



# A QUALIDADE DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS NO BRASIL PERANTE A OMS

**Fernanda Simioni Gasparotto**  
**Gerência de Farmacovigilância – GFARM/GGMON/ANVISA**



## Sumário

- Conceitos
- Motivos por que as reações adversas não são notificadas
- O que é feito após o recebimento das notificações
- Etapas do Gerenciamento do Risco
- Participação da Rede Sentinela
- Inefetividade terapêutica e erro de medicação
- Exemplo de notificações
- Farmacovigilância no Brasil
- Programa de Monitoramento de Medicamentos da OMS
- VigiGrade (OMS) – completude dos dados



# O que é Farmacovigilância?

## Conceitos

**A ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos eventos adversos e quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos.**

***(OMS, 2002)***

Pré-mercado

Pós-mercado

RISCO



# Eventos Adversos (EA)

Qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que **não possui, necessariamente, relação causal** com esse tratamento.





RAM



Erro de  
medicação



RAM/ DQ



Uso não  
aprovado



Abuso



Intoxicação



Inefetividade



Interação

# Escopo – Problemas relacionados a medicamentos (PRM)



## NOTIFICAÇÕES

### Notificação espontânea

- Profissionais de saúde (NOTIVISA)
- Usuários (NOTIVISA, SAT)

### Notificação estimulada e Vigilância ativa

- Rede Sentinela (desde 2001)
- 240 hospitais
- Parcerias com o MS

### Notificação Compulsória (RDC nº 04/2009)

- Empresas detentoras de registro: notificações caso a caso (NOTIVISA) e Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF)





# Notificação Voluntária - OMS

Página Inicial - Intranvisa x CNCIRAS x PAHO/WHO IRIS | Boas p x 9789275731604\_spa.pdf x

iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28455/9789275731604\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Rede PAHRF Documento Técnico N° 5

Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica

Grupo de Trabalho em Farmacovigilância

Boas práticas de farmacovigilância para as Américas

Organização Pan-Americana da Saúde  
Agência Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde

RED PAHRF

11:56  
05/03/2018



# POR QUE AS REAÇÕES ADVERSAS NÃO SÃO NOTIFICADAS?

1. **Ingenuidade** (“se o medicamento foi registrado na Anvisa e está sendo comercializados ele é absolutamente seguro”);
2. **Medo** de ser “punido” pelo paciente, hospital, indústria farmacêutica, Conselho de Classe ou Vigilância Sanitária;
3. **Culpa** por ter sido responsável pela prescrição, preparo ou dispensação do medicamento que causou uma RAM;
4. **Interesse** de reunir e publicar uma série de casos;





## POR QUE AS REAÇÕES ADVERSAS NÃO SÃO NOTIFICADAS?

5. **Desconhecimento** sobre como notificar ou quem procurar na Vigilância Sanitária;
6. **Incerteza** da suspeita de RAM não se confirmar;
7. **Apatia** : falta de interesse, tempo, não acesso ao formulário ou “Internet”;
8. **Feedback**: falta de resposta ao notificador sobre o caso relatado.



# O que é necessário para notificar?

- ✓ Suspeita de ser o medicamento a causa da reação: relação temporal plausível; ausência de outras explicações.
  
- Possuir **dados mínimos** sobre o caso:
  - Iniciais do paciente
  - Sexo
  - Idade ou grupo de idade (mesmo que aproximada)
  - Pelo menos um medicamento suspeito
  - Pelo menos uma reação suspeita
  - Identificação do notificador
  - Descrição do caso
  - Número do lote e fabricante (inefetividade)



## O que é feito após o recebimento das notificações?

- As notificações recebidas são analisadas, avaliadas, monitoradas e/ou investigadas pela Anvisa e/ou Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais;
- Ao receber a notificação, o ente competente do SNVS analisa a notificação de acordo com a gravidade, previsibilidade (se o evento era esperado ou não), relação causal entre o evento descrito e o produto e o risco associado ao evento adverso/queixa técnica;







## O que é feito após o recebimento das notificações?

Não necessariamente todas as notificações recebidas serão investigadas isoladamente

O processo de investigação ocorrerá sempre que for detectada necessidade de conhecimento mais profundo do problema.



# SINAL





# Fortalecimento de sinais

- Análise de Relatórios de Farmacovigilância
- Consulta a outras bases de notificações de eventos adversos a medicamentos, tais como o banco de notificações da OMS (Vigilyze);
- Pesquisa em literaturas
- Pesquisa em outras Agências Reguladoras
- ***Envio de consulta restrita aos hospitais da Rede Sentinela***
- Envio de consulta às vigilâncias sanitárias estaduais e municipais
- Consulta às entidades de classe







# Etapas do gerenciamento do risco





# Participação da Rede Sentinela

- Notificação regular à Farmacovigilância dos casos espontâneos
- Realização de **busca ativa** mediante solicitação da Anvisa:  
Consultas Restritas.



Como a Rede  
Sentinela  
pode atuar  
nesse  
processo?





# NOTIFICAÇÃO

O que notificar?

**EVENTO ADVERSO**

Houve dano à saúde



**QUEIXA TÉCNICA**

Não houve dano à saúde





# NOTIFICAÇÃO

**Priorização: eventos graves (óbitos) e inesperados.**

## Eventos graves:

- Óbito;
- Ameaça à vida;
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente;
- Incapacidade significativa ou persistente;
- Anomalia congênita;
- Evento clinicamente significativo (evento que necessita de intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida ou atendimento hospitalar).



# NOTIFICAÇÃO

Como notificar?

Ministério da Saúde

Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
www.anvisa.gov.br

Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária

**NOTIVISA**

Institucional Anvisa Divulga Serviços Áreas de Atuação Legislação Espaço Cidadão Profissional de Saúde Setor Regulado

**Informe seus dados para acesso**

e-Mail:

Senha:

Profissionais de instituições/empresas, para recuperar ou alterar a senha de acesso [clique aqui](#).

Profissionais de saúde liberais, para recuperar a senha de acesso [clique aqui](#).





# ANÁLISE E AVALIAÇÃO

## Avaliação quanto à Causalidade:

*Probabilidade de que o uso de um medicamento seja a **causa** da ocorrência de uma reação adversa.*

Aplicação de algoritmos (Naranjo, Karch e Lasagna, Kramer, etc.)



# ANÁLISE E AVALIAÇÃO

## Avaliação quanto à Causalidade:

- Relação temporal
- Plausibilidade farmacológica
- Explicações alternativas
- Melhora clínica após a retirada
- Piora clínica após a reintrodução



# INVESTIGAÇÃO

Com a finalidade de:

- Descartar problemas ocorridos durante o **processo de medicação** e adotar medidas corretivas e preventivas no hospital;
- Levantar dados no local que possam dar mais consistência à investigação realizada pela Anvisa.







# INVESTIGAÇÃO

## Exemplos de ações:

Buscar mais dados sobre o caso no prontuário do paciente:

- Doença de base, uso de outros medicamentos no mesmo período, descrição dos sinais e sintomas, exames laboratoriais, evolução do paciente, entre outros.
- No caso de suspeita de *inefetividade terapêutica*, buscar o nome do fabricante e o número do lote, além de informações sobre o armazenamento e forma de uso do produto.



# INVESTIGAÇÃO

## Exemplos de ações:

Investigar se o problema pode ter sido causado por falhas no **processo**:

- Procedimentos logísticos inadequados, erros ocorridos nas etapas de prescrição, dispensação, preparo e administração dos medicamentos.



# VERIFICAÇÃO DO SINAL

Resposta às Consultas Restritas:



*Busca ativa de casos semelhantes no hospital com o objetivo de reforçar ou descartar um sinal de segurança.*





# COMUNICAÇÃO

Divulgação no hospital dos alertas, informes e boletins publicados pela Anvisa sobre a segurança dos medicamentos.





# CASOS/NOTIFICAÇÃO

Eventos graves (óbitos) e inesperados

Inefetividade terapêutica

Erro de Medicação



# Inefetividade Terapêutica





# Inefetividade Terapêutica

Ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula.

