



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA

**ANÁLISE DO PERFIL DAS NOTIFICAÇÕES DE INEFETIVIDADE DE
MEDICAMENTOS RECEBIDAS PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA
SANITÁRIA POR MEIO DO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES EM VIGILÂNCIA
SANITÁRIA (NOTIVISA), NOS ANOS DE 2016 E 2017**

BRASÍLIA

2019

LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA

ANÁLISE DO PERFIL DAS NOTIFICAÇÕES DE INEFETIVIDADE DE
MEDICAMENTOS RECEBIDAS PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA
SANITÁRIA POR MEIO DO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES EM VIGILÂNCIA
SANITÁRIA (NOTIVISA), NOS ANOS DE 2016 E 2017

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Farmacologia – Mestrado Profissional em
Farmacologia Clínica da Universidade Federal
do Ceará como requisito parcial à obtenção do
título de mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Prof.^a Dra. Mirna Marques
Bezerra Brayner

Coorientadora: Prof.^a Dra. Caroline Aquino
Moreira Nunes

BRASÍLIA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S581a Silva, Leandro Alves Macedo da.
Análise do perfil das notificações de inefetividade de medicamentos recebidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), nos anos de 2016 e 2017 / Leandro Alves Macedo da Silva. – 2019.
119 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Mirna Marques Bezerra Brayner.

Coorientação: Prof. Dr. Caroline Aquino Moreira Nunes.

1. Farmacovigilância. 2. Inefetividade. 3. Evento adverso. 4. Anvisa. I. Título.

CDD 615.1

LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA

ANÁLISE DO PERFIL DAS NOTIFICAÇÕES DE INEFETIVIDADE DE
MEDICAMENTOS RECEBIDAS PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA
SANITÁRIA POR MEIO DO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES EM VIGILÂNCIA
SANITÁRIA (NOTIVISA), NOS ANOS DE 2016 E 2017

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Farmacologia – Mestrado Profissional em
Farmacologia Clínica da Universidade Federal
do Ceará como requisito parcial à obtenção do
título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Raquel Carvalho Montenegro
Universidade Federal do Ceara (UFC)

Prof.^a Dra. Debora Castelo Branco de Souza Collares Maia
Universidade Federal do Ceara (UFC)

Patrícia Mandali de Figueiredo (MSc)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Ao Senhor Jesus Cristo, autor e consumador da vida, que me capacita.

À minha família – Êrica, Ana Paula, Raquel e Daniel – e ao meu querido avô Olavo (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e à Universidade Federal do Ceará, pela possibilidade de cursar este Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica.

Meus sinceros agradecimentos também à minha orientadora, Prof.^a Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner, e à coorientadora, Prof.^a Dra. Caroline Aquino Moreira Nunes, pela disponibilidade, simpatia e grandes contribuições para a realização deste trabalho.

Agradeço ao meu colega de trabalho Wellington da Costa, que levantou os dados no *software* MicroStrategy[®], sem os quais a elaboração desta dissertação seria muito mais difícil.

Agradeço a minha grande companheira de faculdade, trabalho e mestrado, Fernanda do Carmo Santa Cruz, que me auxiliou na tradução do *Abstract*.

Também agradeço à minha amiga Argentina Santos de Sá, que me ajudou na revisão das contribuições da banca examinadora.

Não posso me furtar de agradecer também à minha querida esposa, Êrica de Sousa Matos Silva, pelo tempo dispensado comigo na revisão desta dissertação e por ter cuidado em muitos momentos de nossos filhos sem o meu auxílio, para que eu pudesse elaborar este trabalho.

“Nem olhos viram, nem ouvidos ouviram, nem jamais penetrou em coração humano o que Deus tem preparado para aqueles que o amam.” (I Coríntios 2.9).

“Ainda a palavra me não chegou à língua, e tu, SENHOR, já a conheces toda.” (Salmo 139.4).

RESUMO

A inefetividade de um medicamento é considerada um evento adverso importante para a farmacovigilância. De fato, tanto o profissional de saúde, ao prescrever, e o paciente, ao utilizar um medicamento, consideram que este será eficiente. É certo, no entanto, que medicamentos não são eficientes em todos os indivíduos, devido a fatores relacionados ao paciente ou ao próprio fármaco. Identificar as situações de inefetividade relacionadas ao medicamento é do interesse da farmacovigilância e, por conseguinte, da vigilância sanitária. O objetivo desse estudo foi analisar o perfil das notificações de inefetividade de medicamentos recebidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), no período de 2016 e 2017. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC (Parecer n.º 3.009.540). Os dados foram analisados no Notivisa por meio dos filtros “Produto Motivo da Notificação” – Medicamento; “Tipo” – Evento Adverso. Para identificação das notificações de suspeita de inefetividade foram usados os termos “anestesia insuficiente”, “diminuição da resposta terapêutica”, “gravidez durante uso de contraceptivo oral”, “inefetividade de medicamento”, “inefetividade inesperada de medicamento”, “inefetividade”, “ineficácia”, “interação medicamentosa inibitória”, “interação medicamentosa”, “medicamento inefetivo”, “resistência”, “taquifilaxia” e “tolerância”. Para extração das informações do Notivisa foi usado o *software* MicroStrategy[®]. Os dados apresentados pelo MicroStrategy[®] foram exportados para planilhas do Microsoft Office Excel[®], para construção de gráficos e quadros. As variáveis investigadas foram: origem da notificação (Unidade da Federação – UF); perfil da instituição notificadora; categorias de causalidade definidas pela Organização Mundial da Saúde; termos mais usados pelos usuários do Notivisa para notificar suspeitas de inefetividade; princípio ativo e lote dos medicamentos notificados. No período analisado, foram encaminhadas 489 notificações suspeitas de inefetividade por notificadores residentes nas UFs de São Paulo (130), Distrito Federal (58), Goiás (58), Paraná (52) Ceará (34) e Rio de Janeiro (34). Os hospitais encaminharam 311 notificações (63,6%) do total recebido, com destaque para os hospitais sentinelas, que enviaram 191 dessas notificações. O evento adverso “*Inefetividade*” ocorreu principalmente nos Estados de São Paulo (164), Minas Gerais (67), Paraná (56), Ceará (35) e Rio de Janeiro (35). Os notificadores consideram que 74% de suas suspeitas de inefetividade se referem a quadros graves, percentual de gravidade próximo ao encontrado na avaliação dos técnicos da Anvisa (59,9%). As duas principais classificações de causalidade atribuídas pelos avaliadores foram a “possível” (61,7%) e a “condicional/não classificável” (14,1%). Os principais termos utilizados pelos notificadores para reportar suspeitas de inefetividade foram “*Inefetividade de Medicamento*” (38,3%), “*Ineficácia* (28,1%)” e “*Inefetividade*” (17,9%). O grupo terapêutico mais presente nas notificações foi o dos anestésicos (39,9%) – com destaque para a bupivacaína associada a outros princípios ativos (citada em 144 notificações, 29,4% do total de relatos) – seguido pelos grupos de medicamentos antibióticos (13,3%) e oncológicos (9,0%). Nenhum dos lotes citados no período do estudo foi objeto de medidas sanitárias por parte da Anvisa. Apesar de suas limitações, o Notivisa é uma ferramenta importante para a prática da farmacovigilância. A dificuldade para obtenção de medidas de desproporcionalidade – como *odds ratio* (ROR) e o número esperado de notificações (*e*) – a partir das notificações do Notivisa, mesmo com o uso do MicroStrategy[®], mostra-se, contudo, um fator limitante, que pode prejudicar a tomada de decisão por parte da Anvisa.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Inefetividade. Evento adverso. Anvisa.

ABSTRACT

Therapeutic ineffectiveness is a relevant adverse event in the context of pharmacovigilance. During the prescription or use of a drug, both the health professional and the patient consider that it will be effective. It is known, however, that drugs are not effective in all individuals, due to factors related to the patient or to the drug itself. Identifying the medicine ineffectiveness is in the scope of pharmacovigilance and, therefore, health surveillance. The aim of this study was to analyze the profile of therapeutic ineffectiveness reports received by the Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa), through the Health Surveillance Notification System (Notivisa), from 2016 to 2017. The study was approved by the Research Ethics Committee of UFC (University of Ceará, Brazil). The data was analyzed in the Notivisa through the filters “Medicine name” and “Adverse Event”. In order to identify reports of therapeutic ineffectiveness, the following terms were used: “insufficient anesthesia”, “decreased therapeutic response”, “pregnancy during oral contraceptive use”, “therapeutic ineffectiveness”, “unexpected therapeutic ineffectiveness”, “ineffectiveness”, “lack of effect”, “inhibitory drug interaction”, “drug interaction”, “ineffective drug”, “resistance”, “tachyphylaxis” and “tolerance”. MicroStrategy[®] software was used to extract information from Notivisa. The data presented by MicroStrategy[®] has been exported to Microsoft Office Excel[®] for the construction of charts and tables. The variables investigated were: origin of the notification (Brazilian State); profile of the notifying institution; categories of causality defined by the World Health Organization; terms most used by Notivisa reporters related to therapeutic ineffectiveness; active ingredient and medicine batch. In the analyzed period, 489 suspects of therapeutic ineffectiveness were reported by notifiers from São Paulo (130), Brasília (58), Goiás (58), Paraná (52), Ceará (34) and Rio de Janeiro (34). Hospitals sent 311 reports (63.6%) of the total received, with emphasis on sentinel hospitals, which sent 191 of these notifications. The adverse event “therapeutic ineffectiveness” occurred mainly in the states of São Paulo (164), Minas Gerais (67), Paraná (56), Ceará (35) and Rio de Janeiro (35). The notifiers consider that 74% of their suspicions of ineffectiveness refer to serious cases, a percentage of seriousness close to that found in the evaluation of Anvisa technicians (59.9%). The two main causal classifications attributed by the Anvisa’s evaluators were “possible” (61.7%) and “conditional / unclassifiable” (14.1%). The main terms used by the notifiers to report suspected ineffectiveness were “medicine ineffectiveness” (38.3%), “lack of effect” (28.1%) and “therapeutic ineffectiveness” (17.9%). The therapeutic group most reported was anesthetics (39.9%) – with emphasis on bupivacaine associated with other drugs (cited in 144 reports, 29.4% of total reports) – followed by antibiotics (13.3%) and oncological drugs (9.0%). None of the batches cited during the study period were subjected to sanitary measures by Anvisa. Despite its limitations, Notivisa is an important tool for the practice of pharmacovigilance. The difficulty to obtain measures of disproportionality – such as odds ratio (ROR) and expected number of reports (*e*) – from Notivisa reports, even with the use of MicroStrategy[®], however, is a limiting factor, which may impair Anvisa's regulatory decisions.

Key words: Pharmacovigilance. Therapeutic ineffectiveness. Adverse event. Anvisa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) que ilustra o gerenciamento das notificações recebidas	29
Figura 2 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) que ilustra os filtros utilizados para o presente estudo	31
Figura 3 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) com um exemplo de notificação em que o notificador escolheu mais de uma das possibilidades de gravidade para classificar o mesmo evento adverso (inefetividade do medicamento)	51
Figura 4 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) com um exemplo de notificação em que o notificador escolheu o evento adverso inefetividade mais de uma vez em uma mesma notificação e o parecer causal do avaliador foi registrado somente uma vez	59
Figura 5 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) com um exemplo de notificação em que o notificador informou em uma mesma notificação mais de um número de lote para um mesmo medicamento suspeito	63
Figura 6 – Exemplo de notificação obtido a partir da captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) em que há mais de um medicamento classificado como suspeito de causar inefetividade em uma mesma notificação	69

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo software Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com a Unidade da Federação do notificador (A) e de acordo com a Unidade da Federação da ocorrência do evento adverso (B)	43
Gráfico 2 – Notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo <i>software</i> Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com o cadastro da instituição notificadora junto à Anvisa	49
Gráfico 3 – Gravidade das notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo <i>software</i> Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com o parecer do notificador	53
Gráfico 4 – Gravidade das notificações de inefetividade recebidas pelo <i>software</i> Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com a classificação do avaliador da notificação	55
Gráfico 5 – Causalidade das notificações de inefetividade recebidas pelo <i>software</i> Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com o avaliador da notificação	57
Gráfico 6 – Número de casos em que um mesmo lote foi citado nas notificações de inefetividade recebidas pelo <i>software</i> Notivisa, nos anos de 2016 e 2017	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Comparação entre o total de notificações recebidas pelo <i>software</i> Notivisa com o total de notificações de suspeita de inefetividade enviados para este sistema, entre os anos de 2008 e 2017	28
Quadro 2 – Resumo das informações das causalidades associáveis ao medicamento, de acordo com as categorias de causalidade da OMS	37
Quadro 3 – Cálculo do coeficiente de notificações de inefetividade quanto à origem das notificações de suspeitas de inefetividade encaminhadas para o <i>software</i> Notivisa, de acordo com a Unidade da Federação do notificador, nos anos de 2016 e 2017	45
Quadro 4 – Cálculo do coeficiente de ocorrência da suspeita de inefetividade encaminhadas para o <i>software</i> Notivisa de acordo com a Unidade da Federação onde ocorreu o evento adverso, nos anos de 2016 e 2017	46
Quadro 5 – Comparação entre o número de notificações por Unidade da Federação do notificador com o número de notificações, por local de ocorrência do evento adverso inefetividade	48
Quadro 6 – Critério de gravidade escolhido pelos notificadores no <i>software</i> Notivisa e seu percentual em relação ao total de notificações recebidas nos anos de 2016 e 2017	53
Quadro 7 – Termos utilizados pelo notificador para reportar uma notificação de suspeita de inefetividade	60
Quadro 8 – Casos de lotes semelhantes que são interpretados pelo <i>software</i> Notivisa como lotes distintos	65
Quadro 9 – Medicamentos mais notificados por suspeita de inefetividade por meio do <i>software</i> Notivisa nos anos de 2016 e 2017	67
Quadro 10 – Número de notificações de inefetividade recebidas por meio do <i>software</i> Notivisa, número esperado (e) e razão de chances (ROR) dos principais medicamentos classificados como suspeitos de causarem inefetividade, nos anos de 2016 e 2017	74
Quadro 11 – “Tabela” de contingência 2x2 para a associação de bupivacaína com outro princípio ativo, de acordo com as notificações recebidas pelo Notivisa em 2016 e 2017..	110
Quadro 12 – Dados obtidos por meio do <i>software</i> Notivisa dos principais medicamentos classificados como suspeitos de causarem inefetividade, nos anos de 2016 e 2017, e valores calculados a partir desses dados	111

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical* (classificação Anatômica Terapêutico Química)

EA – Evento Adverso

GFARM – Gerência de Farmacovigilância

IBGE – Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INEF – Inefetividade do medicamento

OMS – Organização Mundial da Saúde

Notivisa – Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária

RAM – Reação Adversa a Medicamento

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

QT – Queixa Técnica

WHO-ART – Terminologia de Reações Adversas da Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization Adverse Reaction Terminology*)

UF – Unidade da Federação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DE LITERATURA,.....	19
2.1 Farmacovigilância: definição e atividades	19
2.2 Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – Notivisa	21
2.3 O exercício da farmacovigilância pela prática da notificação	23
3. OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos Específicos	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1 Tipo de estudo e período	27
4.2 Acessando o Notivisa	29
4.3 Procedimentos adotados pela Gerência de Farmacovigilância para avaliação das notificações de suspeita de inefetividade	31
4.4 Análise do princípio ativo do medicamento	35
4.5 Análise dos lotes citados nas notificações de suspeita de inefetividade	36
4.6 Análise das categorias de causalidade utilizadas na avaliação das notificações	36
4.7 Identificação dos termos de eventos adversos mais utilizados pelos usuários do Notivisa para notificar as suspeitas de inefetividade	37
4.8 A origem da notificação (Unidades da Federação)	38
4.9 Perfil da Instituição notificadora	38
4.10 Medidas de desproporcionalidade	38
4.11 Aspectos Éticos	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1 Análise das notificações de inefetividade, de acordo com a Unidade da Federação do notificador e de acordo com o local de ocorrência do evento adverso .	41
5.2 Perfil das instituições notificadoras	48
5.3 Análise das notificações de inefetividade, de acordo com a gravidade do evento adverso registrada pelo notificador	50
5.4 Análise das notificações de inefetividade, de acordo com a gravidade do evento adverso registrada pela GFARM	54
5.5 Análise das notificações de inefetividade, de acordo com a causalidade	

atribuída ao evento adverso pela GFARM	56
5.6 Termos de eventos adversos utilizados pelos notificadores para relatar suspeitas de inefetividade	59
5.7 Análise dos lotes dos medicamentos classificados como suspeitos de causarem inefetividade	62
5.8 Medicamentos mais notificados como suspeitos de causarem inefetividade	67
5.9 Algumas medidas de desproporcionalidade dos medicamentos mais notificados como suspeitos de causarem inefetividade	73
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
7. CONCLUSÕES	80
REFERÊNCIAS	82
GLOSSÁRIO	87
APÊNDICE A – LISTA DOS LOTES CITADOS NOS MEDICAMENTOS CLASSIFICADOS COMO SUSPEITOS NAS NOTIFICAÇÕES DE INEFETIVIDADE RECEBIDAS PELO NOTIVISA NOS ANOS DE 2016 E 2017	91
APÊNDICE B – LISTA COMPLETA DOS MEDICAMENTOS CLASSIFICADOS COMO SUSPEITOS NAS NOTIFICAÇÕES DE INEFETIVIDADE RECEBIDAS PELO NOTIVISA NOS ANOS DE 2016 E 2017	103
APÊNDICE C – MÉTODO DE CÁLCULO DAS MEDIDAS DE DESPROPORCIONALIDADE	108
ANEXO A - FORMULÁRIO COMPLETO PARA AVALIAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS RECEBIDAS PELO NOTIVISA	112
ANEXO B - RECORTE DO FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO SIMPLIFICADA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS RECEBIDAS PELO NOTIVISA (CAMPO HISTÓRICO)	113
ANEXO C – CATEGORIAS DE CAUSALIDADE DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE	114
ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ	116

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos constituem um componente importante na vida do indivíduo, da sociedade e dos sistemas de assistência sanitária. O medicamento é um bem social essencial para as ações de saúde e para se atender às necessidades de saúde da população. Seu papel é crucial para prevenção e cura de enfermidades, bem como para a proteção e preservação da saúde individual e coletiva. Deve ser entendido, portanto, como um bem público, cujo acesso deve ser tutelado pelo Estado (LUCCHESI, 2001).

De acordo com o artigo 196 da Constituição Federal, *“a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem (...) ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.”*. No que se refere às atribuições do Sistema Único de Saúde – SUS, a Carta Magna determina, em seu artigo 200, incisos I e II, respectivamente, que é dever do SUS *“controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde (...)”* e *“executar as ações de vigilância sanitária e epidemiológica”* (BRASIL, Constituição da República Federativa do Brasil, 1988).

Com o objetivo de cumprir as determinações constitucionais referentes às ações de vigilância sanitária, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa foi criada, por meio da Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999. No regimento interno dessa agência reguladora – Resolução da Diretoria Colegiada 255, de 10 de dezembro de 2018 – são descritas as competências da farmacovigilância. Dentre essas atribuições está a responsabilidade de *“contribuir para o monitoramento do perfil de segurança e efetividade de medicamentos”*, *“articular e promover integração e intercâmbio com estabelecimentos produtivos, instituições públicas governamentais e não-governamentais, nacionais e internacionais, com vistas a coordenar as ações de gestão de eventos adversos a medicamentos”* e *“coordenar, em nível nacional, o gerenciamento das notificações de eventos adversos relacionadas a medicamentos, de forma integrada com as demais esferas de gestão do Sistema Único de Saúde”* (Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada 255, de 10 de dezembro de 2018).

Na Anvisa, o setor responsável pelo recebimento das notificações de eventos adversos que envolvam o uso de medicamentos por indivíduos é a Gerência de Farmacovigilância – GFARM. As notificações recebidas por essa gerência são avaliadas de acordo com os critérios de causalidade definidos pela Organização Mundial de Saúde – OMS. A causalidade é a probabilidade de uma reação adversa ocorrida em um caso individual ser

consequência do uso de um medicamento. Baseia-se em critérios preditivos (conhecimento prévio), temporais e diagnósticos. Com base nesses critérios da OMS (2008), os eventos clínicos devem ser classificados como “definidos”, “prováveis”, “possíveis”, “improváveis”, “condicionais/não classificados” e “não acessíveis/não classificados”.

As informações sobre eventos adversos notificados podem ser organizadas e analisadas por meio de sistemas ou bancos de dados que possibilitam seu monitoramento e avaliação (BRANCO, 1996). Com esse objetivo, por meio da Portaria do Ministério da Saúde 1.660, de 22 de julho de 2009, criou-se o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária – Notivisa. Atualmente, esse sistema está disponível no portal eletrônico da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>) e é utilizado para receber as notificações de suspeitas de eventos adversos e queixas técnicas encaminhadas pelos profissionais de saúde liberais ou aqueles que trabalham em alguma instituição, ou em empresas detentoras de registro de produtos regulados ou pela população.

O volume de notificações recebidas gera um desafio enorme para a GFARM, visto que esse aumento de notificações não é acompanhado necessariamente por uma melhora da qualidade dos relatos. No caso das notificações de suspeita de inefetividade recebidas pela Anvisa, por exemplo, não são raros os casos em que não se informa, na notificação, o número do lote do medicamento suspeito ou o nome da empresa fabricante desse medicamento. Há ainda situações em que não fica claro se o notificador quer realmente registrar uma suspeita de inefetividade. Consequentemente, embora haja uma comunicação de suspeita de inefetividade do medicamento, faltam dados nas notificações que permitam a análise do caso e uma tomada de decisão com base nas informações disponíveis nos relatos (dados da GFARM não publicados).

Aliada a essa situação – a falta de informações de qualidade nas notificações de eventos adversos, notadamente nos casos de suspeita de inefetividade terapêutica –, há um aumento da cobrança social por medicamentos de qualidade. As demandas judiciais em que cidadãos, por meio de seus advogados ou do Ministério Público, questionam à GFARM a qualidade de medicamentos são recorrentes.

A análise do perfil das notificações de suspeita de inefetividade de medicamentos recebidas pela Anvisa, merece ser explorada, com o objetivo de mais bem se atender as demandas da sociedade. No caso em apreço, essa demanda perpassa pelo interesse em se ter disponível no mercado brasileiro medicamentos seguros e eficazes, que alcancem os objetivos para os quais foram prescritos.

O exame das notificações de suspeita de inefetividade terapêutica recebidas pelo Notivisa de maneira agrupada certamente ajudará a se ter uma visão mais ampla dessas notificações. Isso pode permitir, por exemplo, identificar quais são os medicamentos mais notificados, por quais regiões do Brasil e se foram adotadas medidas pela Anvisa após o recebimento dessas notificações. Ainda, poderá auxiliar na atuação da Anvisa, quando houver indícios de problemas na qualidade do medicamento, visto que esses indícios podem ser fortalecidos pelas notificações de suspeita de inefetividade.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Farmacovigilância: definição e atividades

A importância dos medicamentos para a garantia do efetivo direito à saúde, preconizada constitucionalmente, não pode ser desconsiderada. Sem os medicamentos o tratamento dos pacientes fica na maior parte dos casos gravemente comprometido. Não é correto, contudo, permitir o acesso da população a medicamentos sem que estes sejam comprovadamente efetivos. “Obviamente, há limitações para o poder terapêutico dos medicamentos” e muitas pessoas ainda falecem quando deficiências em suas funções vitais não podem ser compensadas por medidas terapêuticas (MEYBOOM, *et al.*, 2000).

O contínuo crescimento e evolução do arsenal terapêutico se deu de forma mais acelerada desde a Segunda Guerra Mundial. Essa maior disponibilidade de medicamentos possibilitou o surgimento de opções terapêuticas para doenças antes consideradas intratáveis. (LAPORTE; TOGNONI, 1993; BARROS, 2008). Por mais controlado, contudo, que seja o processo de fabricação de medicamentos, sempre há a possibilidade destes não serem efetivos em sua ação.

Deve-se considerar, portanto, que apesar de o desenvolvimento de um medicamento se basear em critérios científicos que objetivem sua segurança e eficácia existe a possibilidade de ele não funcionar. Isso pode acontecer por motivos alheios ao medicamento. Entre essas situações de ausência de efeito que não caracterizam um problema com o medicamento utilizado, citam-se o armazenamento inadequado do medicamento – em locais sujeitos a variação de temperatura e umidade –, o seu uso inapropriado, um metabolismo individual de drogas acelerado (fatores hereditários) e interações da droga com outras substâncias, como alimentos e medicamentos.

A interação de medicamentos com alimentos é bem conhecida. É sabido, por exemplo, que a presença de alimento no trato gastrointestinal reduz a absorção do captopril de 30 a 40% (CAPTOSEN, 2017). O antibiótico tetraciclina não é absorvido adequadamente se for tomado no período de uma hora após a ingestão de cálcio ou de alimentos que contenham cálcio, como o leite e laticínios (CLORIDRATO DE TETRACICLINA, 2017).

No caso da interação com outros medicamentos, sabe-se que diversos fármacos são metabolizados principalmente pelo fígado. O fenobarbital, por exemplo, é um indutor de enzimas metabolizadoras de fármacos, como o citocromo P-450 e a UDP glicosiltransferase. O fenobarbital pode, portanto, acelerar o metabolismo e eliminação de muitas classes de

medicamentos, situação que pode levar à diminuição da efetividade dos medicamentos utilizados concomitantemente com o fenobarbital (GARDENAL, 2018).

