitantemente com o oseltamivir variou de nenhuma a nove, sendo que em 51,9% das notificações não foi relatado o uso de medicamento.

Pela classificação de causalidade das notificações, 50% foram definidas como provável, 21,1% possível e 17,1% como condicional/não classificável (Tabela 4). Cerca de 33% (N=34) das notificações estão ainda em análise.

Tabela 4 – Distribuição das notificações de suspeita de reação adversa, segundo a classificação de causalidade. Brasil, 2009 (N=104).

Causalidade	N	%
Provável	35	50,0
Possível	15	21,4
Improvável	7	10,1
Condicional/Não classificável	12	17,1
Não relacionado	1	1,4
Total	70	100

Recomendações para o VIGIPÓS

- Manter a farmacovigilância intensiva de pacientes que ainda estejam em uso de oseltamivir;
- Estimular o cumprimento da RDC nº 45 de 26 de agosto de 2009 que, até o momento, não foi revogada;
- Utilizar o valor de 0,7% (7/1.000 pacientes tratados) como parâmetro orientativo de monitoramento da frequência de suspeitas de reações adversas ao oseltamivir;

- Priorizar a alimentação do banco Notivisa para subsidiar ações de regulação e vigilância farmacoepidemiológica das suspeitas de reações adversas;
- Melhorar o preenchimento das variáveis contidas no formulário de notificação;
- Acompanhar gestantes que fizeram uso do oseltamivir, conforme recomendação do **Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/GFarm nº 2, de 11 de agosto de 2009**.