**Interação Medicamentosa**

**Erro de Medicação**

**Desvio da Qualidade**

**Polimorfismo**

**Variabilidade  
Genética**

**Alterações  
Farmacocinéticas**



# Exemplo - Inefetividade

## Problema:

- ✓ **Suspeita de inefetividade do medicamento bissulfato de clopidogrel (empresa e lote específicos)**
- Notificações encaminhadas pela empresa relatando casos de trombose:
  - em abril 4 notificações graves, onde 2 evoluíram para óbito;
  - em junho, 2 notificações de óbito (mesmo lote)
- Contato do avaliador com a instituição de saúde que notificou à empresa: os dois últimos óbitos ocorreu quando se voltou a utilizar o lote específico do medicamento >> medicamento havia sido suspenso pela instituição
- No final do ano passado, todos os produtos suspeitos de estar relacionado à reação foram suspensos pela instituição de saúde





# Exemplo - Inefetividade

## Problema:

- ✓ **Suspeita de inefetividade do medicamento bissulfato de clopidogrel (empresa e lote específicos)**
- Em contato com o notificador, foi confirmado a ocorrência de 5 casos de trombose no final do ano passado (sendo 2 óbitos) com o lote específico do medicamento
- Com a reintrodução do lote específico do clopidogrel, suspeita fortemente de problemas com o referido lote
- Consulta restrita >> resposta de menos da metade das instituições
- Encaminhamento para a área de Fiscalização da Anvisa







# Exemplo - Inefetividade

## Ação:

- ✓ **Publicação da suspensão da distribuição, dispensação, comercialização e uso, domiciliar ou hospitalar, do lote específico do medicamento bissulfato de clopidogrel, fabricado pela empresa específica, até que se completem as investigações em curso.**
- **Resolução – RE nº 1.716, de 29 de junho de 2018**

**SUSPENSO**



# Erro de Medicação



# Erro de medicação

Qualquer evento **evitável** que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores.





# Erro de medicação

Prescrição

Preparação

Apresentação

Armazenamento

Dispensação

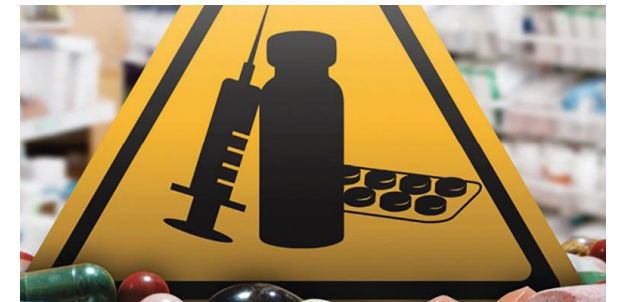
Administração



# Exemplo - Erro de medicação

## Problema:

- ✓ **Risco de óbito relacionado ao possível uso incorreto da anfotericina B em sua forma injetável.**
- ✓ 03 diferentes formulações injetáveis:
  - complexo lipídico de anfotericina B (Abelcept<sup>®</sup>),
  - anfotericina B lipossomal (Ambisome<sup>®</sup>) e
  - não-lipídica (Anforicin B<sup>®</sup>, Funtex B<sup>®</sup> e Unianf<sup>®</sup>).
- ✓ A superdose inadvertida de Anfotericina B pode resultar em parada cardíaca ou cardiopulmonar potencialmente fatal.





# Exemplo - Erro de medicação

**Ação:**

- **Alerta aos profissionais de saúde sobre os cuidados na prescrição, dispensação e administração da Anfotericina B injetável**

**Publicado em 24 de Julho/2018 - site Anvisa**







# Exemplos notificações

## DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Data de inclusão do evento adverso no NOTIVISA:

20/07/2018

Número Notivisa atual:

[REDACTED]

Data em que a notificação foi recebida:

05/07/2018

Nome do Notificador:

[REDACTED]

E-mail do Notificador:

[REDACTED]

Categoria do Notificador:

[REDACTED]

Seqüência da notificação:

Primeira notificação

Descrição do evento:

O caso foi reportado em 05/JUL/2018 por médica através de representante de vendas e descreve a ocorrência de nefrite lúpica em paciente mulher que recebeu belimumab ([REDACTED]) para indicação não informada. Em uma data não especificada a paciente iniciou o uso de [REDACTED] em uma dose e frequência não informados. Em uma data não especificada, após um período não informado do início do uso do [REDACTED] a paciente apresentou nefrite lúpica (evento clinicamente significativo para a [REDACTED] foi interrompido (dechallenge e rechallenge não foram especificados). Não foi informada a evolução da paciente. Não foi informado se a notificadora considerou a nefrite lúpica relacionada ao [REDACTED]. Detalhes adicionais: A médica informou que uma paciente tratada com [REDACTED] desenvolveu nefrite lúpica e foinecessário interromper o tratamento. Acompanhamento recebido em 05/JUL/2018 por e-mail: O representante de vendas informou que o evento nefrite lúpica ocorreu há um ano atrás. NOTA: A "data de início da ocorrência" e a "data de início do tratamento" do paciente não foram fornecidos no momento do relato, de modo a concluir a notificação, foi incluído o ano de 2017 nesses respectivos campos. NOTA: O UF e o município não foram informados no momento do relato, desta forma, foi incluído o UF RJ e o município Rio de Janeiro de modo a concluir a notificação. Nenhuma informacao adicional foi fornecida NOTA: O evento "Nefrite Lúpica" não foi encontrado no Who art, desta forma foi selecionado o termo "Nefrite". Numero de Referencia: BR2018BRA039464

## DADOS DO EVENTO ADVERSO

Evento

Evento Adverso:

NEFRITE

Gravidade:

Efeitos clinicamente importantes

Data do início:

2017

Duração do Evento Adverso:

País onde ocorreu o Evento Adverso:

BRASIL

UF:

RJ

Município:

RIO DE JANEIRO

Evolução do paciente relacionada ao(s) Evento(s) Adverso(s):

Iqnorado



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**DADOS DA NOTIFICAÇÃO**

<b>Data de inclusão do evento adverso no NOTIVISA:</b>	01/06/2018
<b>Número Notivisa atual:</b>	[REDACTED]
<b>Data em que a notificação foi recebida:</b>	01/06/2018
<b>Nome do Notificador:</b>	[REDACTED]
<b>E-mail do Notificador:</b>	[REDACTED]
<b>Telefone do Notificador:</b>	[REDACTED]
<b>Categoria do Notificador:</b>	Instituicao : Núcleo de Segurança do Paciente
<b>Seqüência da notificação:</b>	Primeira notificação
<b>Descrição do evento:</b>	Diversos pacientes tem sentido dor na aplicação desta medicação

**DADOS DO EVENTO ADVERSO****Evento**

<b>Evento Adverso:</b>	DOR
<b>Gravidade:</b>	Nenhuma das anteriores (Não Grave)
<b>Data do início:</b>	27/04/2018
<b>Data do término:</b>	28/04/2018
<b>Duração do Evento Adverso:</b>	1 Dia(s)
<b>País onde ocorreu o Evento Adverso:</b>	BRASIL
<b>UF:</b>	[REDACTED]
<b>Município:</b>	[REDACTED]
<b>Evolução do paciente relacionada ao(s) Evento(s) Adverso(s):</b>	Recuperado

**MEDICAMENTOS SUSPEITOS****Medicamento**

<b>Nome do medicamento suspeito:</b>	[REDACTED]
<b>Indicação terapêutica:</b>	Imunodeficiência comb grave [SCID] com núm baixos de cél TeB
<b>Continuação do tratamento:</b>	Ignorado
<b>Data de início do uso:</b>	27/04/2018
<b>Tempo de utilização do medicamento suspeito até o início do primeiro evento adverso:</b>	5 Minuto(s)
<b>Dose por administração:</b>	300 mcg
<b>Intervalo de dose:</b>	Diária
<b>Via de administração:</b>	Subcutânea



## DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Data de inclusão do evento adverso no NOTIVISA: 05/06/2018  
Número Notivisa atual: [REDACTED]  
Data em que a notificação foi recebida: 28/04/2018  
Nome do Notificador: [REDACTED]  
E-mail do Notificador: [REDACTED]  
Telefone do Notificador: [REDACTED]  
Categoria do Notificador: Instituição : Hospital, Núcleo de Segurança do Paciente  
Seqüência da notificação: Primeira notificação  
Descrição do evento: Pte teve vomito ao tomar medicamento levofloxacino



## DADOS DO EVENTO ADVERSO

Evento  
Evento Adverso: ALERGIA  
Gravidade: Nenhuma das anteriores (Não Grave)  
Data do início: 28/04/2018  
Data do término: 28/04/2018  
Duração do Evento Adverso: 30 Minuto(s)  
País onde ocorreu o Evento Adverso: BRASIL  
UF: [REDACTED]  
Município: [REDACTED]  
Evolução do paciente relacionada ao(s) Evento(s) Adverso(s): Recuperado

## MEDICAMENTOS SUSPEITOS

Medicamento  
Nome do medicamento suspeito: LEVOFLOXACINO  
Indicação terapêutica: pneumonia  
Continuação do tratamento: Ignorado  
Data de início do uso: 28/04/2018  
Tempo de utilização do medicamento suspeito até o início do primeiro evento adverso: 30 Minuto(s)  
Dose por administração: 500 mg/g  
Intervalo de dose: 12 em 12 horas  
Via de administração: Intravenosa  
Forma farmacêutica: Solução injetável

## DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Data de inclusão do evento adverso no NOTIVISA: 23/05/2018  
Número Notivisa atual: [REDACTED]  
Data em que a notificação foi recebida: 09/05/2018  
Nome do Notificador: [REDACTED]  
E-mail do Notificador: [REDACTED]  
Telefone do Notificador: [REDACTED]  
Categoria do Notificador: Instituição : Hospital Sentinela, Núcleo de Segurança do Paciente  
Seqüência da notificação: Primeira notificação  
Descrição do evento: Iniciou tratamento com o medicamento varfarina do fabricante em 01/05/18 e após uma semana permaneceu sem resposta clínica esperada.

## DADOS DO EVENTO ADVERSO

### Evento

Evento Adverso: **INEFETIVIDADE DE MEDICAMENTO**  
Gravidade: Motivou ou prolongou a hospitalização  
Número do prontuário médico, relacionado a este caso se houver internação: [REDACTED]  
Quanto tempo permaneceu hospitalizado: 10 dia(s)  
Data do início: 01/05/2018  
Data do término: 10/05/2018  
Duração do Evento Adverso: 9 Dia(s)  
País onde ocorreu o Evento Adverso: BRASIL  
UF: [REDACTED]  
Município: [REDACTED]  
Evolução do paciente relacionada ao(s) Evento(s) Adverso(s): Recuperado

Lote???

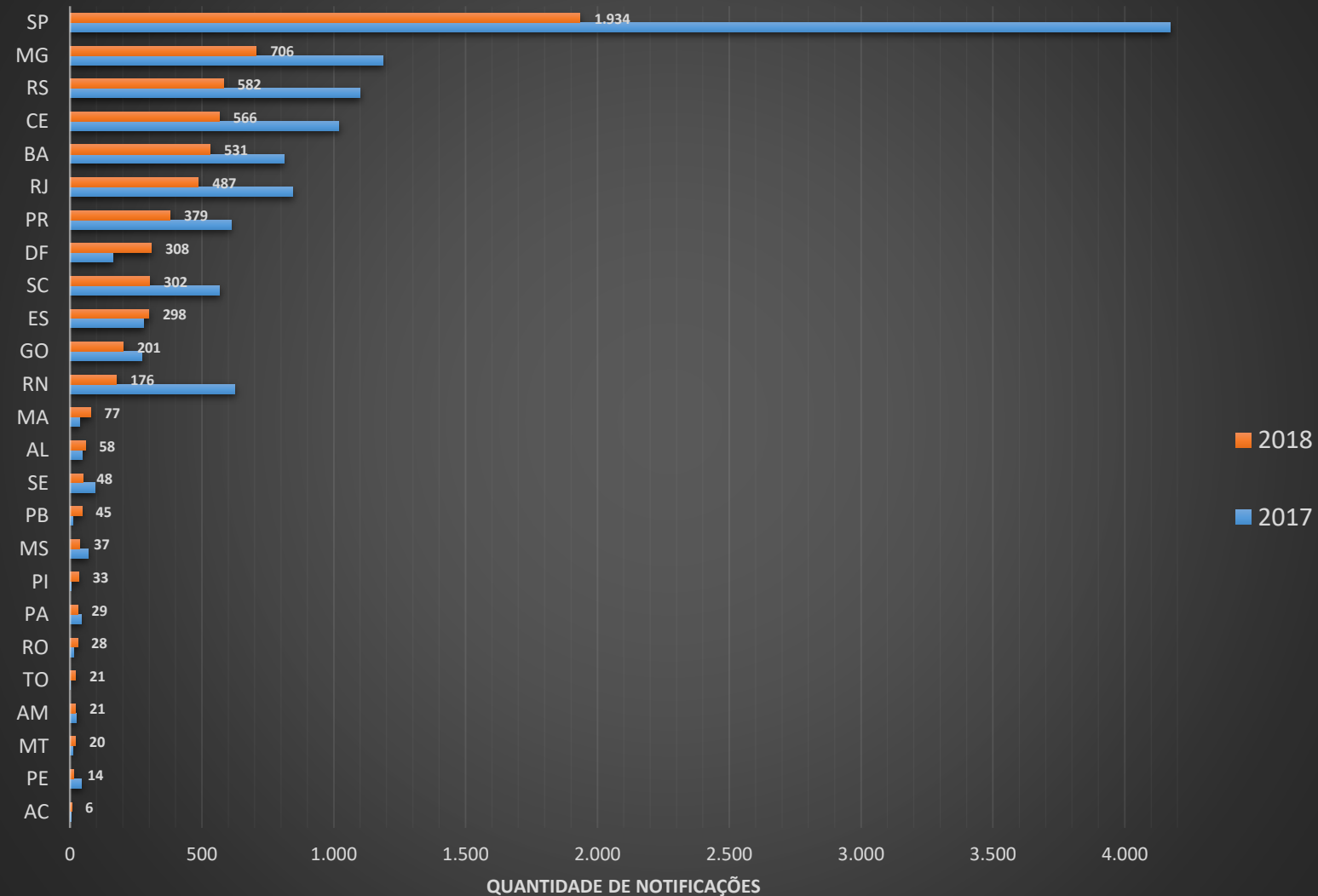
## MEDICAMENTOS SUSPEITOS

### Medicamento

Nome do medicamento suspeito: Varfarina sodica  
Continuação do tratamento: Ignorado  
Data de início do uso: 01/05/2018  
Tempo de utilização do medicamento suspeito até o início do primeiro evento adverso: 1 Dia(s)  
Dose por administração: 5 mg  
Intervalo de dose: Diária  
Via de administração: Oral  
Forma farmacêutica: Comprimido simples