Falhas na ação do medicamento podem, contudo, efetivamente acontecerem devido a problemas com o próprio produto. Quando um cidadão informa que fazia uso de determinada marca de um medicamento e, ao substituí-la por outra com o mesmo princípio ativo, ele relata não mais observar o efeito esperado, tem-se caracterizada uma situação clássica de suspeita de inefetividade que aponta para um problema com o medicamento. Essa situação deve ser investigada. Da mesma forma, quando há relatos de que usos concomitantes de determinados medicamentos culminam com a inefetividade de um dos produtos utilizados, cabe a intervenção da vigilância sanitária. Esclarecer, portanto, as situações em que os medicamentos não são efetivos em razão de sua má qualidade é “especialmente relevante em um momento em que os sistemas de farmacovigilância em muitos países estão recebendo um número crescente de relatos de suspeita de inefetividade terapêutica de medicamentos” (GONZÁLEZ, C. *et al.*, 2013).

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2019) como “*a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos e quaisquer outros problemas associados a medicamentos*”. Essa ciência pode constituir uma ferramenta valiosa para se promover uma mudança cultural que fomente um entendimento mais cuidadoso dos profissionais de saúde e da população em geral, com relação ao uso de medicamentos, além de potencialmente fornecer suporte a uma decisão clínica satisfatória no que se refere aos benefícios e riscos das opções de tratamento para um paciente específico ou mesmo para uma população (COELHO, 1998; BRANCO *et al.*, 2015).

Saliente-se que a inefetividade terapêutica é um problema comumente relacionado ao uso de medicamentos. Ela pode ocorrer por variadas situações e ser causada por diferentes mecanismos (HENAO *et al.*, 2016; MEYBOOM, *et al.*, 2000). São exemplos de situações que podem causar uma inefetividade do medicamento “o uso inadequado, interações ou anormalidades metabólicas” (MEYBOOM, *et al.*, 2000). Observa-se assim que a inefetividade nem sempre se deve a um problema na qualidade do medicamento.

A amplitude do termo “inefetividade” e a dificuldade em se identificar a causa exata da falta de resposta terapêutica esperada também favorecem o aumento do número de relatos. Ressalte-se que as notificações ainda podem ser utilizadas como uma forma de se pressionar as autoridades regulatórias a adotar medidas sanitárias contra um determinado medicamento (GONZÁLEZ, C. *et al.*, 2013).

De acordo com informações disponíveis no portal da Anvisa, “*cabe à farmacovigilância identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os riscos por eles causados*” (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019).

Por sua vez, um evento adverso (EA) é “*qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento*” (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010).

Com o propósito de corroborar com o cumprimento das atribuições de farmacovigilância, foi publicada pela Anvisa, em 10 de fevereiro de 2009, a Resolução RDC 4¹, que “dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano”. Para efeitos dessa resolução são classificados como eventos adversos: “suspeita de reações adversas a medicamentos; eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos; eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; interações medicamentosas; inefetividade terapêutica, total ou parcial; intoxicações relacionadas a medicamentos; uso abusivo de medicamentos; e erros de medicação, potenciais e reais” (Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC 4, de 10 de fevereiro de 2009).

2.2 Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – Notivisa

O Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – Notivisa – é um sistema informatizado desenvolvido pela Anvisa para receber notificações de incidentes, eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária. Ao proporcionar conhecimento sobre eventos adversos, notadamente daqueles relevantes para a farmacovigilância, o Notivisa possibilita ações de caráter sanitário direcionadas aos produtos de interesse em saúde, situação que corrobora com a promoção e proteção da saúde da população, preconizada pela Constituição Federal.

¹ A Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 4, de 10 de fevereiro de 2009, que “dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano”, está sob revisão e deve ser substituída em breve por uma nova norma. Uma Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que “dispõe sobre boas práticas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano” já foi submetida à consulta pública pela Anvisa, no ano de 2018 (processo nº 25351.065381/2016-34), e deve substituir em breve a Resolução RDC 4/2009.

Dentro desse contexto, não se pode desconsiderar o acompanhamento do perfil das notificações de inefetividade, visto que esses eventos podem ser importantes para se verificar a qualidade dos medicamentos comercializados pelo mercado brasileiro, além de favorecerem a identificação de outros problemas relacionados ao uso de medicamentos (a inefetividade não se limita a um problema de desvio da qualidade do medicamento. Ela também pode ser consequência de uma interação medicamentosa, situação em que cabe a ação da vigilância sanitária com o objetivo de mitigar esse problema). A inefetividade terapêutica é, portanto, um evento adverso relevante para a farmacovigilância e é responsabilidade desta acompanhar esses casos, em conjunto com outras áreas da Agência, conforme prevê a Resolução da Diretoria Colegiada 255, de 10 de dezembro de 2018 (Regimento interno da Anvisa).

Convém destacar que nenhum medicamento ou intervenção terapêutica é eficaz em todos os pacientes, mesmo quando são seguidas as indicações apropriadas de uso e dosagens recomendadas, tanto em ensaios clínicos controlados como em situações clínicas reais. Logo, casos de inefetividade podem acontecer independentemente da existência de problemas com um medicamento (FIGUERAS *et al.*, 2002).

Embora o senso comum considere que quando um medicamento não funciona a razão é o próprio produto, há outras razões – envolvendo características clínicas ou fatores idiossincráticos – que podem justificar inefetividade terapêutica. Meyboom e colaboradores (2000) afirmam que entre as situações que podem acarretar a inefetividade de um medicamento estão a sua forma de armazenamento, o consumo de produtos indutores do metabolismo de medicamentos – por exemplo, álcool ou cigarro –, expectativas diferentes quanto à ação do produto, técnica de aplicação, medicamentos concomitantes, o uso irracional do medicamento, alimentação ou mesmo variabilidades genéticas individuais (metabolismo, resistência e desenvolvimento de tolerância ao tratamento).

Assim, é fundamental registrar que “quando um medicamento é utilizado na prática clínica, a taxa de resposta (efetividade) é geralmente mais baixa devido à interferência de diferentes variáveis não controladas” (GONZÁLEZ, C. *et al.*, 2013). Logo, é naturalmente esperado que alguns pacientes realmente não respondam a um tratamento que lhes foi prescrito. Há, contudo, relatos de inefetividade que indicam problemas com determinado medicamento (GONZÁLEZ, C. *et al.*, 2013) e esses casos devem ser identificados pela vigilância sanitária.

Segundo a OMS, a falha terapêutica pode ser definida como “*uma falha inesperada de uma droga para produzir o efeito pretendido da forma como foi previamente*

determinado em investigação científica anterior” (OMS, 2002). Dessa forma, a falha terapêutica pode ser considerada uma reação adversa ao medicamento (FRANCESCHI *et al.*, 2004).

Deve-se ressaltar que há situações cuja razão de um medicamento não ser efetivo é o próprio medicamento. Esses casos, devido aos diversos fatores confundidores – como armazenamento, o consumo de produtos indutores do metabolismo de medicamentos, medicamentos concomitantes, alimentação e variabilidades genéticas individuais, entre outros – são de difícil identificação. É papel da vigilância sanitária, no entanto, notadamente por meio das atividades de farmacovigilância, buscar identificar os casos de inefetividade terapêutica ocorridos por causa dos medicamentos e adotar as medidas sanitárias necessárias.

2.3 O exercício da farmacovigilância pela prática da notificação

As avaliações das notificações de inefetividade podem fornecer informações importantes em relação às situações em que há uma suspeita de inefetividade do medicamento (MEYBOOM, *et al.*, 2000). Figueras e colaboradores (2002) afirmam que, em determinadas circunstâncias, as notificações de inefetividade podem contribuir valorosamente para a identificação de “defeitos farmacêuticos”, tais como medicamentos inadequados, adulterados e falsificados.

Em um trabalho mais recente, com o objetivo de descrever as categorias de causalidade utilizadas para se classificar as suspeitas de falha terapêuticas – relatos informados ao programa de farmacovigilância da Audifarma², durante o período de janeiro 2012 a dezembro de 2014 –, Henao e colaboradores (2016) observaram que os principais medicamentos citados nas 455 notificações recebidas de suspeitas de inefetividade foram losartana (11,6%), bupivacaína (6,4%), etanercepte (5,1%) varfarina (4,8%), propofol (3,1%) e mesalazina (3,1%). As principais doenças de base citadas nessas notificações de inefetividade foram hipertensão (18,0%) e artrite reumatoide (12,3%). O índice de falhas relatado durante procedimentos de indução da anestesia foi de 10,5%.

Ainda nesse mesmo estudo, a principal categoria de causalidade encontrada na análise das notificações foi a de evento possivelmente relacionado ao uso do medicamento

² A Audifarma faz parte da rede nacional de farmacovigilância da agência reguladora da Colômbia, o Instituto Agência Nacional de Vigilância Alimentar e Medicinal (INVIMA). Ela tem como objetivo principal monitorar medicamentos quando estes são comercializados e determinar a segurança deles na prática clínica.

(42,9%). Em 20,0% dos casos, entretanto, considerou-se que as informações eram insuficientes para análise (categoria condicional/não classificada, de acordo com a OMS). Henao e colaboradores (2016) também entendem haver interesses comerciais ou particulares envolvidos em 22,6% dos relatos de suspeitas de inefetividade. Um sistema de farmacovigilância não pode ignorar esse tipo de situação. É importante, portanto, termos em mente que podem haver relatos falsos de suspeita de inefetividade, inclusive no Notivisa.

Entre os motivos identificados como razão para os relatos de inefetividade no estudo de Henao e colaboradores (2016), têm-se o uso incorreto por parte do paciente (17,6%), a prescrição inadequada (10,3%), a farmacocinética do medicamento (14,9%) e as interações medicamentosas (5,5% dos casos). Com base em seus achados, eles concluem que o uso indevido de medicamentos é a principal razão para uma resposta terapêutica inadequada.

No Brasil, foi conduzido por Aguiar e colaboradores (2015) um estudo transversal em um hospital de ensino de alta complexidade e integrante da rede sentinela. Nesse período, foram recebidas 103 notificações, das quais 39 (37,9%) relatavam suspeitas de inefetividade associadas principalmente ao uso de medicamentos similares. As 39 notificações de inefetividade terapêutica foram ocasionadas por 21 diferentes fármacos, dentre eles ganciclovir, midazolam, teicoplanina, anfotericina B desoxicolato, atracúrio, lidocaína associada à epinefrina e trinitrato de glicerila.

Ainda no Brasil, em um estudo retrospectivo, Capucho e colaboradores (2008) fizeram um levantamento de quais foram os medicamentos notificados por suspeita de inefetividade terapêutica a um hospital da Rede Sentinela, durante o período compreendido entre 1º de janeiro de 2006 e 30 de junho de 2007. Nesse período, foram recebidas, pelo serviço de gerenciamento de riscos do hospital, 209 notificações de suspeita de eventos adversos com o uso de medicamentos. Do total de casos recebidos, 31 notificações relatavam suspeitas de inefetividade terapêutica. Ainda segundo esses autores, onze distintos medicamentos foram citados nas notificações de suspeita de inefetividade. Dos medicamentos notificados, cinco podem apresentar polimorfos. São eles a anfotericina B, a bupivacaína, a fenitoína, o fluconazol e a lidocaína.

O número de notificações de inefetividade observado no trabalho de Capucho e colaboradores (2008) corresponde a um percentual de aproximadamente quinze por cento do total notificado no período, valor consideravelmente superior aos percentuais de suspeitas de inefetividade de medicamentos encontrados nas notificações recebidas pela Anvisa. No caso específico do Notivisa, o percentual de notificações de inefetividade entre os anos de 2008 e

2017 ficou entre 1,75% e 3,62%, conforme será discutido no item “Materiais e Métodos”.

Por sua vez, no estudo de Henao e colaboradores (2016), o percentual de notificações de inefetividade representou um volume de 5,63% do total de casos recebidos. Para efeito comparativo, os autores pontuam que, em 2007, dez por cento das notificações recebidas por países como Argentina e Colômbia se referiam a relatos de inefetividade. Já na Guatemala, 97% das notificações do ano de 2007 relatavam “falhas terapêuticas”. Nesse mesmo ano de 2007, o *Uppsala Monitoring Centre / Vigibase*^{®3} (tipo: EA a medicamentos) apontava que somente 0,11% de suas notificações se referiam a relatos de inefetividade.

Com base em citações de outros autores, Henao e colaboradores (2016) entendem que as diferenças encontradas no percentual de relatos de inefetividade podem indicar: (i) uma limitação dos medicamentos disponibilizados pelos sistemas de saúde dos países subdesenvolvidos; (ii) uma “epidemia induzida”, em que se relatam especificamente falhas no tratamento com medicamentos genéricos, quando estes substituem um medicamento de referência ou (iii) pode haver efetivamente um risco aumentado de exposição a medicamentos fraudulentos ou problemas de qualidade nos países Latino-Americanos.

Gadne e Bykov (2013) corroboram com os achados de Henao e colaboradores (2016), ao afirmarem que indivíduos de alguns países em desenvolvimento têm percepções negativas em relação à produção nacional de medicamentos. Gadne e Bykov (2013) entendem que esses indivíduos podem estar mais propensos a relatar problemas de qualidade na fabricação de medicamentos produzidos pelo mercado local, situação que pode justificar a “epidemia induzida” citada por Henao. Gadne e Bykov (2013) consideram, entretanto, que “medicamentos falsificados e de baixa qualidade são mais prevalentes em alguns países do que em outros”.

As notificações de inefetividade são preocupações inerentes às atividades de farmacovigilância. Não foram encontrados, nesta breve revisão de literatura, artigos que abordassem de maneira ampla a análise das notificações de inefetividade de medicamentos recebidas pelo Notivisa. Nesse sentido, o trabalho ora proposto pode contribuir para se ter uma visão mais clara dos casos de suspeita de inefetividade que são notificados à Anvisa por meio desse sistema.

³ O *VigiBase*[®] é a maior base de dados mundial de notificações de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos (inclusive fitoterápicos, biológicos e vacinas). Por meio do *VigiLyze*[™], sistema oferecido gratuitamente a todos os países membros do Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS, é possível se ter acesso ao *VigiBase*[®] e se obter informações estatísticas dos dados. O Brasil é um dos membros de *Uppsala Monitoring Centre* – centro colaborador da OMS para o monitoramento de medicamentos – que encaminha notificações para essa base de dados. É atribuição da GFARM sediar o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos – CNMM e executar suas funções, dentre elas enviar as notificações de eventos adversos a medicamentos para o *VigiBase*[®].

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o perfil das notificações de inefetividade de medicamentos recebidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – Notivisa nos anos de 2016 e 2017.

3.2 Objetivos Específicos

- Conhecer o perfil das notificações de inefetividade terapêutica recebidas pelo Notivisa;
- Descrever os medicamentos que apresentam maior percentual de notificação de suspeita de inefetividade no Notivisa;
- Identificar, dentre as categorias de causalidade definidas pela OMS, aquelas mais usadas para avaliação das notificações de suspeita de inefetividade no Notivisa;
- Determinar quais são os termos de eventos adversos mais utilizados pelos usuários do Notivisa para notificar as suspeitas de inefetividade;
- Verificar as medidas sanitárias adotadas pela Anvisa em relação aos medicamentos notificados como suspeitos de inefetividade no Notivisa.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo e período

A pesquisa foi realizada por meio de estudo retrospectivo descritivo, de abordagem quantitativa, com base nos dados de inefetividade terapêutica obtidos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) da Anvisa, que é o sistema por meio do qual a Anvisa recebe as notificações de suspeita de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas ao uso de medicamentos.

Foram analisados no Notivisa os dados referentes à categoria “Medicamentos”, por meio dos seguintes filtros: “Produto Motivo da Notificação” – Medicamento; “Tipo” – Evento Adverso. O período utilizado para a pesquisa foi de 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2017.

Esse período foi determinado para permitir que o sistema estivesse com os dados consolidados até o final da pesquisa, de tal forma que não se utilize informações de um determinado ano de forma incompleta. Esse período representa aproximadamente 20% do tempo de funcionamento do sistema. Trata-se também de um tempo condizente com a validade do lote de diversos medicamentos (muitos medicamentos têm prazo de validade de dois anos).

O Notivisa é um sistema importante para o recebimento das notificações. No caso das notificações de medicamentos, todavia, esse sistema não gera relatórios que permitam uma análise agrupada das informações recebidas. Da forma como está estruturado o sistema, a análise das notificações recebidas se dá de forma isolada. A pesquisa dos casos se mostra, portanto, limitada. Para qualquer análise de determinado dado de um conjunto de notificações, é necessário se abrir cada notificação individualmente a fim de se verificar as informações que nela estão inseridas (dados da GFARM não publicados).

Aliada a essa limitação, conforme se verifica no quadro 1, há um aumento crescente do total de notificações de eventos adversos recebidos pela Anvisa desde a criação do Notivisa, em 2008. No caso específico das notificações de inefetividade, entretanto, houve anos com aumento do número de casos (entre 2008 e 2011), seguido de uma estabilização (ano de 2012), acompanhado de anos em que houve aumento ou diminuição do número de notificações. Houve assim, ao longo do tempo, uma alternância do volume de casos de suspeita de inefetividade recebidos pelo sistema. O percentual de notificações de suspeitas de inefetividade variou entre 1,75% e 3,62% do total de notificações recebidas pelo Notivisa.

As informações de notificações do Notivisa podem ser mais bem examinadas por meio do quadro 1, no qual se observa que os anos de 2016 e 2017 estão entre os anos com mais relatos de inefetividade no Notivisa, embora percentualmente tenha havido uma queda dessas notificações (aumentou-se o número de notificações de inefetividade, mas esse aumento não foi proporcional ao total de notificações recebidas). De fato, de 2013 a 2017, houve uma redução do percentual de relatos de suspeita de inefetividade. Em 2018⁴, contudo, houve novamente um aumento do percentual de notificações de inefetividade.

Quadro 1 – Comparação entre o total de notificações recebidas pelo *software* Notivisa com o total de notificações de suspeita de inefetividade enviados para este sistema, entre os anos de 2008 e 2017*

Ano	Total de notificações	Total de notificações de inefetividade**	Percentual de notificações de inefetividade por ano
2008	2563 notificações	58 notificações	2,26%
2009	3574 notificações	83 notificações	2,32%
2010	4636 notificações	149 notificações	3,21%
2011	5708 notificações	180 notificações	3,15%
2012	5997 notificações	175 notificações	2,92%
2013	7275 notificações	263 notificações	3,62%
2014	8801 notificações	238 notificações	2,70%
2015	9876 notificações	173 notificações	1,75%
2016	11643 notificações	208 notificações	1,79%
2017	12131 notificações	216 notificações	1,78%

Observações:

* Informações coletadas no Notivisa no dia 10 de novembro de 2018 (não foram incluídas nesta pesquisa as notificações com status inativo – retificadas, em retificação e excluídas).

** Os dados foram obtidos por meio dos filtros de busca do Notivisa, sem o uso de um *software* de mineração de dados. Os filtros utilizados para localizar as notificações de inefetividade foram: “anestesia insuficiente”, “diminuição da resposta terapêutica”, “gravidez durante uso de contraceptivo oral”, “inefetividade de medicamento”, “inefetividade inesperada de medicamento”, “inefetividade”, “ineficácia”, “interação medicamentosa inibitória”, “interação medicamentosa”, “medicamento inefetivo”, “resistência”, “taquifilaxia” e “tolerância”.

A título de comparação, há atualmente no *Uppsala Monitoring Centre / Vigibase*[®] 762.636 notificações de suspeita de inefetividade, de um total de 20.265.938 relatos recebidos

⁴ Ao se pesquisar pelas notificações de inefetividade recebidas pelo Notivisa em 2018 (pesquisa realizada no dia 30 de maio de 2019), por meio dos termos preferenciais, não há retorno de casos. Foram recebidas nesse referido ano 13.211 notificações. Com o auxílio de outro filtro do Notivisa – isso é, sem a utilização dos termos preferenciais que foram parâmetro para esta dissertação –, o sistema informa que foram recebidas 333 notificações de suspeita de inefetividade em 2018 (2,52% do total de notificações).

(consulta realizada no dia 12 de junho de 2019; total de relatos recebidos em todos os anos de funcionamento do Vigibase®). Isso equivale a um percentual de 3,76% do total de casos recebido, valor próximo ao que se encontra com as notificações do Notivisa.

Ressalte-se que o ano de 2018 não foi utilizado nesta dissertação porque, devido a questões gerenciais, foram feitas alterações de tecnologia da informação que dificultariam a coleta dos dados pelos termos preferenciais previstos na literatura para a inefetividade terapêutica. Além disso, com essas alterações implantadas no sistema, atualmente o formulário de avaliação das notificações de suspeita de inefetividade não está plenamente disponível no Notivisa, conforme é possível se verificar na figura 1, logo a seguir.

4.2 Acessando o Notivisa

Na figura 1, é possível notar que para a primeira notificação (número 2018.10.006707), um relato de inefetividade terapêutica (abreviação “IT”, na coluna “Tipo” do Notivisa), o formulário para avaliação da notificação (coluna “Situação”) não está disponível para acesso. Na coluna “Situação” está escrito “enviada” (destaque vermelho, na figura), mas sem que haja o *hiperlink* para acesso ao formulário. Dessa forma, só é possível a análise das notificações de inefetividade pelo campo “Histórico” (coluna “Hist.”). Já para a segunda notificação da figura (notificação número 2019.03.000970), cujo relato se refere a uma suspeita de reação adversa (abreviação “EA”, na coluna “Tipo” do Notivisa), o formulário está acessível. Note que nesse caso há o *hiperlink* (cor azul, sublinhada) para a situação “Enviada”.

Figura 1 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) que ilustra o gerenciamento das notificações recebidas

Gerenciar notificações										
Total de Itens Recuperados: 37										
Item	Notificação	Data	Tipo	Nome do Produto/ Reação	Empresa/ Instituição	Notificador	Situação	Imp.	Hist.	Exc/Rec
<input type="checkbox"/>	2018.10.006707	01/04/2019	IT				Enviada	Não		
<input type="checkbox"/>	2019.03.000970	01/04/2019	EA				Enviada			

Na tela de gerenciamento das notificações do Notivisa, note que não é possível se acessar o formulário de notificação completo (retângulo vermelho) para as notificações de suspeita de inefetividade (IT, no Notivisa). Não há o hiperlink para acesso ao “Formulário para Avaliação da Notificação”. Nesse caso, é necessário se analisar a notificação pela coluna “Hist.”, em que está disponível um formulário simplificado. Essa mesma situação não acontece para o caso de notificações de reações adversas (EA). Note que há o *hiperlink* e, por conseguinte, o acesso ao formulário completo de avaliação de eventos adversos (seta preta). Salienta-se ainda que o “nome do produto/reação”, “empresa/instituição” e “notificador” foram omitidos por questões de sigilo.

Para identificação das notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo Notivisa, foram utilizados termos preferenciais, com base em referências consagradas. São sinônimos para a falha terapêutica, de acordo com o WHOART – *World Health Organization (WHO) Adverse Reaction Terminology*: “ineficácia”, “inefetividade”, “falta de efeito”, “resposta terapêutica diminuída⁵”, “resistência”, “taquifilaxia”, “tolerância”, “anestesia insuficiente” e “gravidez durante o uso de contraceptivos”.

Além dos termos definidos pelo WHOART, o termo “inefetividade terapêutica” é considerado um dos termos preferidos para relatos de inefetividade, de acordo com o *Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA* (GONZÁLEZ, C. *et al.*, 2013). Figueras e colaboradores (2002) consideram que os termos para inefetividade terapêutica do WHOART e do MedDRA incluem também “interações medicamentosas”, “resistência”, “tolerância” e “taquifilaxia”.

Para o levantamento das notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo Notivisa, os termos preferenciais supracitados serviram de parâmetro, visto que nem todos eles estão disponíveis no Notivisa. Os termos preferenciais foram literalmente utilizados quando estavam à disposição. Na ausência desses termos, buscou-se pelos termos disponíveis para eventos adversos no Notivisa que mais se aproximassem dos termos preferenciais, de acordo com a bibliografia consultada.

Feitas essas considerações, esclarece-se que os termos utilizados para se identificar os relatos de inefetividade recebidos pelo Notivisa foram: “anestesia insuficiente”, “diminuição da resposta terapêutica”, “gravidez durante uso de contraceptivo oral”, “inefetividade de medicamento”, “inefetividade inesperada de medicamento”, “inefetividade”, “ineficácia”, “interação medicamentosa inibitória”, “interação medicamentosa”, “medicamento inefetivo”, “resistência”, “taquifilaxia” e “tolerância” (figura 2).

⁵ No Notivisa, a “resposta terapêutica diminuída” foi traduzida como “diminuição da resposta terapêutica”.