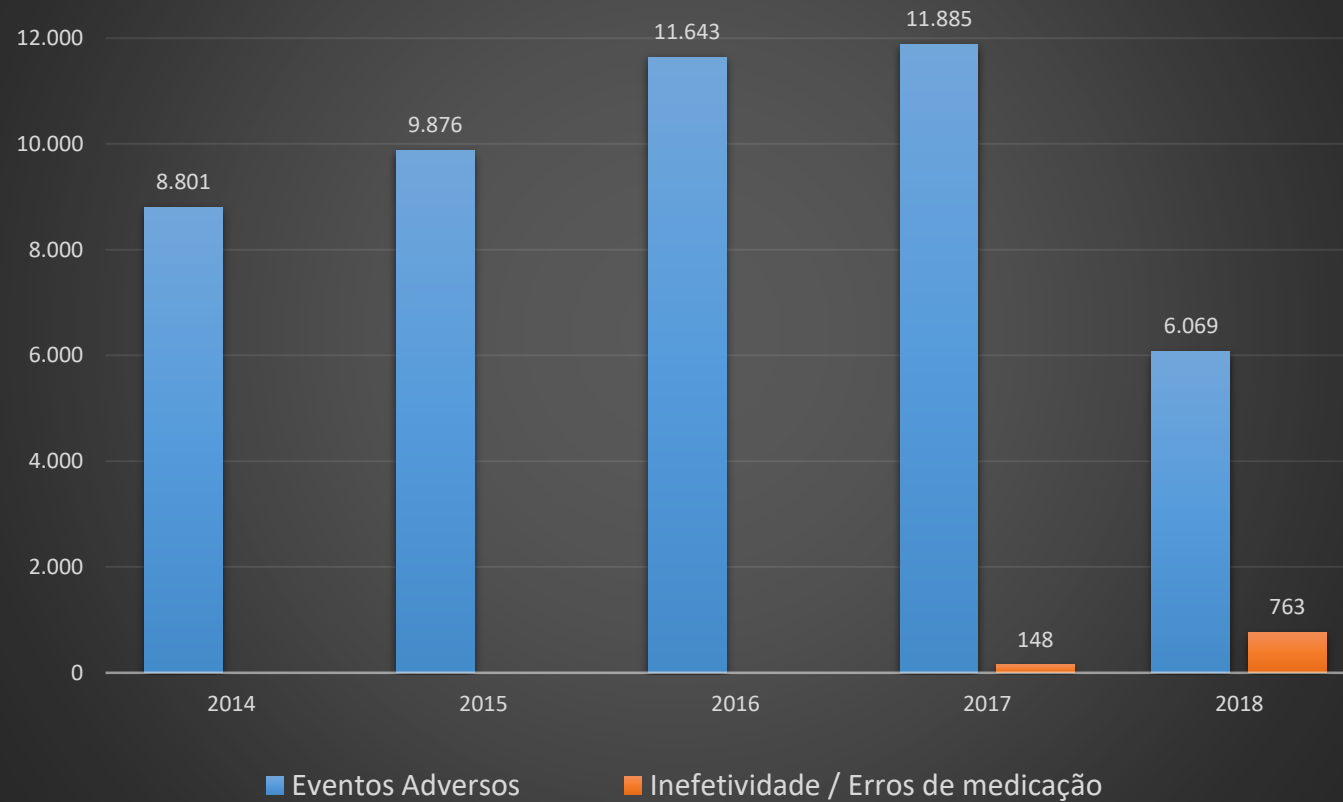
## Notificações por Estado





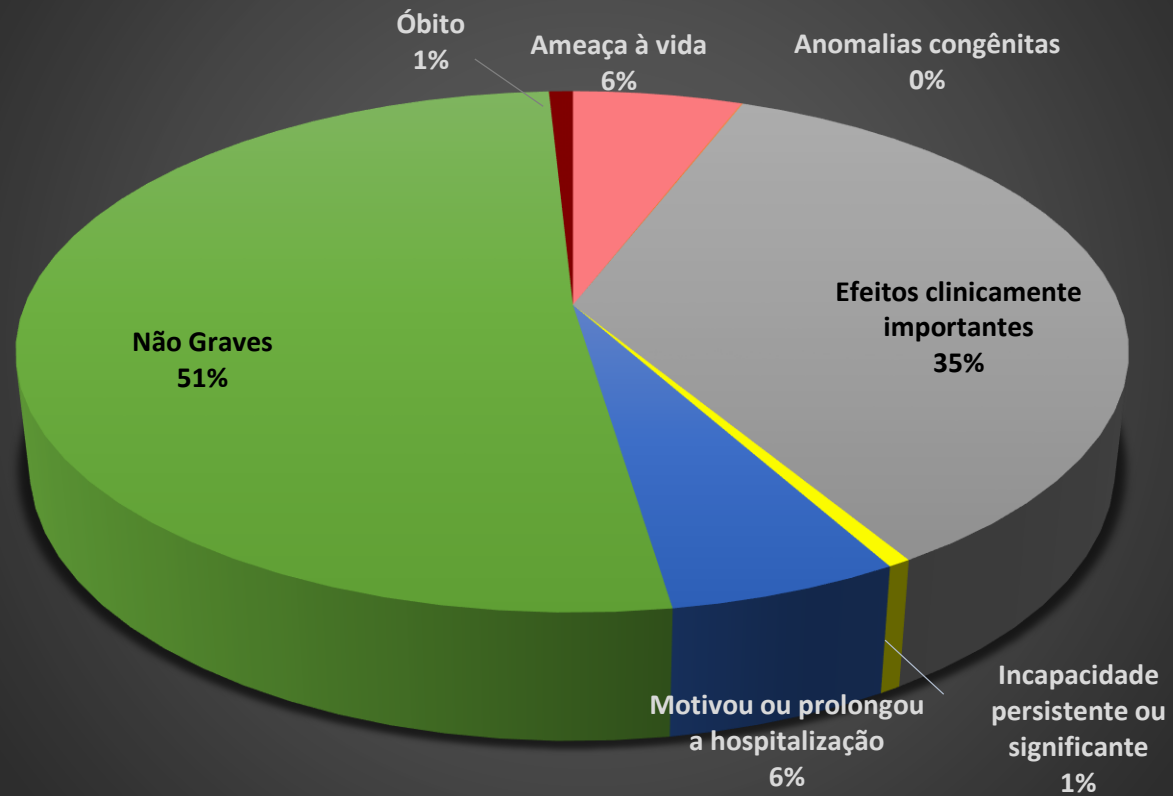


## Notificações de Medicamentos





## Gravidade dos Eventos Adversos





# Medicamentos mais notificados

1	PACLITAXEL
2	MORFINA
3	CARBOPLATINA
4	DOCETAXEL
5	VANCOMICINA
6	OXALIPLATINA
7	DIPIRONA
8	CIPROFLOXACINO
9	TRAMADOL
10	CEFTRIAXONA





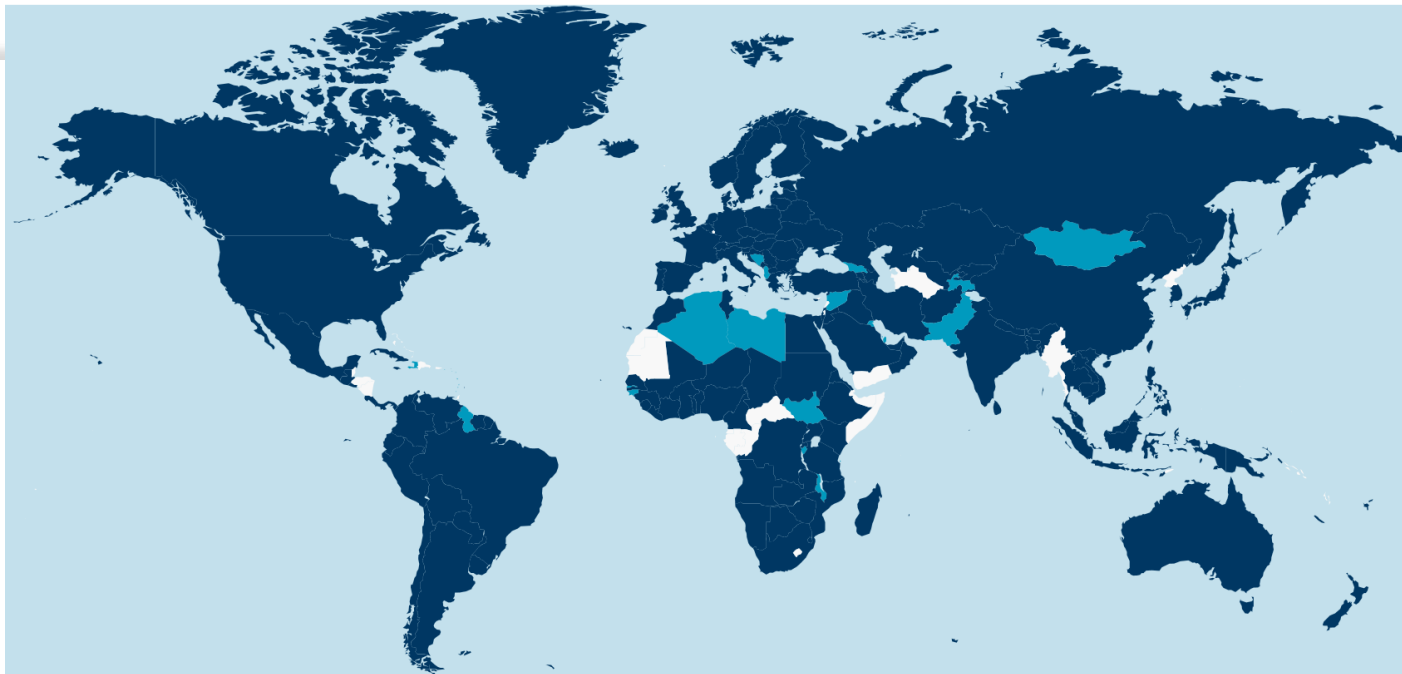
# Farmacovigilância no Brasil

- Portaria 696/01 – Instituiu o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa
  - > Estabelece como sua função representar o Brasil no Programa Internacional e Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, sediado no “*Uppsala Monitoring Centre (UMC)*”, Uppsala, Suécia.
- Em maio de 2001, o Brasil foi admitido como o 62º país-membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS.





# WHO Programme for International Drug Monitoring



- Desde 1978, o Programa é operacionalizado pelo **Uppsala Monitoring Centre (UMC)**, na Suécia.
- Reúne atualmente 131 países-membros oficiais.

- Atualmente, o **Vigibase** (banco de dados da OMS) ultrapassou a marca de 17 milhões de notificações.
- O Brasil é membro desde 2001.

Fonte: Uppsala Monitoring Centre (<https://www.who-umc.org/>)



# Farmacovigilância no Brasil

- A Gerência de Farmacovigilância (GFARM) é a unidade organizacional da Anvisa dedicada a monitorar o perfil de segurança e efetividade dos medicamentos disponíveis no território nacional.
- A principal **metodologia** empregada para o desenvolvimento de atividades de farmacovigilância é a adoção de **notificações espontâneas** baseada na identificação e detecção das suspeitas de reações adversas pelos pacientes, profissionais de saúde.
- É a metodologia utilizada pelos países membros do Programa Internacional de Farmacovigilância da **OMS**.





# Sistema de Notificação da OMS

- Como membro da OMS, a Anvisa tem o compromisso de **enviar periodicamente ao UMC os relatos** de casos individuais de segurança (ICSR) em **formato internacional, o ICH-E2B**.
- Os dados enviados pelo Brasil ajudam a compor a **base de dados mundial** que se chama **VigiBase**, composta por 17 milhões de relatos de casos individuais de segurança (ICSR) submetidos por mais de 130 países.
- **Atualmente**, a transmissão dos dados nacionais se dá **de forma manual**, preenchendo-se um formulário do UMC para cada caso no **VigiFlow**.



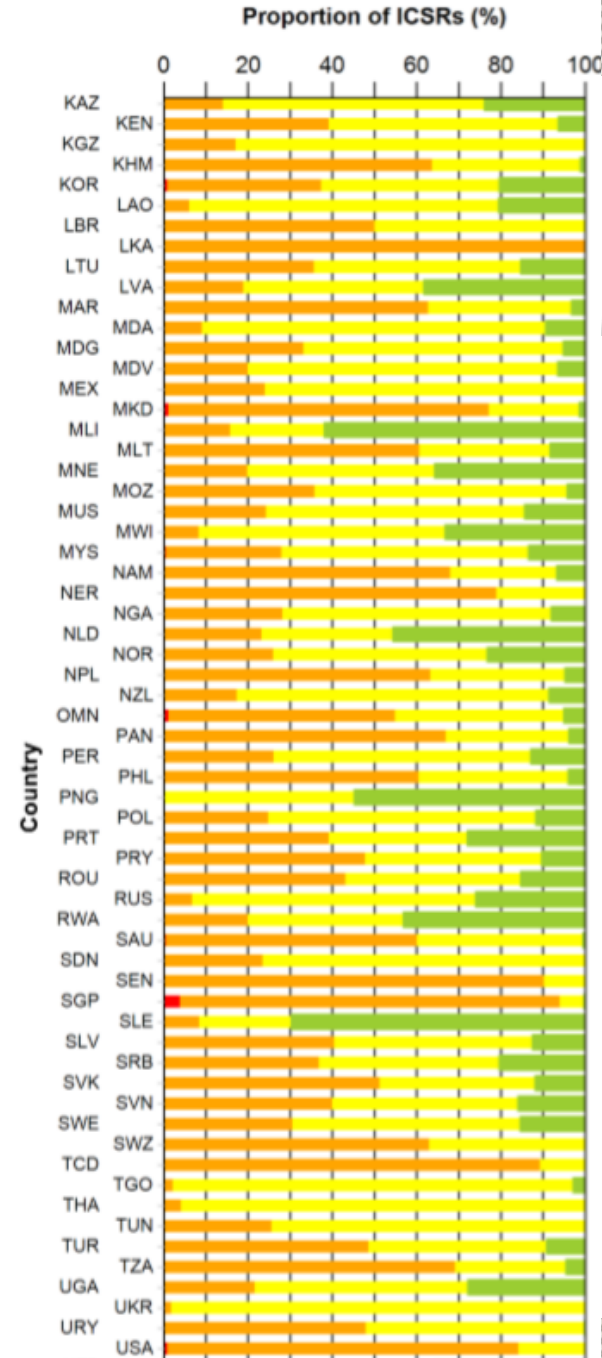
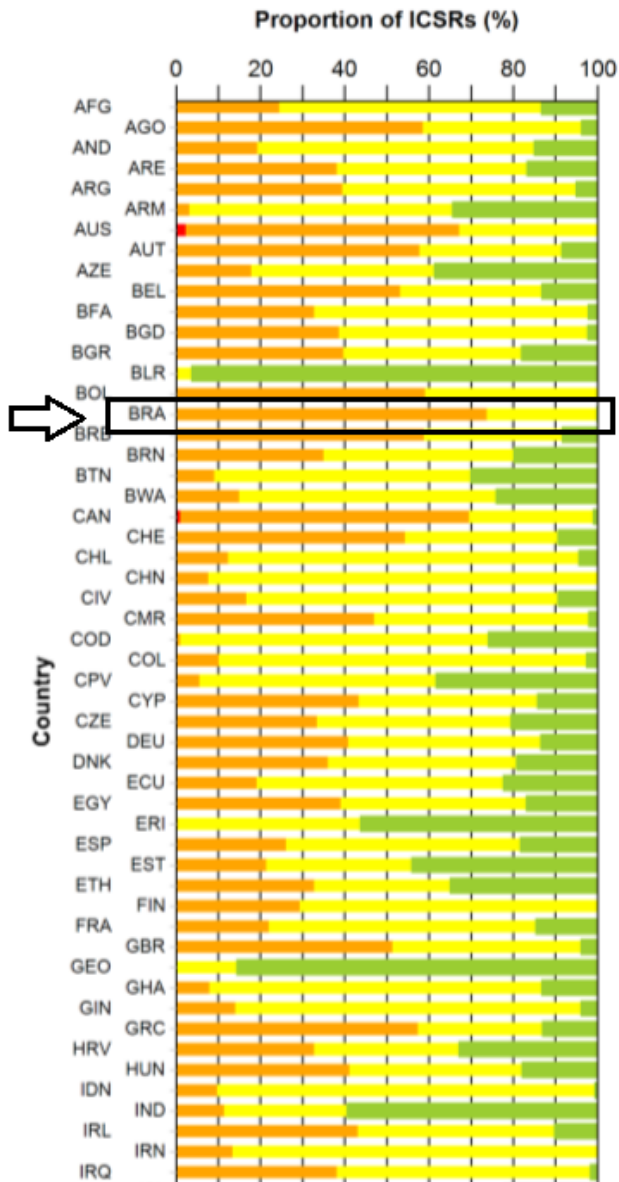
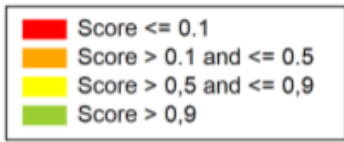
## **vigiGrade™ - Completeness score**

### **Brazil\_Anvisa**

The vigiGrade™ - Completeness score is a system to measure the amount of information provided on Individual Case Safety Reports (ICSRs).