Figura 2 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) que ilustra os filtros utilizados para o presente estudo

Gerenciamento de Notificações

Notificar

Assistência à Saúde

Notificações Pendentes

Acompanhar Notificação

Gerenciar Notificações

Exportações Específicas

Importar Notificação

Sair

[Manual](#)

[Versão](#)

[Dicionário de exportação](#)

[Alterar senha de acesso](#)

Filtros

Número da notificação:

Data inicial: 01 / 01 / 2016 **Data final:** 31 / 12 / 2017

Produto Motivo da Notificação:

Medicamento

Vacina e Imunoglobulina

Pesquisa Clínica

Artigo Médico-Hospitalar

Equipamento Médico-Hospitalar

Kit Reagente para Diagnóstico in vitro

Cosmético

Uso de sangue ou componente

Saneantes

Agrotóxico

CIAT - Intoxicação Humana

CIAT - Intoxicação Animal

CIAT - Informação Toxicológica

Tipo:

Queixa Técnica

Evento Adverso

Inefetividade Terapêutica

Erro de Medicação

Gravidade do evento adverso (medicamento):

Óbito

Ameaça a vida

Motivou ou prolongou a hospitalização

Anomalias congênicas

Incapacidade persistente ou significativa

Selecione o evento adverso (WHO-ART):

Código:	Nome:	Excluir:
1948006	ANESTESIA INSUFICIENTE	✗
0878001	DIMINUIÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA	✗
0663003	GRAVIDEZ DURANTE USO DE CONTRACEPTIVO ORAL	✗
1948002	INEFETIVIDADE DE MEDICAMENTO	✗
1949001	INEFETIVIDADE INESPERADA DE MEDICAMENTO	✗
1948004	INEFETIVIDADE	✗
1948003	INEFICÁCIA	✗
2357001	INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA INIBITÓRIA	✗
2356001	INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA	✗
1948001	MEDICAMENTO INEFETIVO	✗
1950001	RESISTÊNCIA	✗
0734003	TAQUIFILAXIA	✗
1457001	TOLERÂNCIA	✗

Na figura, os retângulos vermelhos destacam os campos preenchidos para parametrização. O retângulo azul apresenta os termos selecionados como EA (termos preferenciais, de acordo com a bibliografia consultada), para levantamento das notificações de inefetividade recebidas pelo Notivisa.

4.3 Procedimentos adotados pela Gerência de Farmacovigilância para avaliação das notificações de suspeita de inefetividade

Convém detalhar a forma como as notificações de inefetividade são tratadas pela GFARM. No primeiro dia útil subsequente ao recebimento das notificações, estas são distribuídas para os técnicos da área, inclusive para os estagiários (estes recebem casos considerados mais simples). Nesse momento, a classificação de gravidade dada pelo notificador é a adotada para a distribuição, isso é, se o notificador classificou o evento como grave, a notificação será distribuída como grave. Não há, portanto, inicialmente, uma análise

crítica em relação à informação do notificador. Essa análise é feita no momento da avaliação, pelo responsável por essa etapa.

Recebida a notificação de suspeita de inefetividade pelo avaliador, este inicialmente deve verificar a necessidade de complementação de dados para julgamento da notificação. Caso haja a necessidade de complementação, deve-se entrar em contato com o notificador, preferencialmente por e-mail, no qual se solicita a complementação das informações. A mensagem enviada ao notificador deve ser registrada no Notivisa, no histórico (para avaliações sumárias) ou na aba “Cadastro de informações sobre a realização de contato para acompanhamento e/ou complementação de dados” (no caso de avaliações pelo formulário de avaliação do Notivisa, opção atualmente indisponível para as notificações de inefetividade).

Salvo casos específicos, atualmente uma avaliação mais detalhada das notificações de suspeitas de inefetividade terapêutica se dá somente para as notificações classificadas como graves que preencham critérios que permitam suspeitar ser necessária uma investigação mais aprofundada do caso. Comumente, após se verificar alguns critérios – por exemplo, a existência de outras notificações de suspeitas de inefetividade com mesmo número de lote ou o registro de medidas sanitárias adotadas pela Anvisa para o lote notificado –, as notificações de suspeita de inefetividade são agrupadas. Insere-se um texto-padrão⁶ na avaliação dessas notificações.

Vale registrar que esse procedimento de análise sumária passou a ser adotado em meados de 2017. A regra até então era a avaliação das notificações de suspeita de inefetividade caso a caso, pelo “Formulário para Avaliação da Notificação” (ver anexo A), independentemente de sua gravidade. Conforme registrado anteriormente (ver figura 1), esse formulário não está atualmente disponível para as suspeitas de inefetividade terapêutica, mas ainda era acessível para notificações de suspeita de inefetividade no ano de 2017. Esse é um claro motivo para se optar por excluir o ano de 2018 desta dissertação, conforme abordado anteriormente. Teríamos as informações de gravidade em branco, situação que limita a qualidade dos dados para abordagem estatística (descritiva).

⁶ O texto-padrão é “casos de inefetividade envolvem diversas variáveis, que não necessariamente estão relacionadas ao medicamento, e por isso são de difícil comprovação. Entre as situações que podem acarretar a inefetividade de um produto citam-se a forma de armazenamento do medicamento, o consumo de produtos indutores do metabolismo de medicamentos (por exemplo, álcool ou cigarro), expectativas diferentes quanto à ação do medicamento ou mesmo variabilidades genéticas individuais (metabolismo, resistência e desenvolvimento de tolerância ao tratamento). Até a data da análise desta notificação (DD/MM/AAAA) foram encontradas outras XX notificações do lote XXXX (entre parênteses, inserir o número dessas notificações), enviadas por notificadores dos seguintes Estados (informar os Estados). A Anvisa continua a monitorar este medicamento e a avaliar a necessidade de adoção de medidas sanitárias.”

Caso as notificações de suspeita de inefetividade recebidas em 2018 fossem abordadas nesta dissertação, portanto, não teríamos, por exemplo, os dados de gravidade, de acordo com o parecer técnico do responsável pela notificação, nas avaliações (esses dados estariam em branco). Atualmente – tanto por limitações do Notivisa (indisponibilidade do “Formulário para Avaliação da Notificação”), como pela adoção de uma análise simplificada das notificações (análise sumária) –, a regra é a análise das notificações de inefetividade se dar pelo campo “Histórico da Notificação” (ver anexo B), em que não é possível se registrar a gravidade, segundo parecer do notificador.

Dessa forma, conforme Procedimento Operacional Padrão para “Avaliação da Causalidade das Notificação de Suspeita de Perda da Eficácia” da GFARM, as notificações de suspeita de inefetividade – consideradas não- Graves ou Graves, independente de necessitarem de uma investigação mais detalhada ou não e nas notificações que não possuem informações suficientes para conclusão da causalidade – são atualmente agrupadas. São avaliadas, portanto, pelo campo “Histórico da Notificação”⁷.

Ainda de acordo com o Procedimento Operacional Padrão para “Avaliação da Causalidade das Notificação de Suspeita de Perda da Eficácia”, após consideração das informações da bula e condições clínicas do paciente, as suspeitas de inefetividade são classificadas como graves quando envolverem:

- a) medicamentos utilizados para tratamento de doenças graves ou que ameaçam a vida do paciente;
- b) vacinas;
- c) contraceptivos;
- d) outros medicamentos com perda da eficácia, com evidência de desvio da qualidade ou falsificação;
- e) medicamentos injetáveis;
- f) Medicamentos das seguintes classes:
 - Agente paralisante neuromuscular;
 - Aminas vasoativas;
 - Anestésicos;

⁷ Embora a avaliação pela aba “Histórico da Notificação” gere limitações para a análise de informações estatísticas das notificações, no caso das suspeitas de inefetividade, a avaliação por esse campo sempre se mostrou muito útil, especialmente quando havia vários relatos semelhantes – normalmente enviados pelo mesmo notificador, em um curto espaço de tempo. A análise de notificações de forma simultânea só é possível, no Notivisa, pelo histórico da notificação. Pelo formulário de avaliação completo (“Formulário para Avaliação da Notificação”), cada caso tem que ser avaliado individualmente, situação que pode significar dispêndio de tempo de forma supérflua.

- Antiarrítmicos;
- Antibióticos injetáveis (preferencialmente com teste de sensibilidade realizado);
- Anticoagulantes;
- Anticonvulsivantes;
- Antineoplásicos;
- Coagulantes;
- Digitálicos injetáveis;
- Hipotensores;
- Hormônios;
- Imunossupressores;
- Insulina;
- Medicamentos usados na sepse;
- Quimioterápicos;
- Surfactantes;
- Trombolíticos.

Após a análise das notificações de inefetividade, caso se faça necessário, medidas regulatórias podem ser adotadas, desde a publicação de alertas ou até mesmo se compartilhar responsabilidades com outras gerências da Anvisa, como a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – GGFIS (no caso de se entender ser necessária a coleta de amostras do lote ou sua interdição, por exemplo) ou a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMED (por exemplo, se houver a necessidade de suspensão do registro, por descumprimento de uma medida sanitária determinada pela GFARM).

Destaque-se ainda que somente as notificações com a situação ativa – “enviada”, “em análise”, “concluída pelo SNVS”, “em investigação” e “em agrupamento” – serão analisadas no trabalho. Dessa forma, as notificações com *status* inativo – denominadas “retificada”, “em retificação” e “excluída” – não foram consideradas para a análise do perfil das notificações de inefetividade recebidas pelo Notivisa nos anos de 2016 e 2017.

Cabe também destacar que no final de outubro de 2018 a Anvisa assinou um contrato com o *Uppsala Monitoring Centre* – centro colaborador da OMS para o monitoramento de medicamentos – com o objetivo de substituir o Notivisa por um de um novo sistema de notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas, sistema este denominado VigiMed. Esse novo sistema passou a ser utilizado

parcialmente – fase de testes, em que somente cidadãos e profissionais de saúde liberais o utilizaram – em dezembro de 2018. Esse fato também dificultaria a abordagem nesta dissertação das notificações recebidas pelo Notivisa em 2018, já que houve uma mudança do sistema utilizado para a coleta de notificações.

O meio utilizado para levantamento das informações de interesse no Notivisa foi MicroStrategy[®]. Esse sistema se trata de uma ferramenta de consulta (mineração de dados) que permite que grandes quantidades de dados sejam analisadas simultaneamente. Dessa forma, é por meio do MicroStrategy[®] que foram buscadas as informações de interesse no banco de dados do Notivisa. Cabe registrar que os dados de interesse foram coletados no MicroStrategy[®], no dia **29 de março de 2019**.

Os termos preferenciais e os parâmetros de levantamento das notificações de suspeita de inefetividade – entre eles, número da notificação, data da notificação, evento adverso, gravidade, nome do princípio ativo, lote, avaliação causal – foram inseridos no MicroStrategy[®], de tal forma que as notificações de inefetividade recebidas nos anos de 2016 e 2017 foram identificadas.

Os dados apresentados pelo MicroStrategy[®] – um total de 489 notificações – foram então exportados para planilhas do programa Microsoft Office Excel[®]. Nesse *software* – por meio da inserção de filtros e pela construção de gráficos, quadros e tabelas – foram feitas análises das informações de interesse nas notificações de suspeita de inefetividade. Como o Notivisa recebe notificações de todo o território brasileiro, o estudo avaliou os dados no âmbito nacional. Esses dados foram estratificados basicamente de acordo com as seguintes variáveis de interesse: princípio ativo do medicamento, lotes citados nas notificações, categorias de causalidade utilizadas na avaliação das notificações, eventos adversos utilizados pelos usuários do Notivisa para notificar as suspeitas de inefetividade, Unidade da Federação citada na notificação e perfil da instituição notificadora.

4.4 Análise do princípio ativo do medicamento

Os medicamentos foram categorizados pelo seu princípio ativo e grupo terapêutico, de acordo com o código *Anatomical Therapeutic Chemical* – ATC. Saliente-se que nessa análise não será apresentado o nome do medicamento (nome comercial do medicamento).

4.5 Análise dos lotes citados nas notificações de suspeita de inefetividade

Foi feita uma análise dos lotes citados para os medicamentos classificados como suspeitos de causarem inefetividade. A abordagem incluiu uma verificação da frequência de citação dos lotes e falhas na informação do lote por parte do notificador.

Também foi verificado se houve a adoção de alguma medida sanitária por parte da Anvisa em relação aos lotes citados nas notificações de suspeita de inefetividade tratadas nesta dissertação. Essa pesquisa foi realizada por meio dos sítios <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao> e [http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/,](http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/) nos dias 21 e 22 de maio de 2019.

4.6 Análise das categorias de causalidade utilizadas na avaliação das notificações

As categorias de causalidade do Notivisa baseiam-se essencialmente na classificação de causalidade da OMS, que são a causalidade “*definida*”, “*provável*”, “*possível*”, “*improvável*”, “*condicional / não classificada*” e “*não acessível / não classificável*”. As descrições de cada uma dessas classificações de causalidade está disponível no Anexo C desta dissertação.

Além das categorias utilizadas pela OMS, devido a questões inerentes à complexidade das atividades de vigilância sanitária – o Notivisa é utilizado para o recebimento de notificações não somente de medicamentos, mas de diferentes produtos sujeitos à vigilância sanitária, como artigos e equipamentos médico-hospitalares, cosméticos, saneantes, entre outros –, o Notivisa também apresenta como alternativas para categorias de causalidade as opções “*não relacionado*”, “*em investigação*” e “*indefinido*”. Essas três categorias são assim definidas:

- “***Não relacionado***”: um relato que sugere uma reação adversa, mas esta não apresenta conexão com o medicamento. Essa situação ocorre, por exemplo, quando há uma inconsistência na relação temporal entre o uso do medicamento e a reação ou quando a doença de base é a explicação lógica para a reação.
- “***Em investigação***”: um relato que sugere uma reação adversa no qual os dados necessários para se esclarecer o caso estão sob averiguação. Esses dados podem ser buscados em outras áreas da Anvisa ou mesmo em fontes externas (o próprio notificador, por exemplo).
- “***Indefinido***”: casos em que não é possível se classificar o evento em nenhuma das categorias supracitadas. Essa situação pode ocorrer quando uma notificação cuja

responsabilidade é de outra área da Anvisa – uma notificação de pesquisa clínica, por exemplo – é encaminhada erroneamente para a GFARM.

Das categorias de causalidade definidas pela OMS, somente nas classificações “definida”, “provável”, “possível”, “condicional/não classificada” é admissível se supor que há uma relação causal entre o uso do medicamento e o EA. A categoria “em investigação” também aponta para uma causalidade associável ao medicamento.

O próximo quadro tem por objetivo resumir as diferenças básicas entre as categorias de causalidade utilizadas pela OMS que apontam uma relação causal entre o medicamento e o EA notificado.

Quadro 2 – Resumo das informações das causalidades associáveis ao medicamento, de acordo com as categorias de causalidade da OMS

Causalidade	Relação temporal entre uso do medicamento e ocorrência do evento adverso	Doença de base é uma explicação plausível para o evento adverso	Informações sobre a retirada do medicamento suspeito	Informações sobre a reintrodução do medicamento suspeito
Definida	Plausível	Não é uma explicação	Plausível	Satisfatória
Provável	Razoável	Explicação improvável	Razoável	Não é necessária
Possível	Razoável	Explicação alternativa	Ausente ou desconhecida	---
Condicional/ Não classificável	Informação desconhecida ou que está sob observação	Informação desconhecida ou que está sob observação	Informação desconhecida ou que está sob observação	Informação desconhecida ou que está sob observação

4.7 Identificação dos termos de eventos adversos mais utilizados pelos usuários do Notivisa para notificar as suspeitas de inefetividade

Foi realizado um levantamento dos termos mais utilizados pelos usuários do Notivisa no momento de realizar uma notificação de suspeita de inefetividade.

Entre os termos preferenciais preconizados pela literatura que podem ser relacionados a uma notificação de suspeita de inefetividade e disponíveis no Notivisa foram identificados: “anestesia insuficiente”, “diminuição da resposta terapêutica”, “gravidez durante uso de contraceptivo oral”, “inefetividade de medicamento”, “inefetividade inesperada de medicamento”, “inefetividade”, “ineficácia”, “interação medicamentosa inibitória”, “interação medicamentosa”, “medicamento inefetivo”, “resistência”, “taquifilaxia” e “tolerância”.

4.8 A origem da notificação (unidades da federação)

Ainda foi realizado um levantamento das Unidades da Federação que enviam notificações de suspeita de inefetividade para a Anvisa, por meio do Notivisa.

4.9 Perfil da Instituição notificadora

Há diversas instituições cadastradas no Notivisa. Entre elas citam-se as vigilâncias sanitárias (federal, estadual e municipal), hospitais e universidades. Por meio do levantamento dos dados no MicroStrategy® e da tabela gerada no Microsoft Office Excel®, identificou-se as categorias em que estão classificadas as instituições que mais utilizam o Notivisa para notificar suspeitas de inefetividade.

4.10 Medidas de desproporcionalidade

As duas medidas de desproporcionalidade calculadas neste trabalho foram o número esperado (e) e *reporting odds ratio* ou razão de chances (ROR). Basicamente, o número e indica o valor esperado de relatos do par medicamento evento adverso quando não há associação entre o medicamento e o evento adverso. Já o ROR deve ter um valor menor ou próximo de um quando não há associação entre o evento adverso analisado (inefetividade) e o medicamento classificado como suspeito.

Para se encontrar o valor dos coeficientes necessários para o cálculo do número e e do ROR foi utilizado o *software* MicroStrategy®. Foi inserida uma regra de negócio no *software* de tal forma que se excluísse (ou incluísse, a depender do dado de interesse) das planilhas geradas as notificações em que apareciam os termos preferencias disponíveis no Notivisa para localização de suspeitas de inefetividade (“anestesia insuficiente”, “diminuição

da resposta terapêutica”, “gravidez durante uso de contraceptivo oral”, “inefetividade de medicamento”, “inefetividade inesperada de medicamento”, “inefetividade”, “ineficácia”, “interação medicamentosa inibitória”, “interação medicamentosa”, “medicamento inefetivo”, “resistência”, “taquifilaxia” e “tolerância”).

Dessa forma, ao considerarmos o par medicamento/evento adverso (inefetividade), é possível construir, a partir de uma base de dados (no caso, o Notivisa), a seguinte tabela de contingência 2x2:

	Evento adverso de interesse (inefetividade)	Todos os outros eventos adversos	Total
Medicamento de interesse	a	b	$a + b$
Outros medicamentos	c	d	$c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

No caso do objeto de estudo desta dissertação, esses coeficientes representam:

a – número de casos em que é citado o evento adverso inefetividade para o medicamento de interesse;

b – número de eventos adversos notificados para o medicamento de interesse que envolvem qualquer evento adverso diferente de inefetividade;

c – número de casos em que é citada inefetividade para os demais medicamentos presentes na base de dados;

d – o número de eventos adversos diferentes de inefetividade associados aos demais medicamentos.

Os dados obtidos foram transferidos para o Microsoft Office Excel®. As informações foram então trabalhadas, conforme a necessidade.

Detalhes sobre os cálculos do número esperado (e) e do *reporting odds ratio* (*ROR*) estão disponíveis no Apêndice C.

4.11 Aspectos Éticos

A pesquisa, com o objetivo de cumprir os aspectos éticos da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – UFC e aprovado sob o número 3.009.540 (Parecer

Consubstanciado do CEP – Anexo D). A coleta de dados com o propósito de elaborar a dissertação foi feita somente após a aprovação do trabalho pelo referido comitê de ética. A aprovação da pesquisa ocorreu no dia 8 de novembro de 2018.

A fim de atender as exigências do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – UFC, foi solicitada a “Autorização Institucional à Realização de Projeto de Pesquisa”, autorização concedida pelo gerente da GFARM, e a “Solicitação de Informações para fins de Trabalhos Acadêmicos e de Pesquisa”, concedida pelo Coordenação de Segurança Institucional e também pelo gerente da GFARM.

Solicitou-se a isenção do Termo de Comprometimento Livre e Esclarecido – TCLE, em virtude de não haver contato direto com pacientes ou sujeitos de pesquisa. Não se vislumbrou, portanto, a existência de riscos a participantes de pesquisas ou prejuízos ao bem-estar destes.

As informações coletadas foram obtidas a partir de dados secundários. As variáveis foram processadas e analisadas de forma a se manter a privacidade e confidencialidade dos dados do paciente, do notificador e dos fabricantes dos medicamentos. Não houve nenhum tipo de remuneração para os profissionais que encaminharam notificações para o Notivisa. Também não houve nenhum tipo de contato com esses profissionais.

Cabe ressaltar que manter a confidencialidade das notificações é algo obrigatório para os técnicos da GFARM. De acordo com o artigo 17, inciso XIV, da Portaria de Consolidação nº 4/Ministério da Saúde, de 28 de setembro de 2017, “*competete à Anvisa, em articulação com a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, (...) assegurar a confidencialidade da identidade dos notificantes e pacientes/usuários*”.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise das notificações de inefetividade, de acordo com a Unidade da Federação do notificador e de acordo com o local de ocorrência do evento adverso

Ao considerarmos, com base em informações da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (data de referência: 1º de julho de 2018), que a população total do país é de 208.494.900 de habitantes e com base no total de notificações de suspeita de inefetividade recebidas em 2016 e 2017, de acordo com o MicroStrategy® (489 notificações), observa-se que temos no Brasil um total de 2,35 notificações de suspeita de inefetividade por milhão de habitantes, em dois anos. Tem-se então aproximadamente 1,18 notificações por milhão de habitantes, por ano, no período analisado.

Também segundo o levantamento de dados do Notivisa, a partir da metodologia apresentada, observa-se que, em valores absolutos, o maior número de notificações de inefetividade recebidos pelo Notivisa foi encaminhado por notificadores residentes na Unidade da Federação – UF São Paulo (130), Distrito Federal (58), Goiás (58), Paraná (52) Ceará (34) e Rio de Janeiro (34), conforme é exposto no gráfico 1-A.

Aproximadamente 41% das notificações de suspeita de inefetividade encaminhadas para o Notivisa foram enviadas por notificadores da Região Sudeste (200 notificações, 40,9% do total), a região mais rica do país. Dessa região, o Estado que destoa, em números de notificações, é o Espírito Santo, que encaminhou somente seis relatos de suspeita de inefetividade.

Note além disso, ao se analisar o percentual de notificações por UF em relação à região do país em que a UF está inserida, que mais da metade das notificações da Região Sudeste foi encaminhada por São Paulo (65,0%). Na Região Sul, o Paraná (58,4%) se destaca nesse quesito. Na Região Nordeste, o Ceará (47,9%). Por sua vez, na Região Centro-Oeste, Distrito Federal e Goiás respondem por quase a totalidade de relatos de suspeita de inefetividade da Região. Cada uma dessas duas UFs enviou 47,5% dos casos de notificações de suspeita de inefetividade com origem na Região Centro-Oeste. Na Região Norte, Amazonas e Rondônia enviaram praticamente a totalidade dos casos (seis notificações, 85,7%).

Por meio da análise dos dados, percebe-se ainda que o Centro-Oeste (122 notificações, 24,95%) e a Região Sul (89 notificações, 18,20%) são as regiões que seguem, em números de relatos, em relação à UF do notificador, à Região Sudeste. A região do país

com menor volume de notificação, por UF do notificador, é justamente a Região Norte (sete notificações, 1,43% do total). Dessa região, somente os Estados do Amazonas (3), Rondônia (3) e Pará (1) encaminharam notificações para a Anvisa por meio do Notivisa. O gráfico 1-A resume as informações apresentadas.

Com relação ao local de ocorrência do evento adverso, se verifica, por meio do gráfico 1-B, que São Paulo, Minas Gerais, Paraná, Ceará e Rio de Janeiro registraram 164, 67, 56, 35 e 35 notificações do evento adverso inefetividade no Notivisa, respectivamente. Observa-se também que mais da metade das notificações (272 notificações, 55,6% do total) recebidas pelo Notivisa são de casos de suspeita de inefetividade ocorridos na Região Sudeste.

Ainda conforme o gráfico 1-B, percebe-se que a Região Sul (101 notificações, 20,7% do total) e a Região Nordeste (75 notificações, 15,3% do volume notificado) são as que seguem, em relação ao local de ocorrência das suspeitas de inefetividade, a Região Sudeste. Da mesma forma que acontece quanto à UF do notificador, a região do país com menor volume de notificação por local de ocorrência do evento é a Região Norte (dez notificações, 2% do total). Dessa região, somente Amazonas (6), Rondônia (3) e Pará (1) são origem de suspeitas de inefetividade enviadas para o Notivisa, nos anos tratados neste trabalho.