This document contains the Completeness scores for ICSRs from your country over the past 5 years, presented as six different reports:

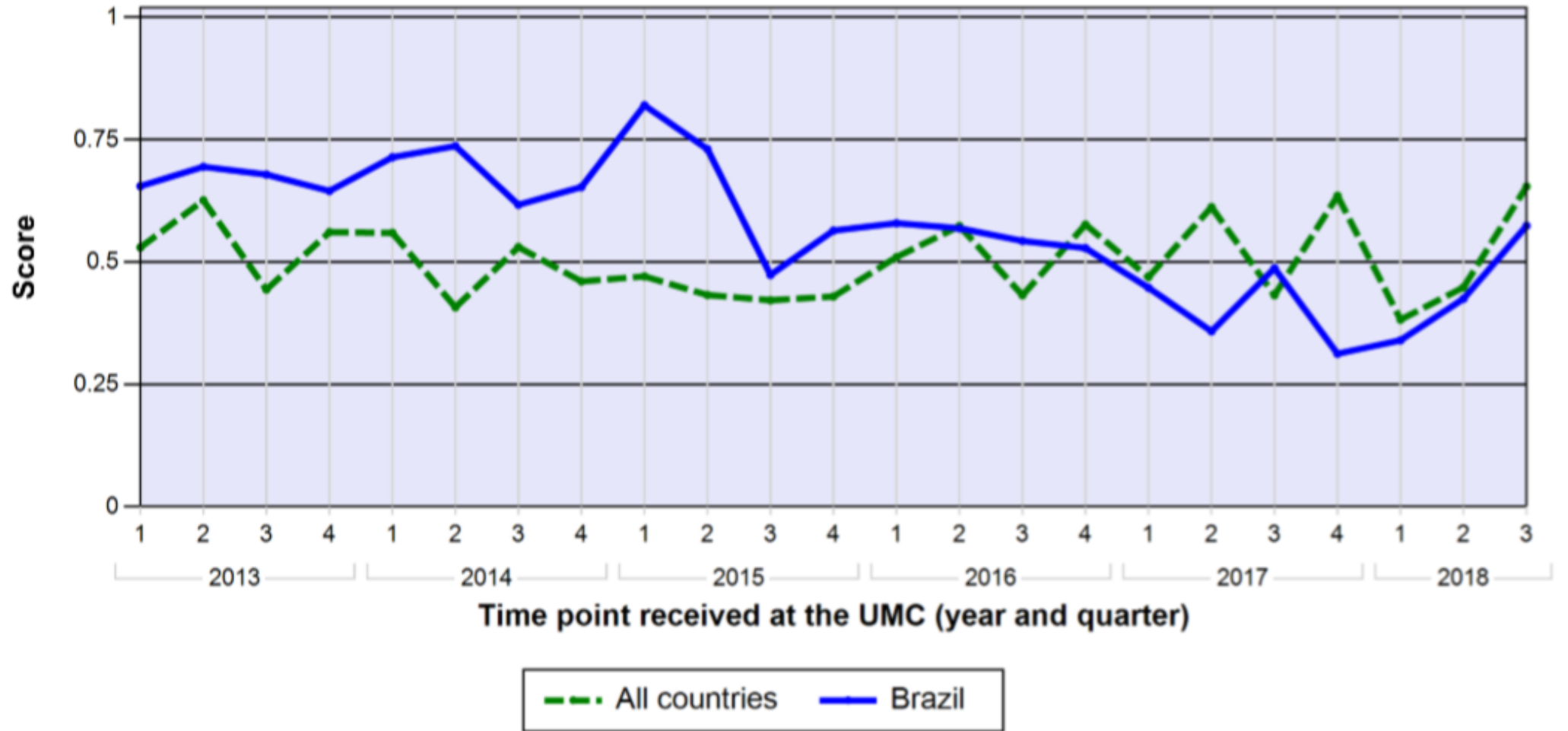
1. Completeness score by country - overview for all countries
2. Average completeness score, Brazil\_Anvisa
3. Completeness score by field, Brazil\_Anvisa
4. Time to onset - completeness and consistency, Brazil\_Anvisa
5. Age at onset - completeness, Brazil\_Anvisa
6. Dosage - completeness, Brazil\_Anvisa





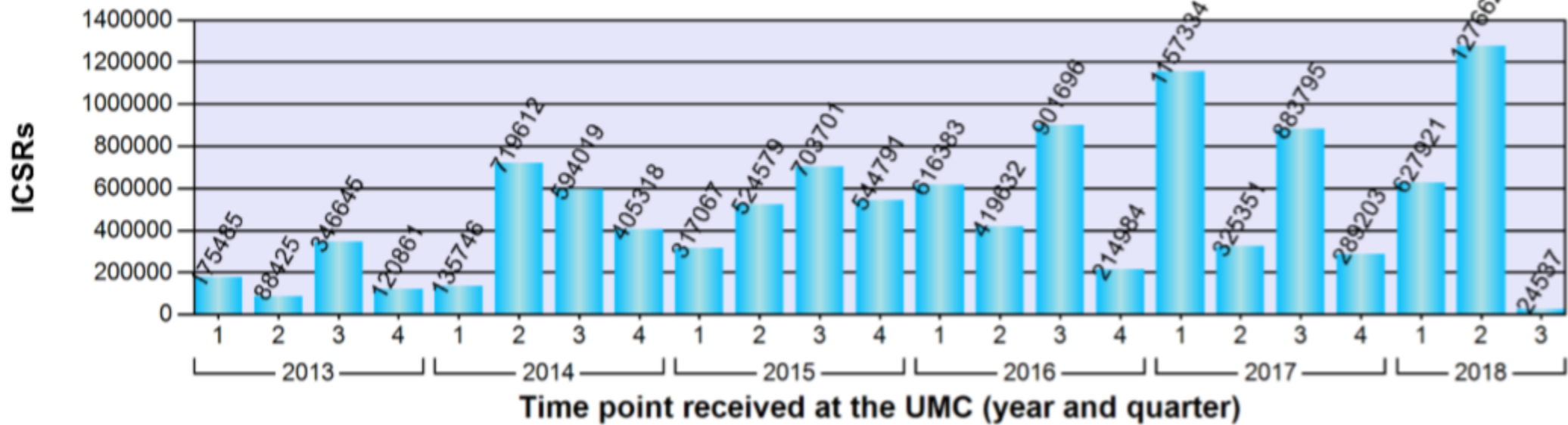


Average Completeness score over time



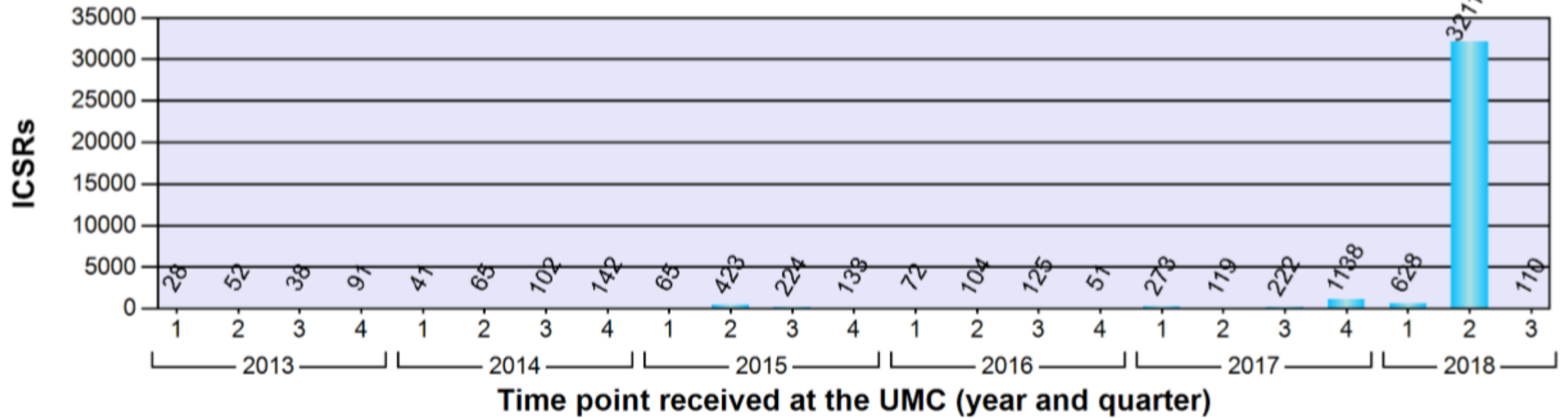


Total number of ICSRs per quarter (from all countries)