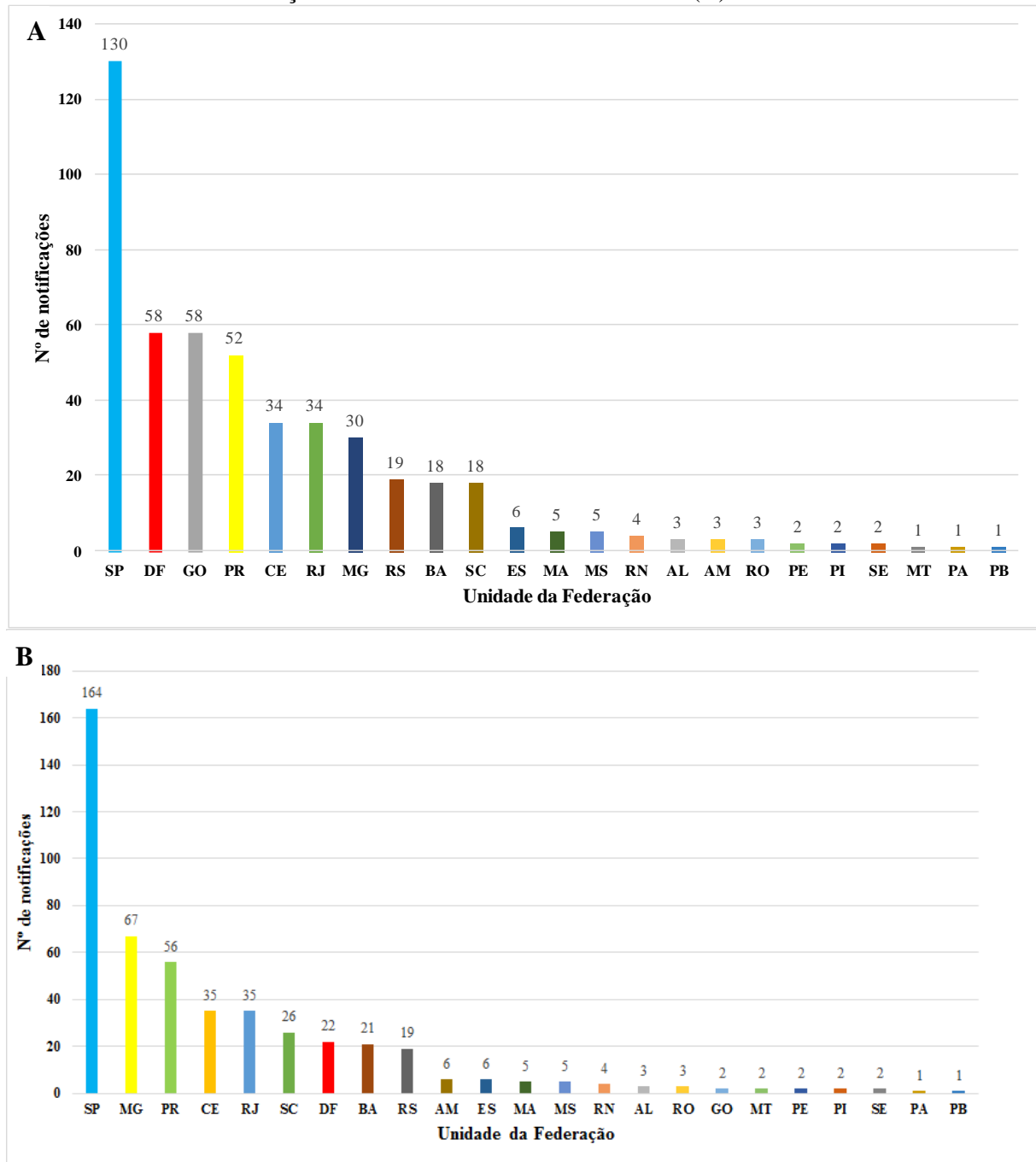
Destaque-se ainda, no gráfico 1-B, que, ao se analisar o percentual de notificações (por origem da reação inefetividade) em relação à região do país em que a UF está inserida, mais da metade das origens de suspeita de inefetividade da Região Sudeste e Sul se refere a casos ocorridos em São Paulo (60,3%) e Paraná (55,5%), respectivamente. O Distrito Federal também se sobressai nesse quesito. Aproximadamente 71% dos casos de suspeita de inefetividade ocorridos na Região Centro-Oeste e registrados no Notivisa tem como procedência essa UF. No Nordeste, o Ceará foi o Estado com maior número de ocorrências de eventos adversos da região (41,7% do total recebido).

Dentro dos critérios estabelecidos, não foram localizadas no Notivisa notificações de suspeitas de inefetividade do Estados do Acre, Amapá, Roraima e Tocantins, todas essas UFs localizadas na Região Norte.

De acordo com Aguiar e colaboradores (2015), estudos indicam que muitos profissionais de saúde deixam de notificar por insegurança, por não saber se o medicamento é o responsável pelo evento observado. Eles tendem a notificar apenas os casos em que observam uma relação causal. Além disso, esses autores afirmam que muitas vezes esses profissionais desconhecem o que notificar e creem que todos os eventos adversos já foram identificados durante a pesquisa clínica. Isso reforça a necessidade de se sensibilizar os

profissionais quanto a importância da notificação, não somente nas regiões com baixo índice de notificações, mas em todas as regiões do país, algo que deve ser feito em parceria com a vigilância sanitária estadual ou municipal.

Gráfico 1 – Notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo software Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com a Unidade da Federação do notificador (A) e de acordo com a Unidade da Federação da ocorrência do evento adverso (B)



Ao se calcular a razão de notificações, de acordo com a UF do notificador, pelo número de habitantes da UF, percebe-se, contudo, que a situação se altera, conforme é

possível verificar por meio do quadro 3. O maior número de notificações por milhão de habitantes é da Região Centro-Oeste (7,58 notificações por milhão de habitantes), e não da Região Sudeste (2,28 notificações por milhão de habitantes). O Distrito Federal é a UF com maior número de notificações: 19,5 notificações por milhão de habitantes, mais que o dobro de Goiás, a segunda UF com maior número de notificações por milhão de habitantes. Ao se comparar ainda o número de notificações do Distrito Federal com o de São Paulo, observa-se que, por milhão de habitantes, o número de notificações dessa UF é quase sete vezes superior ao de São Paulo.

Também à frente da Região Sudeste está a Região Sul (2,99 notificações por milhão de habitantes). Dessa região, Paraná é o Estado com maior número de notificações (4,58 notificações por milhão de habitantes) – conforme o quadro 3, o Paraná é ainda a terceira UF com maior número de notificações pelo total de sua população –, seguido por Santa Catarina (2,54 notificações por milhão de habitantes).

Com relação à Região Sudeste, São Paulo é de fato a UF com maior volume de notificadores de relatos de suspeita de inefetividade por milhão de habitantes (2,85 notificações por milhão de habitantes), seguido pelo Rio de Janeiro (1,98 notificações por milhão de habitantes) e Minas Gerais (1,43 notificações por milhão de habitantes).

Também merece destaque o Estado do Ceará, o quarto ente federado do país com maior número notificadores de suspeita de inefetividade por milhão de habitantes (3,75 notificações por milhão de habitantes). No Nordeste, a segunda UF que mais notificou foi a Bahia: 1,22 notificações por milhão de habitantes. Esse valor é aproximadamente três vezes menor que o valor de notificações por milhão de habitantes encontrado para o Ceará.

Embora a Região Norte seja a que menos relatos de suspeita de inefetividade enviou para o Notivisa, Rondônia apresentou 1,71 notificações por milhão de habitantes, valor acima da média nacional – que é de 1,18 notificações por milhão de habitantes – e superior inclusive ao que foi enviado pelo Rio Grande do Sul (1,68 notificações por milhão de habitantes).

Nessa análise da UF de origem dos notificadores, observa-se que, das nove UFs com coeficiente de notificação por milhão de habitantes inferior a um, seis se localizam na Região Nordeste. Destaque-se ainda que quatro Estados da Região Norte – Acre, Amapá, Roraima e Tocantins – não enviaram notificações para o Notivisa. Isso aponta para a necessidade de sensibilização dos notificadores das Regiões Norte e Nordeste sobre a importância de se relatar para Anvisa os eventos adversos ocorridos em seus Estados, reforça-se novamente.

O quadro 3 apresenta o coeficiente de notificações de inefetividade da UF, por milhão de habitantes, quanto à origem das notificações.

Quadro 3 – Cálculo do coeficiente de notificações de inefetividade quanto à origem das notificações de suspeitas de inefetividade encaminhadas para o *software* Notivisa, de acordo com a Unidade da Federação do notificador, nos anos de 2016 e 2017

UF do notificador	Total de notificações	Total de habitantes	Coeficiente de notificações da UF (por milhão de habitantes), por notificador*
DF	58	2.974.703	19,50
GO	58	6.921.161	8,38
PR	52	11.348.937	4,58
CE	34	9.075.649	3,75
SP	130	45.538.936	2,85
SC	18	7.075.494	2,54
RJ	34	17.159.960	1,98
MS	5	2.748.023	1,82
RO	3	1.757.589	1,71
RS	19	11.329.605	1,68
ES	6	3.972.388	1,51
MG	30	21.040.662	1,43
BA	18	14.812.617	1,22
RN	4	3.479.010	1,15
AL	3	3.322.820	0,90
SE	2	2.278.308	0,88
AM	3	4.080.611	0,74
MA	5	7.035.055	0,71
PI	2	3.264.531	0,61
MT	1	3.441.998	0,29
PB	1	3.996.496	0,25
PE	2	9.496.294	0,21
PA	1	8.513.497	0,12

Fonte: Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2018 (estimativa populacional com data de referência em 1º de julho de 2018).

* Dados organizados em ordem decrescente, de acordo com o valor do coeficiente calculado.

Por sua vez, o quadro 4 apresenta a razão do número de notificações pelo número de habitantes da UF, conforme o local informado como onde ocorreu o evento adverso “inefetividade”. Observa-se que novamente o Distrito Federal é a UF que apresenta o maior coeficiente (7,40 notificações por milhão de habitantes). Essa UF é seguida pelo Paraná (4,93 notificações por milhão de habitantes) e pelo Ceará (3,86 notificações por milhão de

habitantes). São Paulo – que apresenta o maior número absoluto de relatos (164) – é o quinto quando se compara o número de relatos em relação ao total de habitantes da UF (3,60 notificações por milhão de habitantes).

Quadro 4 – Cálculo do coeficiente de ocorrência da suspeita de inefetividade encaminhadas para o *software* Notivisa de acordo com a Unidade da Federação onde ocorreu o evento adverso, nos anos de 2016 e 2017

UF de ocorrência do EA INEF	Total de notificações	Total de habitantes	Coeficiente de notificações da UF (por milhão de habitantes), por origem do EA*
DF	22	2.974.703	7,40
PR	56	11.348.937	4,93
CE	35	9.075.649	3,86
SC	26	7.075.494	3,67
SP	164	45.538.936	3,60
MG	67	21.040.662	3,18
RJ	35	17.159.960	2,04
MS	5	2.748.023	1,82
RO	3	1.757.589	1,71
RS	19	11.329.605	1,68
ES	6	3.972.388	1,51
AM	6	4.080.611	1,47
BA	21	14.812.617	1,42
RN	4	3.479.010	1,15
AL	3	3.322.820	0,90
SE	2	2.278.308	0,88
MA	5	7.035.055	0,71
PI	2	3.264.531	0,61
MT	2	3.441.998	0,58
GO	2	6.921.161	0,29
PB	1	3.996.496	0,25
PE	2	9.496.294	0,21
PA	1	8.513.497	0,12

Fonte: Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2018 (estimativa populacional com data de referência em 1º de julho de 2018).

* Dados organizados em ordem decrescente, de acordo com o valor do coeficiente calculado.

Convém ressaltar que nem sempre o notificador relata suspeitas de inefetividade que ocorreram na UF em que ele reside. Caso isso fosse verdade, as informações disponíveis no gráfico 1-A seriam idênticas às registradas no gráfico 1-B, o que não ocorre. Por meio do gráfico 1-A, por exemplo, nota-se que há 130 notificações de inefetividade cujo notificador reside no Estado de São Paulo. Não obstante essa situação, há no Notivisa, nos anos de 2016 e 2017, 164 notificações de suspeita de inefetividade em que esse evento adverso ocorreu no Estado de São Paulo (gráfico 1-B). Essa situação se dá por notificadores de fora do Estado de São Paulo relatarem suspeitas de inefetividade ocorridas nesse Estado.

Observe que, no caso de UFs com menor número de notificações, o número de relatos dos gráficos 1-A e 1-B tendem a ser idênticos, com exceção de alguns Estados, como Amazonas e Mato Grosso. Isso não implica dizer, contudo, que esses relatos foram feitos pelos notificadores residentes na UF em que ocorreu a suspeita de inefetividade (um notificador que mora na UF “x” pode notificar eventos adversos ocorridos na UF “y”, reforça-se novamente).

O quadro 5 compara justamente a UF do notificador com a UF de ocorrência do evento adverso “inefetividade”, situação que ajuda a ilustrar o que se afirmou nos parágrafos anteriores. Nota-se que a maior discrepância entre a UF de origem dos notificadores e o local de ocorrência do evento adverso se dá justamente no Estado de Goiás. Somente duas notificações (3,4% do total) de Goiás se referem a relatos ocorridos nesse Estado. Convém lembrar que Goiás é sede de diversas indústrias farmacêuticas – estas recebem relatos de todo o país –, circunstância que pode ajudar a justificar essa situação. Os notificadores de Goiás relatam basicamente eventos adversos ocorridos em outros locais do país. Nesse quesito de divergência entre a UF do notificador e a UF de ocorrência da suspeita de inefetividade também se sobressai o Distrito Federal, com número de notificações por UF do notificador quase três vezes maior que o de notificações por local de ocorrência da suspeita de inefetividade.

Em situação oposta, está o Estado de Minas Gerais. Trata-se da UF com maior número de notificações por local de ocorrência do Evento Adverso “inefetividade”, seguido por Amazonas e Mato Grosso (esses dois últimos, contudo, com um volume de notificações muito baixo), conforme é possível se observar pela quinta coluna do quadro 5.

Sete Estados do Nordeste (Alagoas, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Sergipe e Rio Grande do Norte) e dois Estados da Região Norte (Pará e Rondônia) apresentam número de notificações de inefetividade (por local de ocorrência do EA) iguais ao

número de notificações de inefetividade por UF do notificador, assim como Espírito Santo e Mato Grosso do Sul.

Quadro 5 – Comparação entre o número de notificações por Unidade da Federação do notificador com o número de notificações, por local de ocorrência do evento adverso inefetividade

UF	Total de notificações por UF do notificador	Total de notificações por local de ocorrência do EA	Razão a/b*	Razão b/a*
SP	130	164	0,79	1,26
GO	58	2	29,00	0,03
DF	58	22	2,64	0,38
PR	52	56	0,93	1,08
RJ	34	35	0,97	1,03
CE	34	35	0,97	1,03
MG	30	67	0,45	2,23
RS	19	19	1,00	1,00
SC	18	26	0,69	1,44
BA	18	21	0,86	1,17
ES	6	6	1,00	1,00
MS	5	5	1,00	1,00
MA	5	5	1,00	1,00
RN	4	4	1,00	1,00
RO	3	3	1,00	1,00
AM	3	6	0,50	2,00
AL	3	3	1,00	1,00
SE	2	2	1,00	1,00
PI	2	2	1,00	1,00
PE	2	2	1,00	1,00
PB	1	1	1,00	1,00
PA	1	1	1,00	1,00
MT	1	2	0,50	2,00

* O coeficiente “a” é a razão do total de notificações por UF do notificador pelo total de notificações por local de ocorrência do EA. Já o coeficiente “b” é a razão do total de notificações por local de ocorrência do EA pelo total de notificações por UF do notificador.

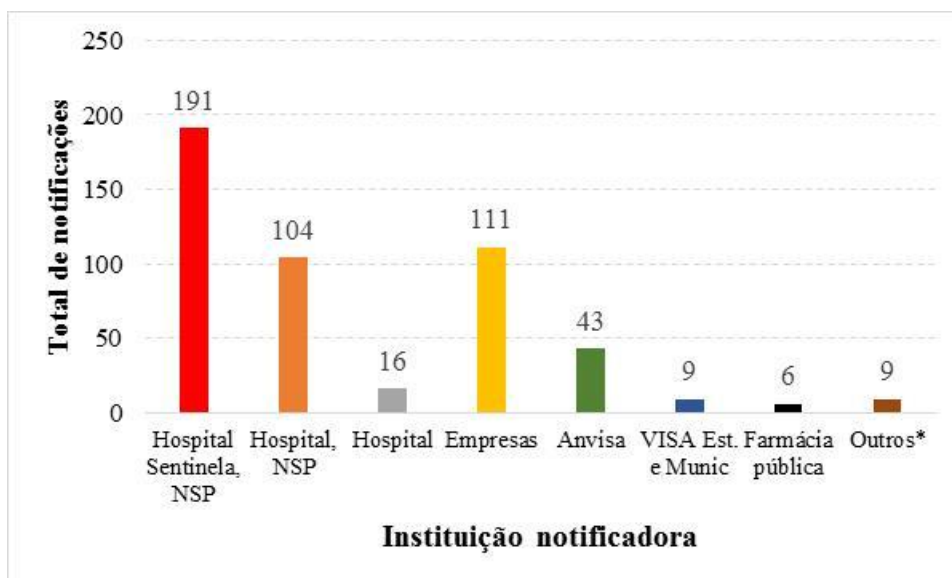
5.2 Perfil das instituições notificadoras

Por meio do Notivisa é possível verificar o perfil da instituição responsável pelo envio das notificações de suspeita de inefetividade para a Anvisa⁸. Nota-se, por meio do

⁸ Não é possível, contudo, se saber qual a categoria do profissional de saúde – enfermeiro, farmacêutico, médico, etc. – que realizou a notificação. Não há esse filtro no Notivisa. Trata-se de uma limitação do sistema.

gráfico 2, que 311 notificações de suspeita de inefetividade, ou seja, 63,6% do total de notificações desse tipo, foram encaminhadas por hospitais. Nesse grupo, destacam-se os hospitais sentinelas⁹, que encaminharam 191 notificações para o Notivisa (39,1% do total de casos e 61,4% das notificações encaminhadas pelos hospitais).

Gráfico 2 – Notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo *software* Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com o cadastro da instituição notificadora junto à Anvisa



Legenda: NSP – Núcleo de Segurança do Paciente¹⁰; VISA Est. e Munic. – Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

* A denominação “outros” se refere às notificações encaminhadas por instituições cadastradas como prefeitura (3), NSP sem qualificação do hospital (4), secretaria municipal de saúde (1) e universidade (1).

Atualmente há 252 hospitais sentinelas (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019). A Região Sudeste é a que mais possui hospitais sentinelas (124 hospitais; 49,2% do total) e é seguida pela Região Nordeste (52; 20,6%), Sul (48; 19,0%), Norte (16; 6,3%) e Centro-Oeste (12; 4,8%). Ao compararmos o número de hospitais sentinelas com os da UF dos notificadores – lembramos que a ordem das Regiões com mais notificações é: Sudeste (200), Centro-Oeste (122), Sul (89) Nordeste (71) e Norte (7), conforme gráfico 1-A –, nota-se que a relação entre a UF dos notificadores e a distribuição dos hospitais sentinelas se mantém apenas para a Região Sudeste (primeiro, em ambos) e para a Região Sul (terceiro lugar, em ambos). Para as demais regiões, não. A Região Centro-Oeste, por exemplo, é a que

⁹ Os hospitais sentinela são uma estratégia iniciada pela Anvisa, em 2001, com o objetivo de observar ativamente o desempenho e a segurança de produtos de saúde regulamentados pela Anvisa.

¹⁰ De acordo com a Resolução RDC 36, de 25 de junho de 2013, o núcleo de segurança do paciente é uma “instância do serviço de saúde criada para promover e apoiar a implementação de ações voltadas à segurança do paciente”.

possui menor número de hospitais sentinelas. Mesmo assim é a segunda do país em números de notificações. Dessa forma, não é possível se estabelecer uma relação entre origem das notificações e número de hospitais sentinelas de uma determinada região do país.

Ainda no gráfico 2, nota-se que as empresas também encaminharam um volume considerável de notificações (111 notificações, 22,7% do total), certamente por força de uma determinação legal, dada pela Resolução 4, de 10 de fevereiro de 2009¹¹.

Há também um número razoável de notificações de suspeita de inefetividade registradas no Notivisa pela própria Anvisa (43 notificações, 8,8% do total). Esses casos se referem aos relatos encaminhados pelos cidadãos, por meio dos espaços de acesso à Anvisa (serviço de atendimento, ouvidoria e e-mail, basicamente). Após a comunicação do relato, os técnicos da GFARM registram a notificação do cidadão no Notivisa.

5.3 Análise das notificações de inefetividade, de acordo com a gravidade do evento adverso registrada pelo notificador

Por sua vez, com relação à gravidade dos relatos, os notificadores em regra entendem que suas suspeitas de inefetividade dos medicamentos se referem a quadros graves, conforme evidenciam o gráfico 3 e quadro 6, registrados a seguir.

Cabe lembrar que ao notificador é permitido escolher mais de uma opção de gravidade em sua notificação. Por esse motivo, o número de gravidades total dos notificadores (535) é superior ao número de notificações recebido no período (489 notificações). Essa situação pode ser verificada no gráfico 3, em que os percentuais foram calculados com base no total de gravidades selecionado pelo notificador (535).

Para ilustrar o que é afirmado, note que na figura 3 é possível verificar que o notificador optou por selecionar três critérios de gravidade (termos destacados em vermelho) – ameaça a vida, efeito clinicamente importante e incapacidade persistente ou significativa – para uma mesma notificação. Destaque-se que isso não se trata de um erro, mas apenas de uma possibilidade facultada ao notificador, quando registra uma notificação no Notivisa.

¹¹ O inciso I e II do artigo 5º da Resolução RDC4/2009 determina que os detentores de registro de medicamentos deverão notificar ao sistema nacional de vigilância sanitária, o mais breve possível, todo evento adverso grave ocorrido em território nacional.

Figura 3 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) com um exemplo de notificação em que o notificador escolheu mais de uma das possibilidades de gravidade para classificar o mesmo evento adverso (inefetividade do medicamento)

DADOS DA NOTIFICAÇÃO	
Data de inclusão do evento adverso no NOTIVISA:	13/07/2015
Número Notivisa atual:	201510001258
Data em que a notificação foi recebida:	25/05/2015
Nome do Notificador:	
E-mail do Notificador:	
Telefone do Notificador:	
Categoria do Notificador:	
Seqüência da notificação:	Primeira notificação
Descrição do evento:	PACIENTE USOU MARCA [REDACTED] ALEGA QUE NAO TEVE O RESULTADO ESPERADO, AFIRMA QUE EI USANDO NADA
DADOS DO EVENTO ADVERSO	
Evento	
Evento Adverso:	INEFETIVIDADE DO MEDICAMENTO
Gravidade:	<input type="checkbox"/> Efeitos clinicamente importantes <input type="checkbox"/> Ameaça a vida <input type="checkbox"/> Incapacidade persistente ou significante

*Os termos escolhidos pelo notificador para relatar a gravidade da suspeita de inefetividade nesta notificação estão circunscritos pelo destaque vermelho.

No que se refere ao critério de gravidade¹², aproximadamente 74% dos relatos encaminhados para o Notivisa, no período analisado, foram classificados pelo notificador em algum dos critérios que caracterizam reações adversas graves. De certa forma, isso indica que os notificadores encaminham para o Notivisa casos que entendem ser efetivamente importantes.

Deve-se ter em mente que a inefetividade de um medicamento, especialmente em situações classificadas como graves, podem causar custos consideráveis para um País. Franceschi e colaboradores (2004) ressaltam que os casos de inefetividade terapêutica representaram mais de um terço das internações hospitalares de emergência. Esses autores ainda asseveram que os casos de inefetividade são responsáveis por aumentar os custos sociais, por aumentar o tempo que o paciente está acometido por uma doença, o tempo de hospitalização e, conseqüentemente, por prejudicarem a qualidade de vida do paciente. Os riscos do evento adverso inefetividade são particularmente maiores em indivíduos idosos, tratados com associações farmacológicas.

Dessas notificações classificadas como graves, em treze casos – 2,7% do total de 489 notificações – os notificadores consideraram que a inefetividade do medicamento causou

¹² É importante repisar que o percentual aqui tratado diverge do que é apresentado no gráfico 3, justamente porquê nesse gráfico o número de gravidades (535) é superior ao número de notificações (489). Conforme abordado anteriormente, existe a possibilidade de o notificador escolher mais de um critério de gravidade para uma mesma notificação (ver figura 3). Se, por exemplo, em uma notificação, a reação é classificada como não-grave e como efeito clinicamente importante, ela preenche os critérios de gravidade e será contada como reação grave. Na análise dos dados do gráfico 3, contudo, os valores registrados entre parênteses se referem ao percentual em relação ao total de classificações dadas pelo notificador (535), diferentemente da análise feita neste momento (que é em relação ao total de notificações: 489) e mais bem ilustrada pelo quadro 6.

ou contribuiu para o óbito do paciente.

Em quatorze notificações – 2,9% do total notificado no período – há a informação de que a suspeita de inefetividade do medicamento causou um quadro de incapacidade persistente ou significativa no paciente. Em 33 relatos – aproximadamente 6,7% das notificações –, os notificadores consideraram que houve ameaça à vida do paciente devido a falhas do medicamento. Há ainda 63 notificações – 12,9% do total de notificações – em que os notificadores afirmam que houve prolongamento ou mesmo uma hospitalização do paciente por conta da suspeita de inefetividade do medicamento.

Dentre os relatos considerados graves pelo notificador, contudo, o maior destaque é para as notificações classificadas como “efeitos clinicamente importantes” ou evento clinicamente significativo (48,9% do total de notificações). Por definição, o efeito clinicamente importante é qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessite de intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização do indivíduo que utilizou o medicamento. Essa classificação só deve ser utilizada quando um evento, no caso uma suspeita de inefetividade do medicamento, gere a necessidade de intervenção médica, com o objetivo de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização do paciente.

Usualmente, a percepção da GFARM é que a classificação como efeito clinicamente importante é muitas vezes indevidamente utilizada pelo notificador, devido a um não entendimento desse conceito. A situação clássica é a que o notificador entende que o seu relato é grave, mas como este não preenche os requisitos para ser considerado grave – ameaçar a vida, causar ou prolongar hospitalização, gerar incapacidade persistente ou significativa ou ainda desencadear uma anomalia congênita –, ele seleciona a opção “efeito clinicamente importante”. Trata-se de uma confusão entre gravidade (mais relacionada ao desfecho que o caso pode levar) e severidade (que está mais relacionada à intensidade da reação, não à sua gravidade).

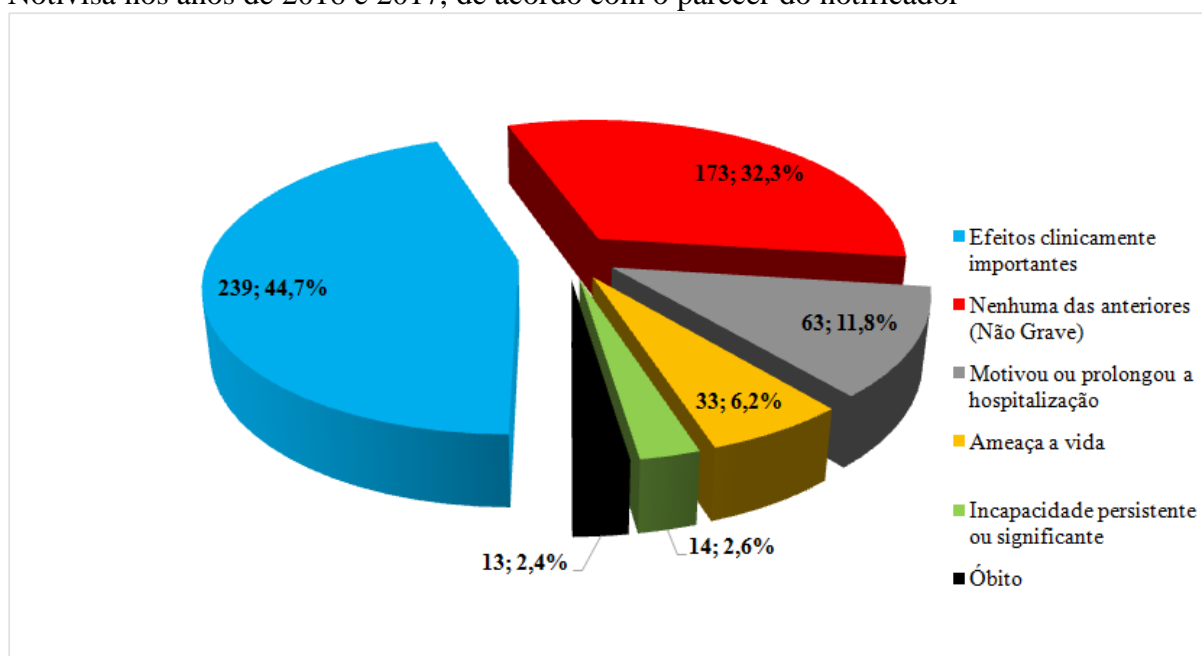
O quadro 6 apresenta o percentual de cada critério de gravidade escolhido pelos notificadores em relação ao total de notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo Notivisa (489), no período analisado neste trabalho. Observe que o percentual total supera 100%, justamente por ser permitido ao notificador escolher mais de um critério de gravidade para uma mesma notificação.

Quadro 6 – Critério de gravidade escolhido pelos notificadores no *software* Notivisa e seu percentual em relação ao total de notificações recebidas nos anos de 2016 e 2017

Critério de gravidade	Número de notificações em que o critério é citado	Percentual em relação ao total de notificações
Não Grave	173	35,4%
Efeitos clinicamente importantes	239	48,9%
Motivou ou prolongou a hospitalização	63	12,9%
Ameaça a vida	33	6,7%
Incapacidade persistente ou significativa	14	2,9%
Óbito	13	2,7%
TOTAL	535	109,4%

O gráfico 3 aponta o percentual de cada critério de gravidade em relação ao total de classificações dadas pelo notificador (535).

Gráfico 3 – Gravidade das notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo *software* Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com o parecer do notificador



5.4 Análise das notificações de inefetividade, de acordo com a gravidade do evento adverso registrada pela GFARM

É importante pontuar que enquanto o notificador pode escolher mais de uma gravidade, essa faculdade não é dada ao avaliador da notificação. Este só pode escolher um critério de gravidade. Por esse motivo, na GFARM, opta-se por classificar a reação pelo maior critério de gravidade, de acordo com a avaliação do notificador¹³.

Ainda com relação a essa suposta má utilização do termo de gravidade “*efeito clinicamente importante*” pelos notificadores, nas notificações de inefetividade abordadas nesta dissertação, esse uso indevido não foi observado (não foi significativo), conforme é possível se notar ao comparar os dados do gráfico 3 (que aponta o percentual de cada critério de gravidade em relação ao total de classificações dadas pelo notificador) com aqueles do gráfico 4 (critério de gravidade usado pela GFARM), registrado a seguir.

De fato, enquanto no primeiro há 239 relatos em que se utilizou o termo “*efeito clinicamente importante*” (48,9% do total de notificações), na classificação feita pelo avaliador da suspeita de inefetividade há 211 notificações de suspeita de inefetividade qualificadas como “*efeito clinicamente importante*” (43,1% das 489 notificações).

Considerável foi a redução das notificações classificadas como não-graves, de 173 casos (35,4% do total de casos) para 104 (21,3% das notificações). Chama também atenção o aumento do número de óbitos. Os avaliadores da GFARM consideraram que em dezessete notificações (3,5% dos casos) a suspeita de inefetividade pode ter contribuído para o óbito do paciente. Notificadores, conforme registrado, consideraram que o óbito tem relação com o medicamento suspeito em treze notificações (2,7% das 489 notificações, conforme ilustrado no quadro 6).

Ainda no gráfico 4, com relação às notificações cujas gravidades estão em branco (90 notificações; 18,4% dos relatos recebidos no período de 2016 e 2017), é oportuno registrar que isso não significa que os casos não foram avaliados pela GFARM, conforme anteriormente tratado¹⁴. No interstício abordado neste trabalho, há situações em que as

¹³ A ordem de classificação de gravidade nas notificações de inefetividade é: óbito, ameaça à vida, motivou ou prolongou a hospitalização, incapacidade persistente ou significativa, efeitos clinicamente importantes e reação não-grave. Não faz sentido, em princípio, se falar em anomalia congênita (EA grave) em notificações de suspeita de inefetividade. Por isso, esse critério de gravidade não faz parte das possibilidades previstas para a classificação da reação de inefetividade.

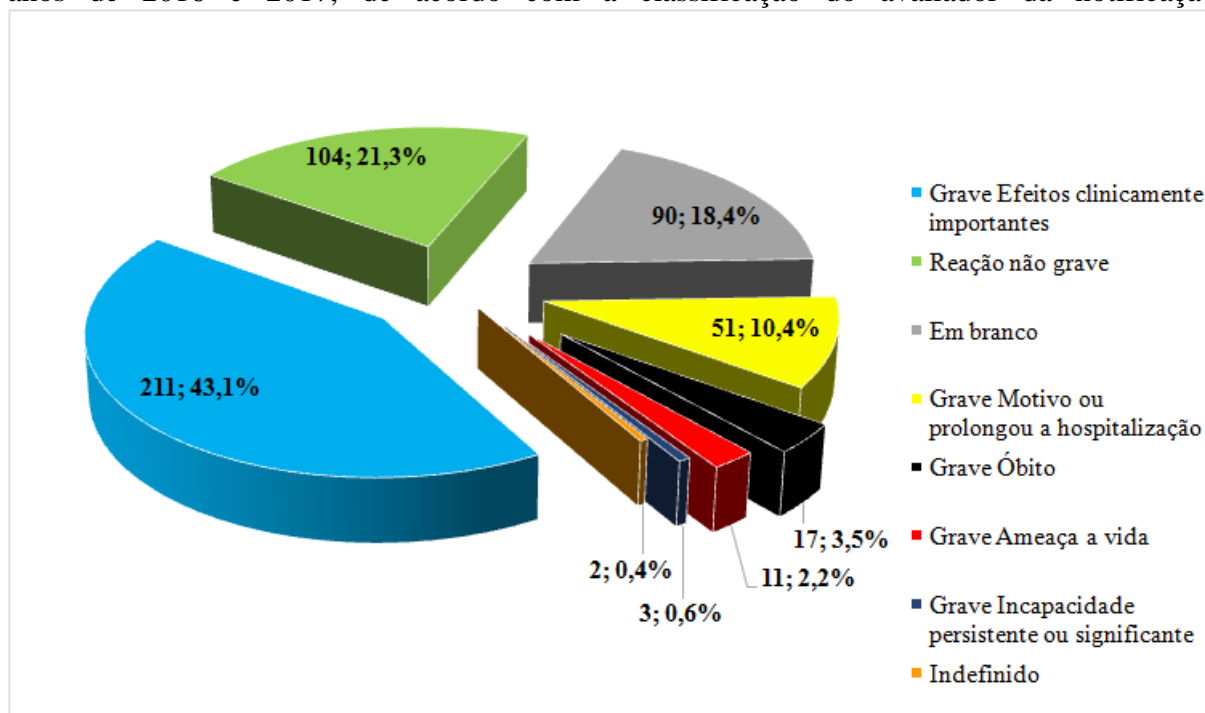
¹⁴ Em caso de dúvidas sobre esse tópico, verificar o item “MATERIAIS E MÉTODOS”, subitem 4.3 (Procedimentos adotados pela Gerência de Farmacovigilância para avaliação das notificações de suspeita de inefetividade).

notificações foram avaliadas pelo campo “*Histórico*”. Como nesses casos não se preenche o formulário de avaliação, mas sim o histórico da notificação, para o sistema MicroStrategy® esse dado é considerado sem preenchimento (em branco). Não se trata, portanto, de uma ausência de análise da notificação, mas sim de um exame feito por meio de um formulário mais simplificado. Embora isso não implique em ausência de avaliação, trata-se sem dúvida de uma limitação para a obtenção de informações estatísticas a partir dos dados disponíveis no Notivisa, por meio do *software* MicroStrategy®.

Cabe também destacar que entre essas notificações sem preenchimento da gravidade – ou seja, “*gravidade em branco*” (18,4% das notificações, conforme o gráfico 4) – há certamente relatos classificados como graves, pelo critério técnico do avaliador. Dessa forma, o percentual de casos graves na avaliação dos notificadores é superior aos 59,8% que se encontra pela soma das reações graves do gráfico 4.

O percentual de notificações graves conforme avaliação do técnico da vigilância sanitária deve estar mais próximo do percentual de notificações graves, de acordo com a classificação do notificador (pelo quadro 6, este é de 74,03%). Isso indica uma semelhança entre o padrão de análise de gravidade do notificador com o do técnico da vigilância sanitária responsável pela avaliação da notificação.

Gráfico 4 – Gravidade das notificações de inefetividade recebidas pelo *software* Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com a classificação do avaliador da notificação



Enfatiza-se novamente que atualmente só é possível se avaliar as notificações de inefetividade pelo campo “*Histórico da Notificação*”, conjuntura que não era o padrão nos anos de 2016 e 2017. Esse também é um dos motivos de não se ter utilizado as notificações de inefetividade recebidas em 2018 neste estudo, conforme abordado na seção “Materiais e Métodos”.

5.5 Análise das notificações de inefetividade, de acordo com a causalidade atribuída ao evento adverso pela GFARM

Uma limitação semelhante às das notificações sem gravidade (dados em branco, no gráfico 4) pode ser observada também no gráfico 5, que apresenta a causalidade atribuída pelos notificadores às notificações de inefetividade. Note que há 113 notificações com causalidade em branco. Provavelmente, esse número pode ser creditado ao fato de que a determinação da causalidade não é obrigatória para se finalizar a notificação no Notivisa. Não se trata de um erro do Notivisa, mas de uma característica desse sistema.

Deve-se observar que a causalidade não é uma informação essencial para o levantamento de um sinal quantitativo, com base nas notificações recebidas por um sistema de farmacovigilância. É possível, sem a informação da causalidade, se levantar uma hipótese de associação entre um medicamento e um evento adverso. Caso se faça necessário, após o levantamento do sinal, é possível se avaliar a causalidade das notificações que estão sem essa informação.

Ainda no gráfico 5 é importante notar que a causalidade “possível” foi a mais atribuída às notificações avaliadas neste trabalho. Essa categoria de causalidade também foi a mais encontrada no trabalho desenvolvido por Henao e colaboradores (2016), embora em percentual menor (nesse caso, a causalidade “possível” foi adotada em 42,9% dos casos). Conforme já registrado, a causalidade “possível” é utilizada quando se tem um evento clínico com sequência de tempo razoável após administração do medicamento que também pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. Trata-se, portanto, de uma classificação que indica a existência de outros fatores diferentes do medicamento objeto da notificação para justificar a suspeita de inefetividade.

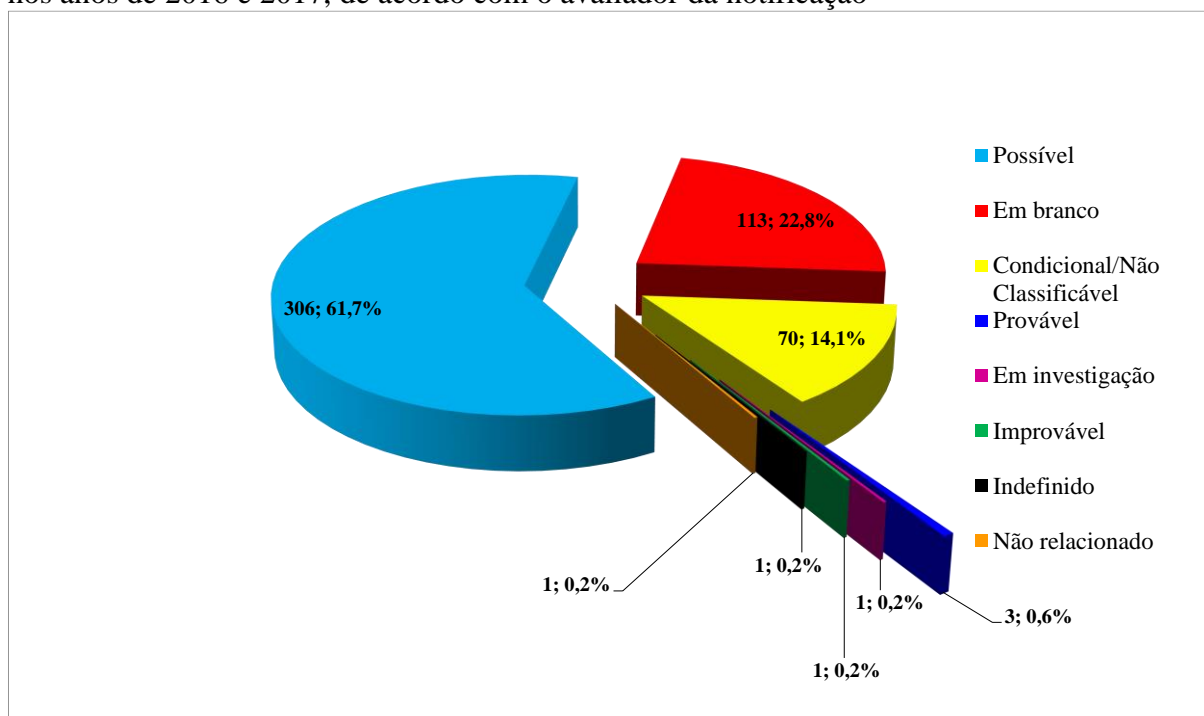
O segundo critério de causalidade mais utilizado pelos avaliadores foi o “condicional/não classificável” (selecionado em 70 notificações), situação em que são essenciais mais dados para uma avaliação apropriada da notificação. Esse resultado também é semelhante ao observado por Henao e colaboradores (2016).

A classificação de “causalidade provável” só foi utilizada em três notificações, valor praticamente insignificante em relação ao número de notificações analisado, assim como as notificações com causalidade “em investigação”, citada apenas uma vez. A causalidade “definida” não foi selecionada em nenhuma notificação.

A atribuição dos critérios de gravidade “possível” e “condicional/não classificável” para quase todas as notificações em que a causalidade foi preenchida pelos avaliadores aponta para a dificuldade que é se estabelecer uma relação causal entre a inefetividade e o medicamento classificado como suspeito.

Também no gráfico 5, o número de notificações com causalidade que descarta a suspeita de inefetividade – isto é, atribuição das causalidades “improvável”, “indefinida” e “não relacionada” – foi bem reduzido. Essas causalidades juntas somaram três casos, situação que indica uma qualidade mínima nos relatos de suspeita de inefetividade feitos pelos notificadores.

Gráfico 5 – Causalidade das notificações de inefetividade recebidas pelo *software* Notivisa nos anos de 2016 e 2017, de acordo com o avaliador da notificação



É importante ressaltar que houve notificações em que o notificador selecionou mais de uma vez como opção de evento adverso o termo “inefetividade” (um erro de preenchimento, já que não é necessário se citar a mesma reação mais de uma vez em uma mesma notificação). Nesse caso, mesmo que o técnico da GFARM tenha avaliado o caso pelo

formulário principal (“Formulário para Avaliação da Notificação”; ver anexo A), quando esse formulário ainda estava disponível, pode acontecer de ele não preencher a causalidade duas vezes para um evento adverso idêntico (no caso, o evento adverso “inefetividade”, conforme é possível notar na figura 4). Deve ficar claro, portanto, que o avaliador pode selecionar a causalidade mais de uma vez em uma mesma notificação. A causalidade deve ser preenchida, em princípio, para cada reação diferente¹⁵.

Foram sete as notificações em que o notificador citou mais de uma vez na mesma notificação termos de eventos adversos que caracterizam suspeitas de inefetividade (notificações de números 2016.09.001936, 2016.09.003078, 2017.05.002405, 2017.05.005512, 2017.06.005107, 2017.08.000821 e 2017.09.001536).

A figura 4 apresenta um exemplo da situação relatada. Nessa figura, evento adverso “inefetividade do medicamento” foi selecionado duas vezes pelo notificador. O parecer causal do avaliador (cor vermelha), contudo, só foi preenchido em um dos eventos adversos.

Essa diferença, ilustrada pela figura 4, entre o número de vezes que o notificador escolheu o evento adverso inefetividade mais de uma vez (situação ocorrida em sete notificações) e o parecer causal (registrado uma única vez) justifica a divergência entre o número de causalidades do gráfico 5 (496) e o total de notificações (489).

¹⁵ Note, por meio do gráfico 5, que o total de causalidades (496) é superior ao número de notificações (489).

Figura 4 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) com um exemplo de notificação em que o notificador escolheu o evento adverso inefetividade mais de uma vez em uma mesma notificação e o parecer causal do avaliador foi registrado somente uma vez

DADOS DO EVENTO ADVERSO	
Evento	
Evento Adverso:	INEFETIVIDADE DE MEDICAMENTO
Gravidade:	Ameaça a vida
Data do início:	22/09/2016
Data do término:	06/10/2016
Duração do Evento Adverso:	9 Mês(es)
Evento descrito na bula?	Não
País onde ocorreu o Evento Adverso:	BRASIL
UF:	CE
Município:	FORTALEZA
Evolução do paciente relacionada ao(s) Evento(s) Adverso(s):	Não Recuperado
Evento	
Evento Adverso:	INEFETIVIDADE DE MEDICAMENTO
Gravidade:	Efeitos clinicamente importantes
Data do início:	22/09/2016
Data do término:	06/10/2016
Duração do Evento Adverso:	9 Mês(es)
Evento descrito na bula?	Não
País onde ocorreu o Evento Adverso:	BRASIL
UF:	CE
Município:	FORTALEZA
Evento adverso descrito em literatura:	Não aplica
Evento adverso pelo avaliador:	INEFETIVIDADE
Parecer causal pelo avaliador:	Possível
Evolução do paciente relacionada ao(s) Evento(s) Adverso(s):	Não Recuperado

Na figura 4, note que o evento adverso “inefetividade do medicamento” (cor azul), foi selecionado duas vezes pelo notificador. O parecer causal do avaliador (cor vermelha), contudo, só foi preenchido uma vez. Observe ainda que, assim como observado na figura 3, a figura 4 também é um exemplo de notificação em que o notificador escolheu mais de uma das possibilidades de gravidade para classificar o mesmo evento adverso (a inefetividade do medicamento foi classificada como uma ameaça à vida e um efeito clinicamente importante).

5.6 Termos de eventos adversos utilizados pelos notificadores para relatar suspeitas de inefetividade

Com relação aos termos de eventos adversos utilizados pelo notificador para relatar as suspeitas de inefetividade junto ao Notivisa destacam-se “*inefetividade de medicamento*”, “*ineficácia*”, “*inefetividade*” e “*inefetividade inesperada de medicamento*”, que respondem por mais de noventa por cento das notificações de suspeita de inefetividade localizadas pelo MicroStrategy®, conforme o quadro 7.

Quadro 7 – Termos utilizados pelo notificador para reportar uma notificação de suspeita de inefetividade

Evento Adverso escolhido pelo notificador	Número de notificações	Percentual
Inefetividade de medicamento	188	38,3%
Ineficácia	138	28,1%
Inefetividade	88	17,9%
Inefetividade inesperada de medicamento	29	5,9%
Interação medicamentosa	13	2,6%
Anestesia insuficiente	11	2,2%
Diminuição da resposta terapêutica	08	1,6%
Inefetividade terapêutica	03	0,6%
Inefetividade do medicamento	04	0,8%
Gravidez durante uso de contraceptivo oral	01	0,2%
Ineficácia de medicação	01	0,2%
Ineficácia do medicamento	01	0,2%
Ineficácia terapêutica	02	0,4%
Ineficácia terapêutica total	01	0,2%
Interação medicamentosa inibitória	01	0,2%
Medicamento ineficiente	01	0,2%
Resistência	01	0,2%
Total	491	100,0%

Entre os termos preferencias utilizados pelos notificadores ainda merecem destaque os termos “*interação medicamentosa*”, “*anestesia insuficiente*” e “*diminuição da resposta terapêutica*”. Convém salientar, contudo, que o termo “*interação medicamentosa*”, pelo menos neste trabalho, pode ser classificado como controverso para o relato de uma suspeita de inefetividade, embora Figueras e colaboradores (2002) assim o considerem. Das treze notificações recebidas pelo Notivisa, no período analisado, cujo termo utilizado para relatar um evento adverso foi “*interação medicamentosa*”, não há nenhum relato de suspeita de inefetividade¹⁶. Essas notificações se referem a suspeitas de intoxicação (1) e de reações adversas a medicamento (12).

Dos termos preferencias para se identificar uma suspeita de inefetividade, de

¹⁶ Há uma notificação em que se utiliza o termo “*interação medicamentosa inibitória*” que caracteriza efetivamente uma notificação de suspeita de inefetividade. Nessa notificação (nº 2016.07.004103), contudo, foi utilizada concomitantemente a terminologia “*ineficácia*”, termo preferencial bastante utilizado para se referir a uma suspeita de inefetividade.

acordo com a literatura¹⁷, só não foram utilizados pelos notificadores para relatar casos à Anvisa, os termos “*taquifilaxia*”, “*tolerância*” e “*medicamento inefetivo*”.

Nota-se também, por meio do quadro 7, que o MicroStrategy[®] apresenta como resultado para a pesquisa solicitada uma série de termos divergentes dos termos preferenciais utilizados para se identificar os relatos de inefetividade recebidos pelo Notivisa (ver figura 2, em “Materiais e Métodos”), embora em percentuais baixos.

De fato, os termos “inefetividade terapêutica”, “inefetividade do medicamento”, “ineficácia de medicação”, “ineficácia do medicamento”, “ineficácia terapêutica”, “ineficácia terapêutica total” e “medicamento ineficiente” não são termos disponíveis no Notivisa para classificar Eventos Adversos. Entretanto, o aparecimento desses termos como resultado da pesquisa do MicroStrategy[®] pode se dar por dois motivos: o primeiro é que, por falhas do Notivisa, já foi possível o notificador enviar uma notificação com um evento adverso não cadastrado nesse sistema¹⁸. O segundo motivo, e mais importante, é que o MicroStrategy[®], ao pesquisar pelo evento adverso, apresenta como resultado todas as ocorrências em que apareceu a palavra que representa o evento adverso. Note que isso justifica o motivo de a pesquisa pelo MicroStrategy[®] apontar 489 notificações de inefetividade para os anos de 2016 e 2017, enquanto a mesma pesquisa pelo próprio Notivisa dá como resultado 424 notificações¹⁹ (conforme quadro 1, são 208 notificações, em 2016, e 216 notificações, em 2017). O MicroStrategy[®] pesquisa, portanto, o termo solicitado palavra por palavra, diferentemente do Notivisa, que só pesquisa o termo WHO-ART completo.

Dessa forma, ao se pesquisar, por exemplo, pelo evento adverso “ineficácia”, o MicroStrategy[®] dá como resultado “ineficácia”, mas também “ineficácia de medicação”, “ineficácia do medicamento”, “ineficácia terapêutica” e “ineficácia terapêutica total”. Ao pesquisar por “medicamento inefetivo”, o sistema traz como resultado “medicamento ineficiente” (devido à palavra “medicamento”, presente no termo preferencial “medicamento

¹⁷ Conforme ressaltado na metodologia, os termos utilizados para se identificar os relatos de inefetividade recebidos pelo Notivisa foram aqueles termos preferencias disponíveis no sistema. Nem todos os termos considerados preferências pela literatura estão disponíveis no Notivisa.

¹⁸ Esse erro já foi corrigido e atualmente não ocorre para novas notificações encaminhadas para o Notivisa.

¹⁹ Já foi possível o notificador preencher o evento adverso sem selecionar os termos disponíveis no Notivisa, algo não permitido atualmente. O campo era aberto, portanto. Isso facilitava o envio de uma notificação, mas, por outro lado, inviabilizava a posterior localização do caso por meio de uma seleção dos filtros disponíveis no Notivisa. Só era possível localizar a notificação pelo seu número. Conforme apresentado na figura 2, o Notivisa só busca o evento adverso (WHO-ART) definido no filtro de pesquisa. A procura se dá pelo termo completo e não palavra por palavra, como o MicroStrategy[®]. Ainda conforme citado, os filtros utilizados para pesquisa de suspeitas de inefetividade no Notivisa se baseiam nos termos preferenciais, de acordo com a literatura consultada.

inefetivo”). Por essas duas razões, termos distintos dos definidos como filtros neste trabalho aparecem como resultado da pesquisa, conforme se verifica no quadro 7.