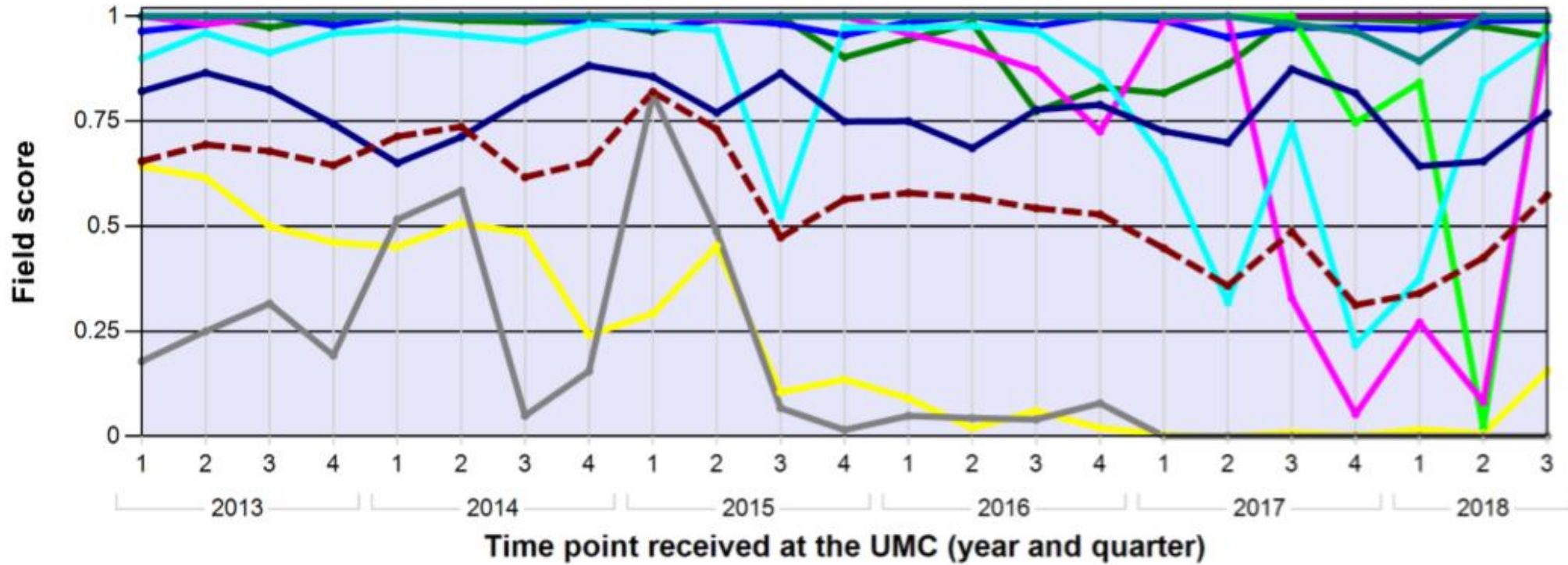
Number of ICSRs per quarter (Brazil\_Anvisa)





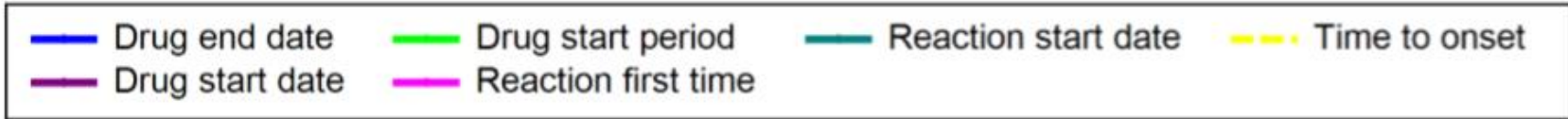
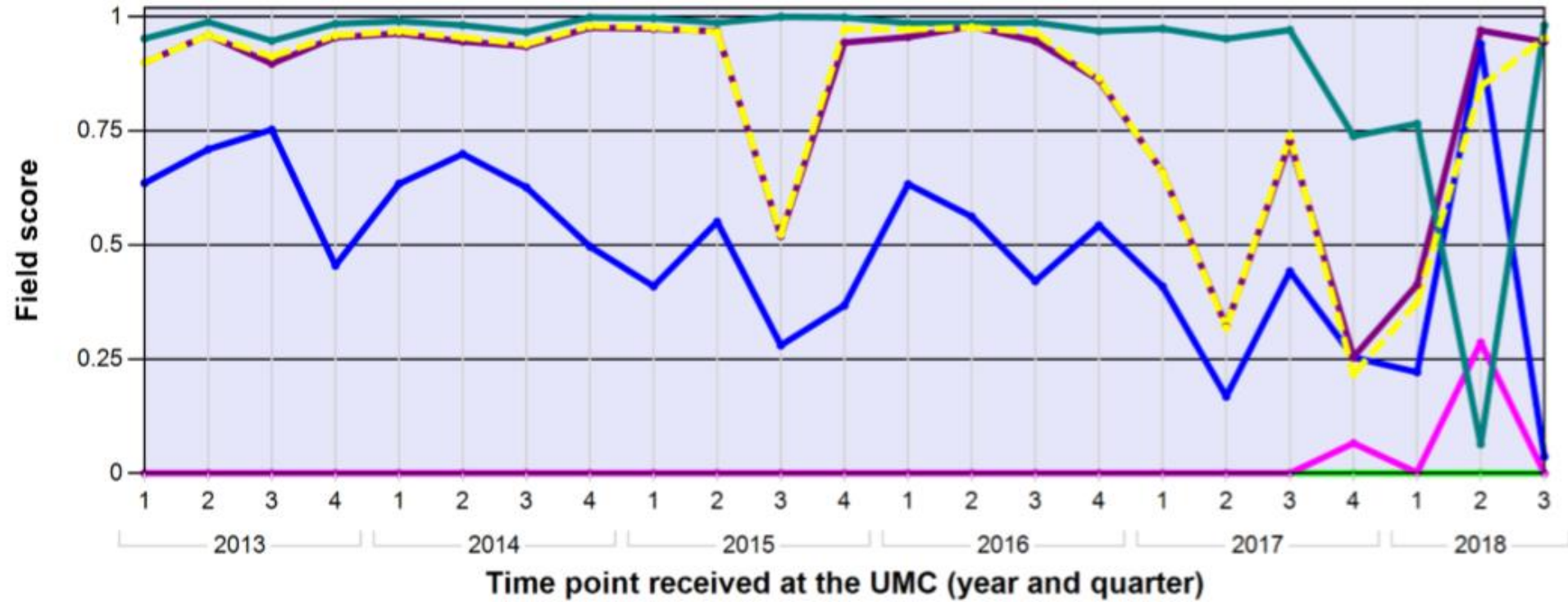