Ainda no quadro 7, note que o número de notificações (491) é superior ao total de notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo Notivisa em 2016 e 2017 (489). Isso aconteceu em virtude de haver duas notificações em que foram utilizados mais de um termo preferencial diferente pelo notificador para relatar uma mesma suspeita de inefetividade. As notificações 2016.07.004103 (em que o notificador utilizou o termo “interação medicamentosa inibitória” e “ineficácia”) e 2017.05.002405 (em que se utilizou o termo “inefetividade de medicamento” e “ineficácia”) são esses dois casos.

5.7 Análise dos lotes dos medicamentos classificados como suspeitos de causarem inefetividade

Dos 526 medicamentos classificados como suspeitos nas notificações analisadas, o lote utilizado foi informado pelos notificadores em 451 casos, o que corresponde a aproximadamente 85,7% dos medicamentos citados. Embora se trate de um percentual considerável, deve-se ressaltar que sem o número do lote não é possível uma avaliação adequada da notificação. Não se pode, por exemplo, verificar se há outras notificações com o mesmo número do lote, o que poderia fortalecer o sinal gerado por uma notificação específica.

Em 75 notificações, portanto, pelo menos um dos medicamentos suspeitos não teve o lote utilizado informado ou este foi informado de maneira equivocada. Em setenta casos o campo referente ao número do lote estava literalmente em branco, no Notivisa. Em quatro casos o notificador informou que o número do lote era ignorado – o notificador não sabe ou não conseguiu localizar o número do lote – e em um caso se escreveu no campo “lote” para “ver o relato” (isso é, o notificador quer que se leia o campo “descrição do evento” a fim de se verificar o lote utilizado). Essa última situação, embora incomum nas notificações analisadas neste trabalho, deve ser evitada, pois quando o lote não é informado no campo correto é muito mais difícil se localizar a notificação em buscas posteriores no Notivisa. Para se encontrar a notificação, nesse caso, seria necessário abrir todas as notificações relacionadas ao evento adverso inefetividade. Nem sempre isso é viável.

Essas 75 notificações sem registro correto do lote envolvem 47 princípio ativos distintos. Há casos – como por exemplo amitriptilina, dipirona e sinvastatina – cuja única notificação enviada nos anos de 2016 e 2017 não informava o número de lote. Em outras

ocorrências, há muitas notificações de um mesmo medicamento sem informações do lote utilizado. Isso acontece, por exemplo, com a bupivacaína associada a outro princípio ativo (12) e com a mesalazina (7). No caso específico da polimixina B, todas as oito notificações de suspeita de inefetividade recebidas no período não informavam o número de lote do medicamento utilizado.

Outra situação também errônea e mais recorrente – isso aconteceu em dez notificações – foi a de o notificador informar em uma mesma notificação mais de um número de lote para um mesmo medicamento suspeito, conforme se pode observar na figura 5. Trata-se de falha (possivelmente por desconhecimento por parte do notificador dessa limitação do sistema), visto que, caso haja a necessidade de se localizar a notificação futuramente, o Notivisa não encontrará o lote, já que esse *software* não busca o lote por partes do texto digitado.

Figura 5 – Captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) com um exemplo de notificação em que o notificador informou em uma mesma notificação mais de um número de lote para um mesmo medicamento suspeito

MEDICAMENTOS SUSPEITOS	
Medicamento	
Princípio ativo:	PIPERACILINA E INHIBIDORES DA ENZIMA
Indicação terapêutica:	Pneumonia não especificada
Suspeita de interação medicamentosa:	Ignorado
Continuação do tratamento:	Medicamento descontinuado
Data de início do uso:	04/05/2017
Data de término:	10/05/2017
Tempo de utilização do medicamento suspeito até o início do primeiro evento adverso:	
Dose por administração:	4,50 g
Intervalo de dose:	8 em 8 horas
Via de administração:	Intravenosa
Lote No.:	5400400;5400433;7104193;
Oncologia	
Dose acumulada:	0 g
Dados do fabricante	

Na figura, estão em destaque (retângulo vermelho) os três lotes informados na notificação. Não é possível ao notificador acrescentar outras linhas para informar cada um desses três lotes suspeitos na mesma notificação (limitação do sistema). O procedimento mais adequado é informar cada lote suspeito de um mesmo medicamento em diferentes notificações, ainda que se refiram ao mesmo paciente. No exemplo em tela, é muito difícil para o técnico da Anvisa localizar esta notificação em caso de necessidade (por exemplo, quando há outras notificações de um desses lotes: 5400400, 5400433 ou 7104193), já que o Notivisa só busca pelo termo exatamente idêntico ao digitado na ferramenta de pesquisa. Se por exemplo houver uma notificação do lote 5400433, a notificação utilizada como exemplo nesta figura não será localizada pelo Notivisa e é importante que o Notivisa a localize.

Para pesquisar, portanto, se há alguma notificação de determinado lote no Notivisa, o lote de interesse deve ser digitado de maneira exata ao que se deseja buscar, caso contrário a informação não será localizada pelo sistema. O Notivisa não faz buscas de lotes

por aproximação. Se houver mais de um lote em uma notificação para um mesmo medicamento suspeito, a informação da notificação possivelmente ficará perdida no sistema.

O correto, quando há mais de um lote suspeito para um mesmo medicamento, é o notificador realizar diferentes notificações para informar cada lote suspeito, já que o Notivisa não dispõe de uma ferramenta que permita acrescentar mais de um lote por medicamento (só há uma linha para informação do lote, por medicamento suspeito, no Notivisa). Trata-se claramente de uma limitação desse sistema.

É importante, em vista dessas situações – mais de um lote a ser informado para um mesmo medicamento suspeito ou ausência do número de lote –, orientar os notificadores quanto à necessidade de se preencher corretamente o campo em que se informa o lote do medicamento, para possibilitar a localização de todas as notificações de determinado lote em pesquisas futuras que se façam necessárias por parte do técnico do SNVS.

No que se refere aos relatos em que os números de lotes dos medicamentos suspeitos foram informados (451), cabem também algumas considerações.

Há um medicamento suspeito cujo lote informado parece apresentar um erro de digitação: é a adenosina, medicamento indicado para o tratamento da taquicardia paroxística supraventricular com o objetivo de reverter o ritmo sinusal (ADENOCARD, 2013). O lote informado foi o “BC ĩ 002/17” (o símbolo “ĩ” parece ser um erro de digitação).

Houve duas notificações de um produto que não está registrado como medicamento, o Azul de Trypan (lote informado: 144TY). Esse produto se trata de uma solução para uso oftalmológico e está registrado como “artigo de uso médico”, de acordo com a base de dados Datavisa.

Especificamente no caso do princípio ativo bupivacaína, observaram-se casos em que um mesmo lote foi utilizado para notificar distintos medicamentos: a “bupivacaína” e a “bupivacaína, associações contendo”. Os lotes que se enquadram nesta situação são os 15118266, 16121245, 16064190, AR 011/15, 15128894 e 17010604. Como não é possível que um mesmo lote se refira a dois medicamentos diversos – no caso, um com um único princípio ativo e outro uma associação de princípios ativos –, trata-se de uma falha na identificação correta do medicamento suspeito por parte do notificador. Reforça-se assim a necessidade de se orientar o notificador quanto à importância de se informar corretamente o nome do medicamento suspeito.

Outra situação recorrente é a de lotes que apresentam uma pequena diferença em relação a outros lotes de um mesmo medicamento. Parece se tratar na verdade do mesmo lote. Para o Notivisa, contudo, são informações distintas. Essa é outra situação em que lotes

provavelmente iguais não serão localizados em uma pesquisa, visto que o Notivisa não realiza buscas aproximadas. Conforme já registrado, qualquer diferença de caracteres no sistema é tratada como uma informação diversa.

O quadro 8 ilustra a situação apresentada. Note que a maior parte dos casos é referente à associações que contêm o princípio ativo “bupivacaína”.

Quadro 8 – Casos de lotes semelhantes que são interpretados pelo *software* Notivisa como lotes distintos

Princípio ativo	Lotes semelhantes	Diferença observada
Bupivacaína, associações contendo	AR0005/16 e AR005/16	Número zero
	AR 010/16 e AR 010116	Barra (/) em lugar do número 1
Bupivacaína, associações contendo (continuação)	AR 010/16 e R01016	Letra “A”
	AR010/15 e AR010/16	Último dígito
	AR010/15 e 010/15	Letras “AR”
	AR 008/16 e Ar 008/16	Letra maiúscula e minúscula
	AR011/15, AR-011/15 e AR 011/15	Espaçamento e hífen
	15128894 e L15128894	Letra “L”
Midazolam	AP184/16 e AP 184/16	Espaçamento
Plerixafor	j4001h95 e j4001495	Letra “h” e número quatro

Foram informados 286 diferentes lotes nas notificações de suspeita de inefetividade do período analisado. A moda estatística foi o lote de um medicamento ser informado apenas uma vez. Isso aconteceu 222 vezes, seguido por lotes citados em apenas duas notificações (27) e três notificações (14), conforme ilustra o gráfico 6. Com poucas notificações de um mesmo lote é praticamente impossível se adotar alguma medida sanitária, visto que, conforme ressalta Figueras e colaboradores (2002) “*nenhum medicamento ou intervenção terapêutica é eficaz em todos os pacientes*”, mesmo quando se adotam as práticas clínicas consideradas adequadas. É o acúmulo de informações – no caso, de suspeitas de inefetividade – que possibilita uma tomada de decisão.

Por outro lado, particularmente em dois lotes – lote 16121245²⁰ de uma associação da bupivacaína e lote 7547006 do princípio ativo midazolam – observou-se um número maior de casos: oito notificações do mesmo lote para a associação de bupivacaína e 24 notificações para o midazolam. Todas as notificações da bupivacaína foram encaminhadas pelo mesmo notificador e se referem a suspeitas de inefetividade ocorridas em uma mesma cidade. No caso do midazolam, as notificações foram encaminhadas pela empresa fabricante e se referem basicamente a casos ocorridos em um mesmo estabelecimento de saúde.

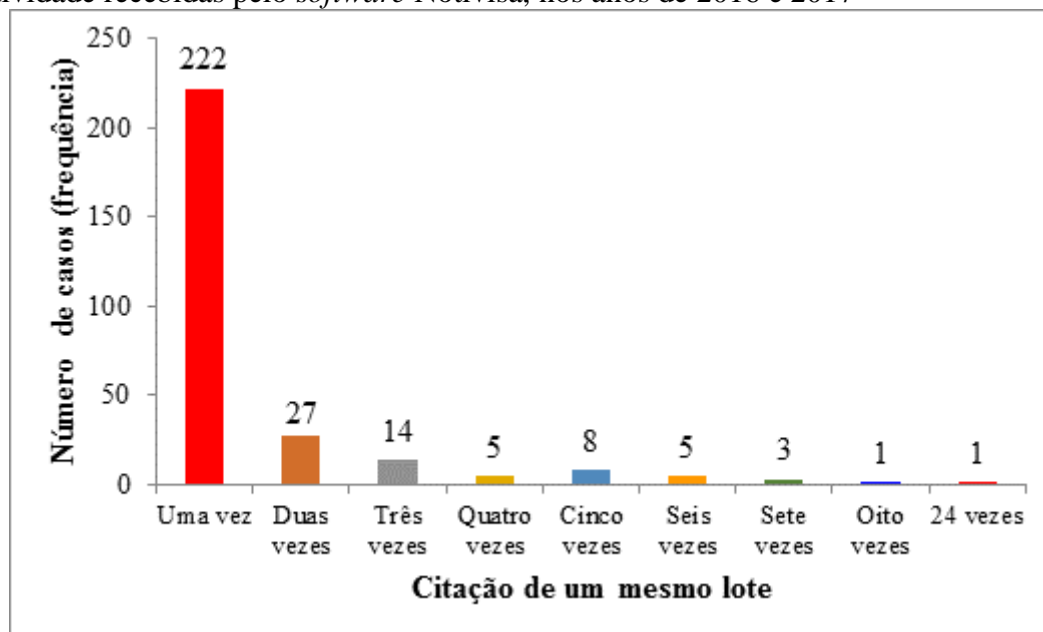
Essas situações – de diferentes suspeitas de inefetividade encaminhadas somente por um notificador ou referentes a um evento adverso ocorrido em somente um local – desfavorecem a associação de uma suspeita de inefetividade a um problema com o medicamento e, por conseguinte, o estabelecimento de uma relação causal favorável entre o medicamento suspeito e o evento adverso notificado. Casos de inefetividade que indicam problemas no medicamento em regra ocorrem em múltiplos locais – diferentes UFs, na verdade, já que a distribuição dos lotes pela indústria é difusa – e são relatados por distintos notificadores. Suspeitas de inefetividade com relatos de somente uma cidade do país indicam mais um problema particular, em princípio sem consequências sanitárias para a população como um todo e, por conseguinte, sem a necessidade de uma intervenção sanitária por parte da Anvisa.

Nenhum dos lotes citados nas notificações de suspeita de inefetividade recebidas nos anos de 2016 e 2017 foi objeto de suspensão, interdição cautelar ou recolhimento por parte da Anvisa. Isso não quer dizer, contudo, que não se tenha medidas sanitárias por parte da Anvisa em relação aos medicamentos notificados. Consultas restritas, solicitações de alterações nas bulas dos medicamentos e comunicações com outras áreas da Agência são situações recorrentes nas atividades da GFARM.

Os lotes citados nos medicamentos classificados como suspeitos de causarem inefetividade no período analisado neste trabalho podem ser verificados no Apêndice A.

²⁰ Observe que o lote 16121245 é um dos que é citado para a “bupivacaína” e a “bupivacaína, associações contendo”, uma das falhas observadas nos relatos do notificador, já que um mesmo lote não pode se referir a medicamentos distintos. Esse lote foi citado, de fato, onze vezes. Oito vezes para a associação de bupivacaína e outras três vezes para a bupivacaína somente (como princípio ativo único). Note a dificuldade da avaliação desse dado, por falhas no relato da notificação. Na análise das planilhas geradas pelo MicroStrategy®, o lote 16121245 aparece associado a distintas variáveis (“bupivacaína” e “bupivacaína, associações contendo”). Devido a essa situação, no gráfico 6, o lote 16121245 está representado em duas colunas: na coluna de lotes citados três vezes (para o princípio ativo bupivacaína) e na coluna de lotes citados oito vezes (para a associação de bupivacaína).

Gráfico 6 – Número de casos em que um mesmo lote foi citado nas notificações de inefetividade recebidas pelo *software* Notivisa, nos anos de 2016 e 2017



5.8 Medicamentos mais notificados como suspeitos de causarem inefetividade

O quadro 9 apresenta os medicamentos mais citados nas notificações abordadas nesta dissertação (489). O critério para definir os medicamentos desse quadro foi o percentual mínimo de um por cento de citação nas notificações de suspeita de inefetividade.

Os 21 medicamentos que preenchem os critérios adotados para construção do quadro 9 foram citados, portanto, em pelo menos cinco notificações de suspeita de inefetividade do período analisado.

Quadro 9 – Medicamentos mais notificados por suspeita de inefetividade por meio do *software* Notivisa nos anos de 2016 e 2017*

Medicamento suspeito	Classificação Farmacoterapêutica**	Número de notificações em que é citado
1. Bupivacaína, associações contendo	Anestésicos locais	144
2. Midazolam	Hipnóticos e sedativos	45
3. Bupivacaína	Anestésicos locais	18
4. Varfarina	Agentes antitrombóticos	15
5. Mesalazina	Agentes anti-inflamatórios intestinais	11
6. Piperacilina e inibidores da enzima	Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	10
7. Filgrastim	Citocinas e imunomoduladores	10

Medicamento suspeito	Classificação Farmacoterapêutica**	Número de notificações em que é citado
8. Lidocaína	Anestésicos locais	10
9. Vancomicina	Outros antibacterianos para uso sistêmico	09
10. Polimixina B	Polimixinas	08
11. Losartana	Antagonistas da Angiotensina II (monodroga)	08
12. Daunorrubicina	Antibióticos citotóxicos e substâncias relacionadas	08
13. Ceftriaxona	Cefalosporinas de terceira geração	08
14. Remifentanila	Anestésicos gerais	07
15. Tropicamida	Midriáticos e cicloplégicos	06
16. Propofol	Outros anestésicos gerais	06
17. Nitroprusseto de sódio	Agentes com ação sobre o músculo liso arteriolar	06
18. Amoxicilina e inibidores da enzima	Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	05
19. Norepinefrina	Estimulantes cardíacos exceto glicosídeos cardíacos	05
20. Plerixafor	Citocinas e imunomoduladores	05
21. Suxametônio	Agentes relaxantes musculares de ação periférica	05

* Medicamentos citados em pelo menos um por cento do total de notificações recebido no período de 2016 e 2017 (489).

** A coluna “Classificação Farmacoterapêutica” se baseia na classificação Anatômica Terapêutico Química – ATC / OMS (ver glossário).

No Apêndice B está disponível a lista de todos os medicamentos citados nas suspeitas de inefetividade encaminhadas para o Notivisa nos anos de 2016 e 2017. Caso se some o total de citações dos medicamentos, chega-se ao total de 526 medicamentos. Esse número é superior ao total de notificações (489), porque há notificações em que mais de um medicamento é classificado como suspeito, como é possível se verificar na figura 6, que ilustra essa situação.

Figura 6 – Exemplo de notificação obtido a partir da captura da tela do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) em que há mais de um medicamento classificado como suspeito de causar inefetividade em uma mesma notificação

Evento adverso pelo avaliador:	INEFICÁCIA
Parecer causal pelo avaliador:	Condicional/Não Classificável
Evolução do paciente relacionada ao(s) Evento(s) Adverso(s):	Recuperado
MEDICAMENTOS SUSPEITOS	
Medicamento	
Nome do medicamento suspeito:	[REDACTED]
Princípio ativo:	AMPICILINA
ATC Avaliador:	AMPICILINA
Suspeita de interação medicamentosa:	Não
Continuação do tratamento:	Medicamento descontinuado
Data de início do uso:	31/05/2016
Data de término:	27/06/2016
Tempo de utilização do medicamento suspeito até o início do primeiro evento adverso:	26 Dia(s)
Dose por administração:	0
Oncologia	
Dose acumulada:	0
Dados do fabricante	
Nome da empresa:	
CNPJ da empresa:	
Endereço:	
Telefone/SAC:	
UF:	
Município:	
Medicamento	
Nome do medicamento suspeito:	[REDACTED]
Princípio ativo:	CEFTRIAXONA
ATC Avaliador:	CEFTRIAXONA

No período analisado, os medicamentos mais citados nas notificações recebidas pelo Notivisa foram a “bupivacaína, associações contendo²¹” (citada em 29,4% das notificações), “midazolam” (9,2%), “bupivacaína” (3,7%), “varfarina” (3,1%), “mesalazina” (2,2%) e, com mesmo percentual, “piperacilina associada a um inibidor da betalactamase”, “filgrastim” e “lidocaína” (2,0%).

Nas 455 notificações de suspeitas de inefetividade analisadas por Henao e colaboradores (2016) os principais medicamentos citados foram losartana (11,6%), bupivacaína (6,4%), etanercepte (5,1%), varfarina (4,8%), propofol (3,1%) e mesalazina (3,1%). De forma semelhante ao estudo de Henao e colaboradores (2016), nosso estudo

²¹ Nas notificações de associações de bupivacaína, esta normalmente é associada à glicose, mas há situações de associação da bupivacaína com a epinefrina (adrenalina). Na classificação ATC, o código de substância química utilizado para esses casos é “bupivacaína, associações contendo”.

identificou varfarina, bupivacaína, mesalazina, losartana e propofol como medicamentos associados a relatos de inefetividade (Quadro 9).

No que se refere à varfarina (citada em 3,1% das notificações) – um anticoagulante oral indicado na prevenção do acidente vascular cerebral, do infarto agudo do miocárdio, do tromboembolismo venoso e da embolia –, trata-se de um medicamento com índice terapêutico estreito. O controle da dose, especialmente em pacientes idosos, deve ser feito com cautela, pois é comum que haja uma maior ação anticoagulante da varfarina (MAREVAN, 2014). Nesse sentido, o mais esperado para esse medicamento é um quadro de intoxicação – manifestada principalmente por hemorragias de diferentes intensidades – e não de inefetividade. Mesmo assim, ressalte-se novamente, tanto neste trabalho quanto no de Henao e colaboradores (2016), a varfarina é associada a suspeitas de inefetividade.

Com relação à mesalazina (presente em 2,2% das notificações) – um anti-inflamatório utilizado para reduzir as reações inflamatórias que acometem a mucosa do cólon e do reto e para o tratamento das fases agudas da doença de Crohn (CHRON-ASA 5, 2018) –, os relatos com esse princípio ativo são recorrentes. Nesse caso, contudo, a informação clássica das notificações é que quando se passa a utilizar determinadas marcas desse princípio ativo é que as suspeitas de inefetividade ocorrem. Há, portanto, uma suspeita por parte do notificador de que certas marcas desse princípio ativo o medicamento não são efetivas (dados da GFARM não publicados). De acordo com Sato (2015), “durante a dispensação da mesalazina, alguns usuários têm relatado que os comprimidos saem de forma íntegra nas fezes, o que pode acarretar em uma má adesão ao tratamento pelo paciente”.

Até o momento, a Anvisa não conseguiu estabelecer essa relação de inefetividade. Trata-se de algo de difícil associação, já que há estudos que indicam que em determinadas circunstâncias a mesalazina não será efetiva (GONZÁLEZ, J. *et al.*, 2013), assim como qualquer outro medicamento, ressalte-se. A própria bula da mesalazina lista como reação adversa descrita para esse princípio ativo a possibilidade de “inefetividade terapêutica” (MESACOL MMX, 2019).

O grupo terapêutico mais presente no quadro 8, contudo, é claramente o de anestésicos. Entre os medicamentos mais citados como suspeitos de serem inefetivos estão a lidocaína, a remifentanila, o propofol, a bupivacaína, e associações de bupivacaína com outros princípios ativos, o grande destaque.

Em um levantamento de notificações de eventos adversos associados a anestésicos recebidas também pelo Notivisa, Brasil e Cortez (2015) encontraram 171 relatos. O anestésico mais notificado foi igualmente a bupivacaína (62,6%), seguida da lidocaína (33,5%). A reação

mais notificada para a bupivacaína foi justamente a inefetividade, relatada em 69,7% dos casos.

Os cinco anestésicos mais citados em nosso estudo – lidocaína, a remifentanila, o propofol, a bupivacaína, e associações com bupivacaína – foram notificados como suspeitos em 185 das 489 notificações recebidas (37,8% do total de notificações do período²²). Cabe observar que, conforme ressaltado por Capucho e colaboradores (2008), a bupivacaína e a lidocaína são anestésicos que podem apresentar polimorfismo do princípio ativo, situação que pode justificar a ocorrência de inefetividade. Esses autores ainda asseveram que

“tão importante quanto os estudos de estabilidade da matéria-prima, são os estudos do comportamento polimórfico e morfológico dos fármacos no produto acabado, já que foi demonstrado por vários autores mudanças de forma dos fármacos durante o processo de produção e armazenamento, pois, geralmente, os fármacos tendem a buscar a sua forma mais estável, que nem sempre é a mais ativa e segura.” (BAUER *et al.*, 2001; CHEMBURKAR *et al.*, 2000, *apud* CAPUCHO *et al.*, 2008).

Aguiar e colaboradores (2015) sugerem que “a Anvisa poderia analisar, ainda, a viabilidade de se exigir que as empresas apresentassem testes de polimorfismo desde o desenvolvimento farmacotécnico até os produtos acabados, o que não acontece atualmente no Brasil”. De fato, há poucos estudos sobre polimorfismo. São necessários mais estudos sobre esse assunto, com foco nos estudos de fármacos com histórico de notificação de inefetividade terapêutica (CAPUCHO *et al.*, 2008).

Observe ainda que o midazolam – segundo medicamento mais notificado como suspeito de ser inefetivo – está indicado, de acordo com a bula do medicamento referência para esse princípio ativo (DORMONID, 2019), para “a sedação da consciência antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local”, como “pré-medicação antes de indução anestésica”, para a “indução anestésica, como um componente sedativo em combinação com anestesia em adultos” e para “sedação em unidades de terapia intensiva”.

Trata-se, portanto, de um medicamento com indicações para procedimentos anestésicos, embora também possa ser prescrito para o tratamento de curta duração de insônia. Se as 45 notificações do midazolam (9,2% dos casos notificados) forem contadas como suspeitas de inefetividade de um medicamento utilizado para indução da anestesia, conclui-se que aproximadamente metade dos relatos de inefetividade recebidos em 2016 e 2017 (49% dos casos, quando somados todos os anestésicos citados no apêndice B) se refere a suspeitas

²² Se considerarmos toda a lista disponível no Apêndice B, o percentual de anestésicos notificados sobe para 39,9%, visto que “fentanila” (4), “lidocaína, associações contendo” (4), “ropivacaína” (1) e sevoflurano (1) também foram classificados por notificadores como suspeitos de serem inefetivos.

de inefetividade observadas durante procedimentos anestésicos. De fato, foram identificadas 24 notificações do midazolam recebidas no período analisado que se referem a relatos de suspeita de inefetividade em que esse medicamento foi utilizado durante a indução anestésica.

Cabe ainda observar que no estudo de Aguiar e colaboradores (2015) o midazolam também estava entre os principais medicamentos associados a suspeitas de inefetividade terapêutica, como na presente dissertação. No trabalho de Aguiar e colaboradores (2015) não há, contudo, nenhuma análise quanto à indicação para a qual foi utilizado o midazolam.

O percentual de notificações de medicamentos com ação anestésica chama realmente atenção. Note que somente o princípio ativo “bupivacaína”, independentemente de estar em associação ou não, é citado em aproximadamente um terço das notificações de suspeita de inefetividade recebidas nos anos de 2016 e 2017.