Average Completeness score over time by field





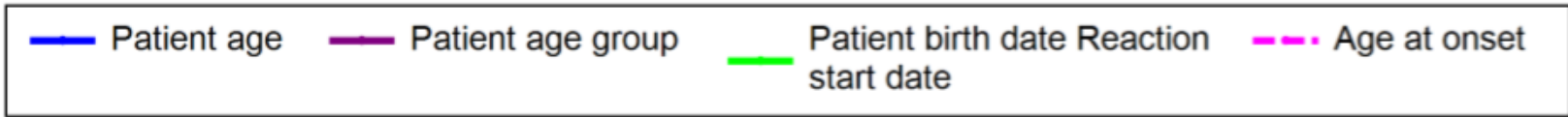
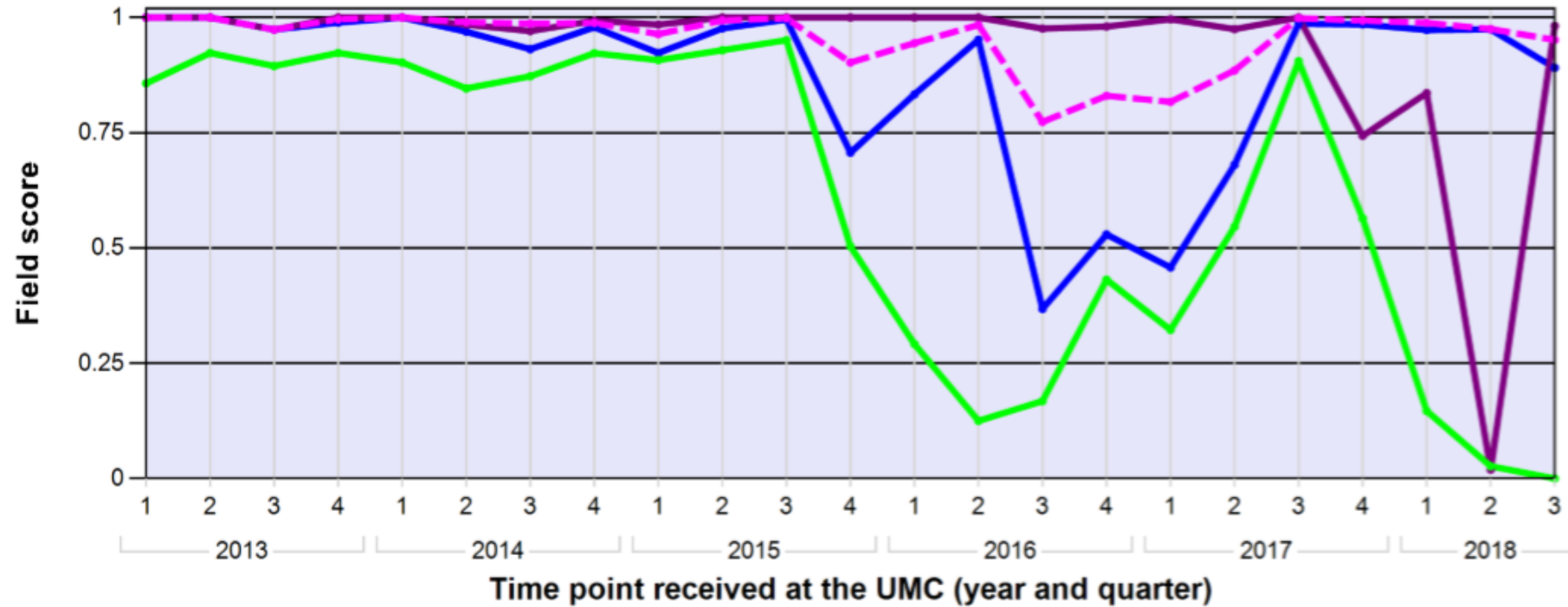
Average Completeness score over time - Time to onset







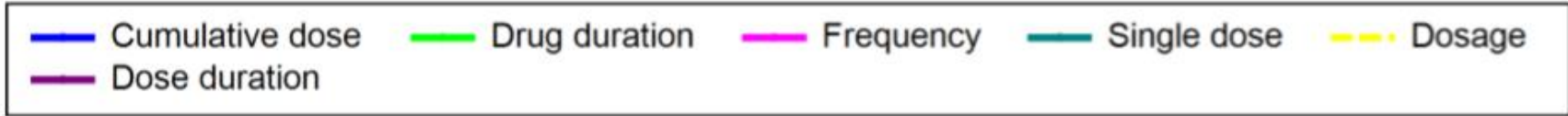
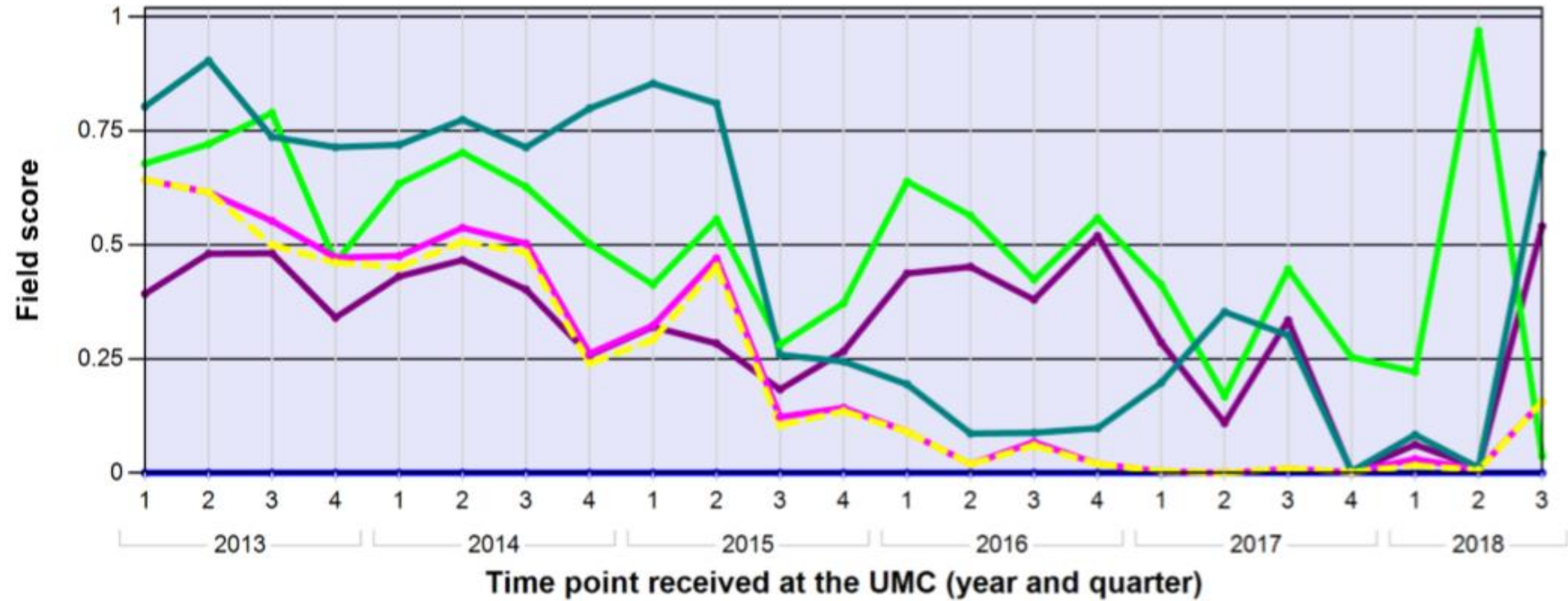
Average Completeness score over time - Age at Onset







Average Completeness score over time - Dosage





# Participe da pesquisa sobre notificações em Farmacovigilância

Acesse o QR Code, o link abaixo ou visite nosso estande



[pt.surveymonkey.com/r/surveyfarmacovigilancia](https://pt.surveymonkey.com/r/surveyfarmacovigilancia)

**Ajude-nos a compreender as práticas de  
notificação dos profissionais de saúde**

Gerência de Farmacovigilância  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária





## Agradecimentos

[farmacovigilancia@anvisa.gov.br](mailto:farmacovigilancia@anvisa.gov.br)

## Contato

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa  
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200  
CEP: 71205-050  
Brasília - DF

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)  
[www.twitter.com/anvisa\\_oficial](https://www.twitter.com/anvisa_oficial)  
Anvisa Atende: 0800-642-9782  
[ouvidoria@anvisa.gov.br](mailto:ouvidoria@anvisa.gov.br)