Ainda no quadro 9, observa-se que o segundo grupo farmacológico mais citado é o de antibióticos (8,2% do total de notificações²³). Nesse grupo estão a “piperacilina associada a um inibidor da betalactamase” (2,0%), a vancomicina (1,8%), a polimixina B (1,6%), a ceftriaxona (1,6%) e a amoxicilina associada a um inibidor da betalactamase (1,0%).

Conforme analisado no gráfico 2, grande parte das notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo Notivisa foi encaminhada por hospitais. Dessa forma, faz sentido que as principais classes terapêuticas notificadas sejam de medicamentos anestésicos e antibióticos, amplamente utilizados em ambiente hospitalar. O que efetivamente chama atenção em relação aos antibióticos é o fato de notificadores suspeitarem de inefetividade dessa classe terapêutica visto que há outros fatores – como ausência de dados da sensibilidade da bactéria ao antibiótico, a resistência bacteriana, o uso irracional de medicamentos (uso indiscriminado de antibióticos) e o estado clínico do paciente (doenças de base) – que podem justificar o insucesso na ação de um antibiótico em vez da inefetividade. Aliado a isso, há uma conhecida subnotificação de eventos adversos ao uso de medicamentos (OPAS, 2011; VARALLO *et al.*, 2014). Essa situação pode indicar a necessidade de um acompanhamento mais próximo dessa classe de medicamentos por parte da farmacovigilância, sobretudo quando se sabe que a resistência aos antibióticos é atualmente uma das maiores ameaças globais à saúde (OPAS, 2017).

Ressalte-se, contudo, que as medidas de desproporcionalidade calculadas (ver

²³ Da mesma forma que os anestésicos, se considerarmos toda a lista disponível no Apêndice B, o percentual de notificações de antibióticos será maior (13,3%).

quadro 10) não apontam para uma relação causal entre a inefetividade e a ceftriaxona ou a vancomicina. Além disso, no caso dos demais antibióticos presentes no quadro 9 – piperacilina associada a um inibidor da betalactamase, polimixina B e amoxicilina associada a um inibidor da betalactamase – as medidas de desproporcionalidade foram “baixas” (*reporting odds ratio*, especialmente), se comparadas com os valores encontrados para os demais medicamentos analisados, conforme será abordado na análise do quadro 10 (item 5.9, a seguir).

Destaque-se ainda que o volume de notificações de medicamentos com ação anestésica é muito superior ao de medicamentos antibióticos. Para cada notificação de um antibiótico, há mais de quatro notificações de medicamentos anestésicos (com base nas informações do quadro 9).

Medicamentos utilizados em tratamentos oncológicos – filgrastim (2,0%), daunorrubicina (1,6%) e plerixafor (1,0%) – e medicamentos com ação cardiovascular – losartana (1,6%), nitroprusseto de sódio (1,2%) e norepinefrina (1,0%) – constituem os outros dois principais grupos²⁴ presentes no quadro 9.

Entre os medicamentos citados no quadro 9, ainda estão a tropicamida (solução oftálmica utilizada em procedimentos de diagnósticos), mencionada em 1,2% dos relatos de inefetividade do período analisado, e o suxametônio – relaxante muscular esquelético do tipo despolarizante de ação ultrarrápida, que também pode ser utilizado como adjuvante da anestesia geral (SUCCINIL COLIN, 2019) –, referido em 1,0% dos relatos. Caso o suxametônio seja contabilizado também como um medicamento do grupo dos anestésicos²⁵, aumenta-se mais ainda o percentual deste grupo, o que só reforça a relevância de se buscar soluções para os problemas de inefetividade com esse grupo de medicamentos.

5.9 Algumas medidas de desproporcionalidade dos medicamentos mais notificados como suspeitos de causarem inefetividade

O quadro 10 apresenta informações referentes a duas medidas de desproporcionalidade dos principais medicamentos classificados como suspeitos de causarem

²⁴ Ao considerarmos toda a lista disponível no Apêndice B, o percentual de notificações dos medicamentos oncológicos e dos medicamentos com ação no sistema cardiovascular é, respectivamente, 9,0% e 7,4%.

²⁵ Ressalte-se, contudo, que, de acordo com a classificação Anatômica Terapêutico Química –ATC / OMS, base para se determinar a classificação farmacoterapêutica disponível no quadro 9, o suxametônio é um relaxante muscular de ação periférica e não um anestésico.

inefetividade, nos anos de 2016 e 2017. Essas duas medidas são o número esperado (e) e *reporting odds ratio* ou razão de chances (ROR).

Basicamente, o número e indica o valor esperado de relatos do par medicamento evento adverso quando não há associação entre o medicamento e o evento adverso (reações de inefetividade, no caso). Já o ROR deve ter um valor menor ou próximo de um quando não há associação entre o evento adverso analisado (inefetividade) e o medicamento classificado como suspeito. Mais detalhes sobre essas medidas de desproporcionalidade podem ser verificados no apêndice C.

Quadro 10 \rightarrow Número de notificações de inefetividade recebidas por meio do software Notivisa, número esperado (e) e razão de chances (ROR) dos principais medicamentos classificados como suspeitos de causarem inefetividade, nos anos de 2016 e 2017

Medicamento	Número de notificações de inefetividade (n)	Número Esperado (e)	Razão de chances (ROR)
Bupivacaína, associações contendo	144	3,33	147,21
Midazolam	45	3,52	16,73
Bupivacaína	18	1,21	19,00
Varfarina	15	3,30	4,90
Mesalazina	11	1,47	8,37
Piperacilina e inibidores da enzima	10	5,66	1,80
Filgrastim	10	1,06	10,84
Lidocaína	10	0,61	21,10
Vancomicina	9	15,75	0,56
Polimixina B	8	3,20	2,57
Losartana	8	0,95	9,47
Daunorrubicina	8	0,30	42,00
Ceftriaxona	8	8,13	0,98
Remifentanila	8	0,41	26,72
Tropicamida	7	0,20	64,19
Propofol	6	1,73	3,62
Nitroprusseto de sódio	6	0,22	43,93
Amoxicilina e inibidores da enzima	6	2,73	2,25
Norepinefrina	5	0,44	13,52
Plerixafor	5	0,07	---*
Suxametônio	5	0,12	91,34

* valor impossível de ser calculado, pois para o princípio ativo plerixafor não houve eventos adversos notificados diferentes da reação inefetividade (ver apêndice C).

Note, no quadro 10, que comumente os valores de “*e*” e de *ROR* foram bem superiores ao que seria encontrado caso não houvesse uma relação causal entre o medicamento suspeito e a inefetividade. As exceções, com um número de notificações de inefetividade menor que o valor de “*e*” e *ROR* menor que um, foram a ceftriaxona e a vancomicina, coincidentemente dois antibióticos.

De certa forma, é esperado que houvesse uma desproporcionalidade ($ROR > 1$ e $n > e$) do número de notificações de inefetividade, já que, conforme afirmam Figueras e colaboradores (2002), não há nenhum medicamento eficaz em todos os pacientes, mesmo se seguidas as indicações apropriadas de uso e as dosagens recomendadas. A inefetividade terapêutica é um evento adverso relacionado ao uso de medicamentos e pode ocorrer por variadas situações e ser causada por diferentes mecanismos (HENAO *et al.*, 2016; MEYBOOM, *et al.*, 2000).

Medicamentos podem ser inefetivos e isso não significa necessariamente um problema com o produto. A dificuldade para a GFARM está em determinar quando essa inefetividade se dá por conta de um problema com o medicamento, seja por desvio da qualidade ou por qualquer outra razão relacionada ao medicamento (interação medicamentosa, por exemplo), pois nesse caso há necessidade de uma ação sanitária.

Ressalte-se novamente que outros sinais que não os de desvio da qualidade podem ser identificados por meio de notificações de suspeitas de inefetividade. Um exemplo dessa situação é o caso da interação do clopidogrel (um medicamento antiagregante plaquetário) com o omeprazol (um inibidor da bomba de prótons). De acordo com a *Food and Drug Administration* – FDA, estudos, ainda não totalmente conclusivos, demonstram que o uso de omeprazol pode reduzir a ação terapêutica do clopidogrel (*Food and Drug Administration*, 2010), situação que pode ocasionar a inefetividade desse medicamento.

Em regra, o total de notificações de inefetividade dos medicamentos do quadro 10 foi superior aos os valores encontrados para “*e*”. Similarmente, os valores de *ROR* maiores que um ficaram usualmente no intervalo $ROR = [2,25; 26,72]$. Note também que medicamentos com *ROR* alto também tiveram um total de notificações de inefetividade bem superior ao valor do “*e*”.

Cinco medicamentos se destacam com valores de “*e*” e *ROR* bem superiores aos demais. São a “bupivacaína, associações contendo” ($n = 144$, $e = 3,33$ e $ROR = 147,21$), a daunorrubicina ($n = 8$, $e = 0,30$ e $ROR = 42,00$), a tropicamida ($n = 7$, $e = 0,20$ e $ROR = 64,19$), o nitroprusseto de sódio ($n = 6$, $e = 0,22$ e $ROR = 43,93$) e o suxametônio ($n = 5$, $e =$

0,12 e $ROR = 91,34$). Entre esses cinco medicamentos há dois – bupivacaína e suxametônio – com propriedades anestésicas.

Note, contudo, que quatro desses medicamentos com valores de “ e ” e ROR altos têm um número de notificações de inefetividade (n) baixo em relação ao total de inefetividade notificadas (489) e ao total de notificações enviadas no período analisado (35.370, conforme apêndice C). Nesses casos, com poucos dados da variável de interesse (n), torna-se mais difícil se estabelecer uma relação causal.

A grande exceção é efetivamente a associação de bupivacaína com outros princípios ativos (em regra, a glicose). O seu número de notificações de inefetividade ($n = 144$) é mais de 43 vezes superior ao número esperado de notificações ($e = 3,33$) e o ROR indica que há 147 vezes mais notificações do par medicamento suspeito/inefetividade do que seria expectável se não houvesse relação entre os dois.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adoção do *software* Notivisa a partir de 2008 representou um grande avanço para a Anvisa, no que se refere à forma de recebimento de notificações. Até então as notificações de suspeitas de eventos adversos ao uso de medicamentos eram enviadas por formulários eletrônicos, mas estes não eram armazenados em um banco de dados. Nesse sentido, portanto, o Notivisa constituiu uma inovação extremamente positiva, especificamente para o desenvolvimento de atividades de farmacovigilância. A possibilidade de localizar notificações por período de tempo, por medicamento, por evento adverso notificado, entre outras alternativas, foi um incremento de qualidade para as ações de farmacovigilância da Agência.

Neste trabalho, com o auxílio do MicroStrategy[®], foi possível identificar que há Estados que enviam poucas notificações de suspeitas de inefetividade para o Notivisa, notadamente Estados localizados nas Regiões Norte e Nordeste (sete das nove UFs com coeficiente de notificação por milhão de habitantes inferior a um se localizam na Região Nordeste). Isso contribui para os altos índices de subnotificação, uma das maiores dificuldades para as ações de farmacovigilância. É necessário, portanto, sensibilizar os profissionais de saúde dessas regiões quanto à importância da notificação. Para isso, contudo, é certamente importante que os notificadores dessas regiões (e de outras do país) percebam resultados efetivos em relação às notificações que são encaminhadas para o Notivisa.

Depõe contra essa iniciativa, pelo menos no que se refere às notificações de inefetividade analisadas, o fato de nenhum dos lotes citados nas notificações recebidas no período ter sido objeto de medidas sanitárias por parte da Anvisa. É necessário, portanto, esclarecer aos notificadores a importância dessa vigilância passiva, que se dá por meio das notificações voluntárias encaminhada pelos notificadores, mesmo que não haja medidas sanitárias que resultem no recolhimento de lotes. Deve ficar claro aos notificadores que a ausência dessas medidas sanitárias não implica necessariamente uma falha na atuação da Anvisa. Casos de inefetividade, conforme informa a literatura, podem acontecer. Compete a atuação da Anvisa quando essas inefetividades se dão por problemas com os medicamentos (desvio da qualidade) ou necessidade de adequações (uma interação medicamentosa, por exemplo).

É imperativo também que os notificadores entendam a importância de registrar os lotes e o nome do medicamento suspeito corretamente (escrever o nome do medicamento completo, especialmente quando se trata de uma associação). No que concerne aos lotes, é

fundamental que os notificadores compreendam que registrá-los nos casos de suspeita de inefetividade é essencial para que a análise dessas notificações não fique comprometida.

Ainda com relação aos notificadores, a avaliação da gravidade dos casos por parte destes foi semelhante a dos técnicos da Anvisa. Isso indica um padrão de análise de gravidade próximo entre o notificador e o técnico da vigilância sanitária responsável pela análise da notificação.

O fato de os notificadores utilizarem em quase todos os casos – mais de 90% – os termos “inefetividade de medicamento”, “ineficácia”, “inefetividade” e “inefetividade inesperada de medicamento” denota uma identificação dos profissionais de saúde com esses termos de eventos adversos para se referirem a suspeitas de inefetividade. É oportuno, portanto, se utilizar desses mesmos termos caso se queira comunicar com os notificadores ou fazer buscas ativas – na Internet, por exemplo – de suspeitas de inefetividade.

Com respeito aos medicamentos mais notificados, é relevante observar o grande número de anestésicos relatados como suspeitos, notadamente as associações contendo bupivacaína. O número de notificações aponta para uma desproporcionalidade no número de casos dessas associações, situação que é comprovada por meio do cálculo da *odds ratio* (147,21) e do número esperado de casos (eram esperados três casos, mas se receberam 144), com valores bem superiores aos dos demais medicamentos analisados.

Embora a Anvisa não tenha adotado ainda nenhuma medida específica em relação à bupivacaína, faz-se necessário identificar o motivo desse número de relatos. De acordo Capucho e colaboradores 2008, “estudos de estabilidade de várias formas de um determinado fármaco são muito importantes para o desenvolvimento de um medicamento eficaz e seguro”, especialmente em medicamentos que possam apresentar polimorfos, como é o caso da bupivacaína.

Não se pode esquecer, contudo, que há fatores alheios ao medicamento – como os profissionais de saúde (excesso de trabalhos desses profissionais, expectativas inverossímeis quanto ao medicamento, falhas na técnica de aplicação) e os pacientes (suas doenças de base, faixa etária e o uso de outros produtos indutores do metabolismo, como medicamentos concomitantes, álcool ou cigarro) – que frustram a determinação de uma causalidade associável ao medicamento. Há, portanto, circunstâncias que dificultam o estabelecimento de uma relação causal pujante entre a inefetividade e o medicamento. Corroborando com esta afirmação o fato de 61,7% das notificações recebidas pelo Notivisa no período analisado terem sido avaliadas com a causalidade “*possível*”, casos em que há variáveis diferentes do medicamento passíveis de justificar o evento adverso inefetividade.

Nesse sentido, a ausência no Notivisa de ferramentas que permitam uma análise agrupada das notificações recebidas é algo consideravelmente preocupante. Sem esse tipo de informação, os dados recebidos não geram informações estatísticas relevantes (ainda que a partir de simples medidas de frequência, como número esperado e *reporting odds ratio*), para a tomada de decisão. Em um tempo dinâmico como o atual, em que se necessita cada vez mais de informações tempestivas para a tomada de decisão, isso se mostra algo crítico. No caso específico de notificações de suspeita de inefetividade terapêutica isso é ainda pior, visto que esse tipo de evento adverso é extremamente complexo para se determinar. Estabelecer uma relação causal e tomar uma medida sanitária em casos de inefetividade não é algo simples.

Para assegurar a fluidez dessas informações, e o consequente fortalecimento do sistema de farmacovigilância, é necessário o envolvimento sincronizado de diversos atores – usuários, profissionais de saúde e técnicos de vigilância sanitária. Os profissionais de saúde precisam ser sensibilizados sobre a necessidade de questionar seus pacientes sobre a ocorrência de eventos adversos e de notificá-los para a Anvisa. Da mesma forma, os usuários precisam de orientações sobre o fato de que todo medicamento pode gerar reações adversas e que estas precisam ser não apenas tratadas, mas também notificadas. Certamente é um percurso longo, que envolve a promoção pela Anvisa de campanhas educativas, agilidade e pronta atitude da Agência diante das notificações recebidas.

Nesse sentido, a adoção de um sistema mais robusto, como propõe ser o VigiMed – novo sistema disponibilizado pela Anvisa para cidadãos e profissionais de saúde relatarem eventos adversos de medicamentos e vacinas. Atualmente ele funciona em conjunto com o Notivisa, mas brevemente o substituirá – se mostra interessante, visto que o VigiMed dispõe de funcionalidades mais modernas para avaliação das notificações pela farmacovigilância.

A despeito das limitações do sistema, o Notivisa é uma valiosa ferramenta para a prática da farmacovigilância. Nossos resultados, entretanto, sugerem a existência de alguns ruídos na interface notificador-Notivisa, situação que compromete de forma direta as possíveis ações da Anvisa, as quais seriam deflagradas a partir das informações recebidas pela Agência por meio do Notivisa. Essas informações podem ser o combustível para as ações regulatórias da Anvisa junto ao mercado farmacêutico brasileiro.

7. CONCLUSÕES

As notificações de suspeita de inefetividade recebidas pela Anvisa nos anos de 2016 e 2016 são, em sua maior parte, de notificadores residentes nas Região Sudeste (São Paulo e Rio de Janeiro) e Centro-Oeste (Distrito Federal e Goiás). Fora dessas regiões, outras UFs que apresentam um volume de notificadores considerável são o Paraná e o Ceará. Percebe-se ainda, por meio dos dados avaliados, que os hospitais, com destaque para os hospitais sentinelas, são os principais parceiros da Agência no relato de suspeitas de inefetividade.

É importante que a Anvisa desenvolva atividades que incentivem a notificação de eventos adversos, tanto nessas regiões como naquelas UFs que não têm o hábito de notificar suspeitas de eventos adversos associados ao uso de medicamentos para a Anvisa. Os profissionais de saúde devem ser continuamente sensibilizados sobre a importância da farmacovigilância.

As suspeitas de inefetividade registradas no período analisado são de eventos adversos ocorridos principalmente nos Estados de São Paulo, Minas Gerais, Paraná, Ceará e Rio de Janeiro.

As notificações de inefetividade recebidas no período se referem sobretudo a casos classificados como graves. O fato de os notificadores relatarem principalmente casos graves assinala a relevância de suas notificações e reforça a necessidade de que esses notificadores continuem a enviar suas suspeitas para a Anvisa, independente de terem certeza da relação entre o evento adverso e o medicamento suspeito.

Os termos mais utilizados pelos notificadores para reportar suspeitas de inefetividade foram inefetividade de medicamento, ineficácia e inefetividade. Isso aponta para uma identificação dos notificadores com essa nomenclatura para relatar uma suspeita de inefetividade. Isso não pode ser desconsiderado pela GFARM, especialmente na comunicação com esses profissionais. Deve-se buscar usar a linguagem que é compreendida pelas pessoas.

As duas principais classificações de causalidade atribuídas pelos avaliadores às notificações foram “possível” e “condicional/não classificável”. Isso demonstra a dificuldade que é se estabelecer uma relação causal entre medicamento e inefetividade, visto que nessas classificações de causalidade há outras variáveis que podem justificar o evento adverso inefetividade.

O grupo terapêutico mais presente nas notificações recebidas no período foi o dos anestésicos, com destaque para a bupivacaína associada a outros princípios ativos. A literatura

indica que a bupivacaína é um princípio ativo que pode apresentar polimorfismo. Nesse sentido, é interessante se questionar se os testes utilizados para determinação da eficácia desse medicamento estão adequados. Seria importante a realização de estudos do comportamento polimórfico e morfológico dos fármacos no produto acabado, a fim de se verificar se a forma estável do medicamento é também ativa, especialmente para medicamentos com grande volume de notificações de suspeita de inefetividade, como é o caso da bupivacaína.

Embora nenhum dos lotes citados no período do estudo tenha sido objeto de interdição por parte da Anvisa, deve ficar claro ao notificador a importância de ele continuar a notificar. A atuação da Anvisa não se limita a retirada de medicamentos do mercado.

Apesar de suas limitações, o Notivisa é uma ferramenta importante para a farmacovigilância. Por meio dos dados desse sistema foi possível se calcular algumas medidas de desproporcionalidade. Cinco medicamentos se destacam com valores de “*e*” e *ROR* bem superiores aos demais medicamentos analisados. São a “bupivacaína, associações contendo”, a daunorrubicina, a tropicamida, o nitroprusseto de sódio e o suxametônio. Entre esses cinco medicamentos há dois – bupivacaína e suxametônio – com propriedades anestésicas.

Com exceção das associações de bupivacaína, os demais medicamentos com valores de “*e*” e *ROR* altos têm um número de notificações baixo. Nesses casos, com poucos dados, estabelecer uma relação causal entre o medicamento suspeito e a reação de inefetividade torna-se mais difícil. A grande exceção é efetivamente a associação de bupivacaína com outros princípios ativos.

A dificuldade para obtenção de medidas quantitativas a partir das notificações do Notivisa, mesmo com o uso do MicroStrategy® – que não calculou diretamente as medidas de desproporcionalidade usadas neste trabalho; estas foram calculadas manualmente – mostra-se, contudo, um fator limitante, que precisa ser superado.

Nesse sentido, a adoção do VigiMed gera a expectativa que se tenha uma nova etapa no desempenho das atividades de farmacovigilância por parte da Anvisa.

REFERÊNCIAS

ADENOCARD. Solução injetável. Farmacêutico responsável Cintia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda, 2013. Bula do medicamento.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Código ATC**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Substancia/ATC.htm>>. Acesso em: 29 maio. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Distribuição dos Serviços Sentinelas por unidade federada (2018)**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/1853050/Distribui%C3%A7%C3%A3o++dos+Servi%C3%A7os+Sentinela+s+por+unidade+federada-2018.ppt/0a319b27-7b9c-4f07-b007-321b7f302e26>>. Acesso em: 9 jun. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacovigilância**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/saiba-mais>>. Acesso em: 18 mar. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. GERÊNCIA DE FARMACOVIGILÂNCIA. **Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos**, Brasília: 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guias+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+para+Detentores+de+Registro+de+Medicamentos+-+documento+completo/f3fc06a5-97e6-4bbc-848d-750bcefb99e0>>. Acesso em: 24 abr. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **O que é farmacovigilância**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/o-que-e-farmacovigilancia->>. Acesso em: 12 jun. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada RDC 4, de 10 de fevereiro de 2009**. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_04_2009_.pdf/2a9ef165-c3aa-4b0c-b3a5-0ac1f4baad41>. Acesso em: 24 abr. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada RDC 17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_17_2010_COMP.pdf/5b0e7a28-d29d-4265-8921-34c9b138ae54>. Acesso em: 20 mar. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada RDC 36, de 25 de julho de 2013**. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871504/%281%29RDC_36_2013_COMP.pdf/ca75ee9f-aab2-4026-ae12-6feef3754d13>. Acesso em: 26 abr. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada 255, de 10 de dezembro de 2018**. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e dá outras providências. Disponível em:

< http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%284%29RDC_255_2018_COMP.pdf/247e001e-596b-4865-8692-2eb1328ba31a >. Acesso em: 13 maio. 2019.

AGUIAR, T. O. D. *et al.* **Notificações espontâneas de eventos adversos a medicamentos hospitalares: estudo piloto.** Rev. Ciênc. Ext. v.11, n.1, p.46-61, 2015. Disponível em < http://ojs.unesp.br/index.php/revista_proex/article/view/1046/1084>. Acesso em: 9 jun. 2019.

BRANCO, N. M. C. *et al.* **Notivisa e os Laboratórios de Saúde Pública: A interface da informação em Vigilância Sanitária.** Revista Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, Rio de Janeiro, v. 3, n. 3, p. 130-134, 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/287742408_NOTIVISA_e_os_Laboratorios_de_Saude_Publica_A_interface_da_informacao_em_Vigilancia_Sanitaria>. Acesso em: 29 maio. 2019.

BRANCO, M. A. F. **Sistemas de informação em saúde no nível local.** Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 267-270, 1996. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/csp/v12n2/1512>>. Acesso em: 29 jan. 2018.

BRASIL, R. P. S. L.; CORTEZ, A. L. V. **Análise dos registros de reações adversas aos anestésicos locais reportados à ANVISA.** 2015. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2015. Disponível em: < <http://bdm.unb.br/handle/10483/10782>>. Acesso em: 8 jun. 2019.

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil:** promulgada em 5 de outubro de 1988, atualizada ate a Emenda Constitucional nº 99, de 14 de dezembro de .2017. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 10 fev. 2018.

BRASIL. **Lei 9782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm>. Acesso em: 13 fev. 2017.

CAPTOSEN. Comprimidos. Responsável técnico Fabiana Costa Firmino. Lagoa da Prata: Pharlab Indústria Farmacêutica S.A., 2017. Bula do medicamento.

CAPUCHO, H.C.; MASTROIANNI, P.C.; CUFFINI, S. **Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2008; v. 29, n. 3, p. 277-283. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/595/518>. Acesso em: 8 jun. 2017.

CHRON-ASA 5. Comprimido de liberação prolongada. Farmacêutico responsável Adriano Pinheiro Coelho. Hortolândia: EMS Sigma Pharma Ltda., 2018. Bula do medicamento.

CLORIDRATO DE TETRACICLINA. Cápsulas. Farmacêutico responsável Jadir Vieira Junior. Juiz de Fora: Medquimica Indústria Farmacêutica Ltda., 2017. Bula do medicamento.

COELHO HL. **Farmacovigilância: um instrumento necessário.** Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro 1998, v. 14, n. 4, p. 871-875. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/csp/v14n4/0081.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2017.

DIAS, P.; RIBEIRO, C. F.; MARQUES, F. B. **Medidas de desproporcionalidade na detecção de sinal em farmacovigilância.** Revista Portuguesa de Farmacoterapia, Portugal, 2014, v. 6, p. 31-35. Disponível em: <<http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/36>>. Acesso em: 26 maio 2019.

DORMONID. Solução injetável. Farmacêutico responsável Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2019. Bula do medicamento.

FIGUERAS A. *et al.* **Therapeutic Ineffectiveness: Heads or Tails?** Drug Safety, United States 2002; v. 25, p. 485-87. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200225070-00002>>. Acesso em: 10 fev. 2017.

FRANCESCHI A. *et al.* **Drug therapeutic failures in emergency department patients: A university hospital experience.** Pharmacological Research, United States, 2004, v. 49, p. 85-91. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597157>>. Acesso em: 12 fev. 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole - LECOM Education System.** Disponível em: < <https://lecom.edu/fda-reminder-to-avoid-concomitant-use-of-plavix-clopidogrel-and-omeprazole/>>. Acesso em: 9 jun. 2019.

FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Resolução 2, de 28 de agosto de 2018.** Divulga as estimativas da população para Estados e Municípios com data de referência em 1º de julho de 2018. Disponível em:<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=515&pagina=55&data=29/08/2018>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

GARDENAL. Comprimidos. Farmacêutico responsável Silvia Regina Brollo. Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., 2018. Bula do medicamento.

GONZÁLEZ, C. P. V. *et al.* **Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports – proposal and pilot analysis.** Pharmacoepidemiology and Drug Safety, United States, 2013, v. 22, n. 2, p. 199-206. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074082>>. Acesso em: 11 nov. 2018.

GONZÁLEZ, J. M. *et al.* **Rescate con sulfasalazina antes de inmunosupresores o agentes biológicos en la colitis ulcerosa mal controlada con mesalazina.** Gastroenterología y Hepatología. v. 36, Issue 1, January 2013, p. 7-10. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570512002671?via%3Dihub>>. Acesso em: 9 jun. 2019.

HENAO, YULY *et al.* **Descripción de las Categorías de Causalidad de posibles fallos terapéuticos deportados al programa de Farmacovigilancia de AUDIFARMA SA.** Pharm. care Esp., 2016, v. 18, n. 2, p. 55-66. Disponível em: < <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/310/243>>. Acesso em: 25 mar. 2017.

GAGNE, J. J.; BYKOV K. **On analyzing therapeutic ineffectiveness reports.** *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, United States, v. 22, p. 207-208, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280625>>. Acesso em: 20 ago. 2018.

LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. **Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia.** *Principios de epidemiología del medicamento*, v. 2, p. 1-24, 1993. 258 p. Disponível em: <<https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/lilibres/pem.pdf>>. Acesso em 18 set. 2017.

LUCCHESI, Geraldo. **A Vigilância Sanitária no Sistema Único de Saúde.** In: *Cadernos de Textos da I Conferência Nacional de Vigilância Sanitária*. Brasília. Brasília: Anvisa, 2001, p. 53-69.

MAREVAN. Comprimidos. Farmacêutico responsável Marcia Weiss I. Campos. Rio de Janeiro: Farmoquímica S/A, 2014. Bula do medicamento.

MEYBOOM, R. H.B. *et al.* **The Value of Reporting Therapeutic Ineffectiveness as an Adverse Drug Reaction.** *Drug Safety*, United States, 2000, v. 23, n. 2, 2000, p. 95-99. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200023020-00001>>. Acesso em: 22 abr. 2019.

MESACOL MMX. Comprimido revestido. Farmacêutico responsável Carla A. Inpossinato. Jaguariúna: Takeda Pharma Ltda., 2019. Bula do medicamento.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria 1.660, de 22 de julho de 2009.** Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html>. Acesso em: 31 maio. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre.** In, United Kingdom: World Health Organization, 2008. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/>>. Acesso em: 11 jun. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The Importance of Pharmacovigilance.** Safety Monitoring of Medicinal Product. In, United Kingdom: World Health Organization, 2002. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>>. Acesso em: 12 fev. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Essential medicines and health products. Pharmacovigilance.** Safety Monitoring of Medicinal Product. In, United Kingdom: World Health Organization, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/>. Acesso em: 5 jun. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index.** 2019. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 25 maio 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas.** Washington, D.C.: OPAS, 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5). Disponível em: < <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Resistência aos antibióticos.** Washington, D.C.: OPAS, 2017. Disponível em: < https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5664:folha-informativa-resistencia-aos-antibioticos&Itemid=812>. Acesso em: 12 jun. 2019.

SATO, C. M. **Avaliação e comparação da qualidade de comprimidos revestidos de mesalazina dispensados na Farmácia Escola da UFSC.** 2015. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2015. Disponível em: < <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/159952/TCC%20CINTYA%20MIDORI%20SATO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

SUCCINIL COLIN. Pó para solução injetável. Farmacêutico responsável Florentino de Jesus Krencas. Embu-Guaçu: União Química Farmacêutica Nacional S/A, 2019. Bula do medicamento.

VARALLO *et al.*, **Causas de subnotificação de eventos adversos a medicamentos por profissionais da saúde: revisão sistemática.** Revista Escola de Enfermagem, São Paulo, 2014, USP, v.48, n.4. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000400739>. Acesso em: 13 jun. 2019.

GLOSSÁRIO

Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC, classificação anatômica terapêutica química) – classificação química, terapêutica e anatômica. É uma classificação de medicamentos desenvolvida em Oslo, na Noruega, pelo Centro Colaborador da OMS para Metodologias Estatísticas de Medicamentos. Essa sigla, em conjunto com a Dose Diária Definida – DDD, forma o sistema ATC/DDD, que, desde de 1996, passou a ser reconhecido pela OMS como padrão internacional para os estudos de utilização de drogas. No sistema de classificação ATC, as drogas são divididas em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual eles atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.

Causalidade – é a probabilidade de uma reação adversa ser atribuível ao uso de um medicamento. Segundo a OMS, a causalidade pode ser classificada pelos termos definida, provável, possível, improvável, condicional/não classificada ou não acessível/não classificável. É um julgamento clínico em que não é necessário se ter certeza absoluta das causas. Baseia-se em critérios preditivos (conhecimento prévio), temporais e diagnósticos.

Confidencialidade – manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais de saúde e instituições, incluindo identidades pessoais e todas as informações médicas pessoais. Salienta-se que é papel da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em articulação com a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, “assegurar a confidencialidade da identidade dos notificantes e pacientes/usuários” (artigo 17, inciso XIV, Portaria de Consolidação nº 4 / Ministério da Saúde, de 28 de setembro de 2017).

Datavisa – sistema interno de informação da Anvisa, que reúne dados sobre o cadastro de produtos e empresas, além de controlar a tramitação e o arquivo dos documentos na Agência. Os produtos sujeitos à regulamentação da Anvisa têm sua composição descrita nesse sistema.

Desvio de Qualidade – é o “afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo” (RDC 17/2010).

Erro de Medicação – qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode levar ao uso inadequado de um determinado medicamento.

Evento Adverso (EA) – qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento. Consideram-se eventos adversos: suspeitas de reações adversas a medicamentos; eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos; eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; interações medicamentosas; inefetividade terapêutica, total ou parcial; intoxicações relacionadas a medicamentos; uso abusivo de medicamentos; erros de medicação, potenciais e reais.

Evento Adverso Grave – são consideradas graves as situações apresentadas a seguir:

- Óbito;
- Ameaça à vida: Há risco de morte no momento do evento;
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente;
- Incapacidade significativa ou persistente: interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal;
- Anomalia congênita;
- Suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento;
- Evento clinicamente significativo.

Evento Adverso Inesperado – É qualquer experiência nociva que não esteja descrita na bula do medicamento, incluindo eventos que possam ser sintomaticamente e fisiopatologicamente relacionados a um evento descrito na bula, mas que diferem desse evento pelo grau de severidade e especificidade. Além disso, é considerado inesperado o evento adverso cuja natureza, severidade ou desfecho é inconsistente com a informação contida na bula.

Evento clinicamente significativo – qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessite de intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

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

Farmacovigilância – ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos.

Notificação – é o ato de informar a ocorrência de evento adverso a medicamento para os detentores de registro, autoridades sanitárias ou outras organizações.

Notificação voluntária – é toda e qualquer suspeita de reação adversa a um determinado medicamento que é, espontaneamente, transmitida pelos profissionais de saúde para as empresas farmacêuticas ou centros de farmacovigilância. É considerado um método não intervencionista como gerador de hipóteses de sinais e de baixo custo. É um dos métodos mais tradicionais usados pela farmacovigilância para a captação de informações.

Notificador – pessoa física, profissional de saúde ou cidadão, que realizou a notificação, seja por meio do Notivisa ou por outras ferramentas (e-mail, telefone, ouvidoria, etc.).

Notivisa – Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária, desenvolvido para receber notificações de incidentes, eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária.

Reação Adversa a Medicamento (RAM) – 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.

Reação Adversa Descrita – é uma reação adversa que está descrita na bula do medicamento, ainda que não literalmente (isso é, uma reação pode ser considerada descrita por meio de sinônimos. Por exemplo, uma erupção cutânea pode também ser chamada de "rash" ou mesmo ser citada em bula, genericamente, como reação de hipersensibilidade).

Reação Adversa Grave – é qualquer reação adversa associada ao uso do medicamento que resulte em morte, ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente, deficiência/incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita/defeito do nascimento, efeito clinicamente importante, consequência clínica adversa grave.

Reação Adversa Inesperada – é uma reação adversa não descrita na bula ou, ainda que descrita, possua natureza, severidade, frequência ou desfecho diferente das características do medicamento.

Reação Adversa Letal (óbito) – é uma reação adversa grave em que se suspeita que um dado medicamento promoveu uma reação adversa, relacionada direta ou indiretamente com a morte

em questão, mesmo que o paciente possua fatores predisponentes para o ocorrido. Sempre que possível, deverão ser notificados dados *post mortem* ou dados adicionais a fim de auxiliar a classificação da causalidade.

Reação Adversa Não-Grave – é uma reação adversa que não foi enquadrada como grave, isso é, uma reação que não contempla os critérios de reação adversa grave.

Risco – probabilidade de um indivíduo desenvolver um resultado (doença ou outro desfecho clínico), em um determinado período de tempo.

Sinal – conjunto de notificações sobre uma possível relação causal entre um evento adverso a um medicamento, até então desconhecida ou documentada de modo incompleto, sendo necessário mais de uma notificação, dependendo da severidade do evento e da qualidade da informação. É necessário estabelecer a força de associação, importância clínica (severidade e impacto de saúde pública) e o potencial para a adoção de medidas preventivas.

Queixa Técnica – qualquer notificação de suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva.

Usuário – todo demandante de informação, interno ou externo à Anvisa. Pode ser um profissional de saúde ou não.

WHO-ART – Terminologia de Reações Adversas a Medicamentos codificada e elaborada pela OMS para ser utilizada no programa de farmacovigilância da OMS.

**APÊNDICE A – LISTA DOS LOTES CITADOS NOS MEDICAMENTOS
CLASSIFICADOS COMO SUSPEITOS NAS NOTIFICAÇÕES DE INEFETIVIDADE
RECEBIDAS PELO NOTIVISA NOS ANOS DE 2016 E 2017**

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Aciclovir	1703698	01
Ácido tranexâmico	1924259	01
Ácido valpróico	1012735	01
Adenosina	BC-002/16	01
	16F00012	01
	BC ç 002/17	01
Anti-Inflamatório não esteroideal não especificado	Não informado	01
Albendazol	916	01
Alprazolam	L886229	02
Ambroxol	3HE34	01
Amicacina	9071013	01
Amiodarona	1514172	01
	6E9469	01
	6E9470	01
Amitriptilina	Não informado	01
Amoxicilina e inibidores da enzima	659061	01
	480494	01
	Não informado	03
Ampicilina	Não informado	01
Ampicilina e inibidores da enzima	78KF2675	01
	Não informado	01
Anfotericina B	1535560	01
	Não informado	01
Asparaginase	2016100101	01
	Não informado	01
Atazanavir	Não informado	01

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Atenolol	Não informado	01
Atracúrio	16075021	01
Azatioprina	140766	01
	Não informado	01
Azitromicina	16H42D	01
Azul de Trypan**	144TY	02
Bamifilina	1043137	01
Belimumabe	Não informado	02
Benzilpenicilina benzatina	2505388	03
	2505334	01
Bromazepam	1611420	01
	0B8987	01
Brometo de rocurônio	16086135	01
	32360	01
	Não informado	01
Bupivacaína	15118266	03
	16121245	03
	16064190	02
	A061037	02
	AR 011/15	01
	15128894	01
	15129185	01
	17010604	01
	A061039	01
	16064046	01
	16075066	01
	Não informado	01
Bupivacaína, associações contendo*	16121245	08
	AR011/15	07
	16086090	07

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Bupivacaína, associações contendo (continuação)*	17042468	07
	AR 011/15	06
	15128894	06
	16032071	06
	15075492	05
	15118389	05
	AR010/15	05
	16075049	05
	15086113	04
	AR010/16	04
	16064144	04
	16064385	04
	AR 008/16	03
	15064638	02
	AR007/15	02
	011/15	02
	16032070	02
	15075272	02
	16010116	02
	16053260	02
	14111465	01
	15070583	01
	15064423	01
	AR002/15	01
	14118071	01
	14096431	01
	15107299	01
	AR-011/15	01
	L15128894	01
	14091130	01
14101362	01	
AR-007/16	01	

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Bupivacaína, associações contendo (continuação)*	AR001/15	01
	AR007/16	01
	006/16	01
	010/15	01
	AR 010/16	01
	AR 010116	01
	R01016	01
	15118266	01
	1507545492	01
	15010041	01
	Ar 008/16	01
	AR 007/16	01
	16064190	01
	16096756	01
	AR0005/16	01
	AR005/16	01
	AR008116	01
	17010604	01
	004/17	01
	17042999	01
17010365	01	
Não informado	12	
Cabergolina	16021243	01
Cafeína	Não informado	02
Captopril	L7647007	01
Cefaclor	831948	01
Cefalexina*	106257c	01
	106382c	01
	106774C	01
Cefepima	3226244	02

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Cefepima (continuação)	10024S/106180C	02
	7402616	02
	3226233	01
	3226300	01
	106139C	01
	7402585	01
	100024S	01
	7402628	01
Cetoconazol	1612576	01
Ciclofosfamida	6J104K	01
	Não informado	01
Ciclosporina	sc723	01
Ciprofloxacino	1504238	01
Citalopram	FM5007	01
Citarabina	S07045	01
Clonazepam	15054243	01
	16085724	01
Clopidogrel	013181	01
Cloridrato de venlafaxina	559790	01
Cloroquina	Não informado	01
Cloxacolam	1513471	01
Corticóide não especificado	Não informado	01
Daunorrubicina*	10036	05
	10037	05
	A10038	01
	SF15011	01
Deltametrina	B16K0100	01
Dexametasona	NF231	01
Dipirona	Não informado	01
Docetaxel	31170004	01

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Dolutegravir	Não informado	01
Doxorrubicina	505250A	01
Drospirenona e estrógeno	Não informado	01
Eculizumabe	Não informado	01
Enoxaparina	JB511X	01
	5SK67	01
Escitalopram	16070789	02
Estradiol, associações contendo	Não informado	01
Etilefrina	427169D	01
Fator VIII da coagulação	15L03751	01
Fenitoína	14561016	01
Fenobarbital	5E2108	01
	15107491	01
Fenoterol	11115	01
Fentanila	16053564	01
Fentanila	16118199	03
Filgrastim	16051053	03
	15090523	02
	15040615	01
	1509193	01
	FL599A	01
	FL5062A	01
	FL5064A	01
Fluconazol	Não informado	01
Fluoxetina	25721530	01
Fluoxetina	733468	01
Fluoxetina	25721723	01
Fluticasona	Não informado	01
Fluticasona e vilanterol	Não informado	01

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina	157000098	01
Furosemida	7031339	01
	9067069	01
Galantamina	175315	01
Ganciclovir	480070A	01
	0000102358	01
	453186A	01
Heparina	16070172	01
	16042980	01
	16107813	01
Hidroclorotiazida	150198	01
Hidrocortisona	16031006	02
Indapamida	432549	01
Ioversol	H079A4	01
	H080A4	01
Lamotrigina	463955	01
Leflunomida	15096840	01
	978799	01
	Não informado	01
Letrozol	438986	01
Levodopa e inibidor da descarboxilase	8992049	01
Levonorgestrel	1504197	01
	Não informado	01
Levonorgestrel e estrógeno	4h389	01
Lidocaína	16090968	06
	LL-200/15	03
	16053716	01
Lidocaína, associações contendo	15096610	01

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Lidocaína, associações contendo (continuação)	16064143	01
	16085770	01
	16064157	01
Lítio	0411/15	01
Loperamida	Não informado	01
Lopinavir e ritonavir	Não informado	01
Losartana	14181262	05
	1600677	01
	MR3275	01
	1700839	01
Meropeném	007575	01
Mesalazina	727352	01
	L813357	01
	776994	01
	k13402A	01
	Não informado	07
Metadona	15129174	01
Metotrexato	T13971	01
Midazolam	7547006	24
	1539486	03
	16031663	03
	AP-047/16	02
	1539489	02
	ap060/16	02
	AP065/15	01
	15031748	01
	15020864	01
	16021234	01
	7523028	01

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Midazolam (continuação)	16100493	01
	AP184/16	01
	AP 184/16	01
	AP 060/16	01
Mirtazapina	Não informado	01
Misoprostol	1505047	01
Medicamento não informado	Não informado	01
Nimesulida	L1708246	01
Nitroprusseto de sódio	15111049	03
	16096680	01
	Não informado	02
Nivolumabe	Não informado	01
Norepinefrina	AB 056/15	03
	78IK0097	01
	16040545	01
Nortriptilina	1524510	01
Ocitocina	1525939	01
	1604358	01
Octreotida	348354	01
Olmesartana medoxomila	16030701	01
Omeprazol	17020650	01
Ondansetrona	AQ014/15	01
Orlistate	REQ 174280-1	01
Oxacilina	78KI4160	02
	78IC0105	01
Oxcarbazepina	16011052	01
	2705611	01
Palivizumabe	380856-x	01
Paroxetina	PA0215017A	01
Petidina	1527233	03

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Piperacilina e inibidores da enzima*	7104178	03
	78IK0027	02
	L78IB0029	01
	7104154	01
	7104185	01
	7104123	01
	5400400	01
	5400433	01
	7104193	01
	78KD1530	01
	Não informado	01
Plerixafor	j4001h95	04
	j4001495	01
Polimixina B	Não informado	08
Pramipexol	012490	01
Prednisona	16096566	01
Propofol	15064969	01
	16075177	01
	16096535	01
	16PF20008	01
	A051256	01
	A061250	01
Quetiapina	013340	01
Regorafenibe	Não informado	01
Remifentanila	16031639	02
	16064334	01
	16074965	01
	16074971	01
	16010133	01
	16010033	01
Risperidona	440398	01
	16096460	01

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Rivaroxabana	Não informado	01
Ropivacaína	LBBB	01
Rosuvastatina	43753	01
Salbutamol	FL2G	01
Sertralina	XT5016032A	01
Sevoflurano	008205	01
Sibutramina	6404039	01
Sinvastatina	Não informado	01
Sulfadiazina	160771	01
Sulfametoxazol e trimetoprima	Não informado	01
Suxametônio	1518727	05
Tacrolimo	16c0578	01
Teicoplanina	16118397	01
	Não informado	01
Telmisartana	2693478	01
Toxina botulínica	Não informado	01
Tropicamida	17064607	06
Vancomicina	105844C	01
	106227C	01
	107050C	01
	1935245	01
	1935255	01
	1935263	01
	1935259	01
	1935269	01
	Não informado	01
Varfarina	1607049	03
	1603298	02
	2490137	02
	9736008	02
	9736009	02

Princípio ativo	Lote citado	Frequência
Varfarina (continuação)	2310134	01
	2490127	01
	4229329	01
	Não informado	01
Vortioxetina	Não informado	01
Total***		536

Observações:

* medicamentos em que há notificações em que diferentes lotes são citados em uma mesma notificação;

** O Azul de Trypan não está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária como medicamento, embora tenha sido notificado no Notivisa pelo formulário de medicamentos;

*** O total (536) é superior ao número de medicamentos classificados como suspeitos nas notificações de inefetividade do período (526) porque há notificações em que o notificador informa para um mesmo medicamento mais de um lote suspeito.

**APÊNDICE B – LISTA COMPLETA DOS MEDICAMENTOS CLASSIFICADOS COMO
SUSPEITOS NAS NOTIFICAÇÕES DE INEFETIVIDADE RECEBIDAS PELO
NOTIVISA NOS ANOS DE 2016 E 2017**

Medicamento suspeito	Classificação Farmacoterapêutica	Número de notificações em que é citado
Bupivacaína, associações contendo	Anestésicos locais	144
Midazolam	Hipnóticos e sedativos	45
Bupivacaína	Anestésicos locais	18
Varfarina	Agentes antitrombóticos	15
Mesalazina	Agentes anti-inflamatórios intestinais	11
Piperacilina e inibidores da enzima	Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	10
Filgrastim	Citocinas e imunomoduladores	10
Lidocaína	Anestésicos locais	10
Vancomicina	Outros antibacterianos para uso sistêmico	09
Polimixina B	Polimixinas	08
Losartana	Antagonistas da Angiotensina II (monodroga)	08
Daunorrubicina	Antibióticos citotóxicos e substâncias relacionadas	08
Ceftriaxona	Cefalosporinas de terceira geração	08
Remifentanila	Anestésicos gerais	07
Tropicamida	Midriáticos e ciclopégicos	06
Propofol	Outros anestésicos gerais	06
Nitroprusseto de sódio	Agentes com ação sobre o músculo liso arteriolar	06
Amoxicilina e inibidores da enzima	Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	05
Norepinefrina	Estimulantes cardíacos exceto glicosídeos cardíacos	05
Plerixafor	Citocinas e imunomoduladores	05
Suxametônio	Agentes relaxantes musculares de ação periférica	05
Benzilpenicilina benzatina	Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	04
Cefepima	Cefalosporinas de quarta geração	04
Fentanila	Anestésicos gerais	04
Lidocaína, associações contendo	Anestésicos locais	04
Adenosina	Outras preparações cardíacas	03
Amiodarona	Antiarrítmicos classe III	03
Brometo de rocurônio	Agentes relaxantes musculares de ação periférica	03
Fluoxetina	Antidepressivos	03
Ganciclovir	Antivirais de ação direta	03
Heparina	Agentes antitrombóticos	03

Medicamento suspeito	Classificação Farmacoterapêutica	Número de notificações em que é citado
Leflunomida	Imunossuppressores	03
Oxacilina	Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	03
Petidina	Opióides	03
Alprazolam	Ansiolíticos	02
Ampicilina e inibidores da enzima	Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	02
Anfotericina b	Antimicóticos para uso sistêmico	02
Asparaginase	Agentes antineoplásicos	02
Azatioprina	Imunossuppressores	02
Azul de Trypan*	---	02
Belimumabe	Imunossuppressores	02
Bromazepam	Ansiolíticos	02
Cafeína	Psicoestimulantes	02
Cefalexina	Cefalosporinas de primeira geração	02
Ciclofosfamida	Agentes alquilantes (antineoplásicos)	02
Clonazepam	Antiepiléticos	02
Enoxaparina	Agentes antitrombóticos	02
Escitalopram	Antidepressivos	02
Fenobarbital	Antiepiléticos	02
Furosemida	Diuréticos de alça	02
Hidrocortisona	Corticosteroides	02
Ioversol	Meios de contraste para raios-X, iodados	02
Levonorgestrel	Contraceptivos hormonais para uso sistêmico	02
Ocitocina	Hormônios do lobo posterior da pituitária	02
Oxcarbazepina	Antiepiléticos	02
Risperidona	Antipsicóticos	02
Teicoplanina	Outros antibacterianos para uso sistêmico	02
Aciclovir	Antivirais de ação direta	01
Ácido tranexâmico	Antifibrinolíticos	01
Ácido valpróico	Antiepiléticos	01
Albendazol	Antinematódeos	01
Ambroxol	Expectorantes excluindo associações com antitussígenos	01
Amicacina	Aminoglicosídeos antibacterianos	01
Amitriptilina	Antidepressivos	01
Ampicilina	Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	01
Anti-inflamatório não esteroidal não especificado	Agentes anti-inflamatórios não esteroidais	01
Atazanavir	Antivirais de ação direta	01

Medicamento suspeito	Classificação Farmacoterapêutica	Número de notificações em que é citado
Atenolol	Betabloqueadores seletivos	01
Atracúrio	Agentes relaxantes musculares de ação periférica	01
Azitromicina	Macrolídeos	01
Bamifilina	Agentes contra doenças obstrutivas das vias aéreas	01
Cabergolina	Inibidores da prolactina	01
Captopril	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)	01
Cefaclor	Cefalosporinas de segunda geração	01
Cetoconazol	Antimicóticos para uso sistêmico	01
Ciclosporina	Imunossuppressores	01
Ciprofloxacino	Quinolonas antibacterianas	01
Citalopram	Antidepressivos	01
Citarabina	Agentes antineoplásicos	01
Clopidogrel	Agentes antitrombóticos	01
Cloroquina	Antimaláricos	01
Clozapolam	Ansiolíticos	01
Corticóide não especificado	Corticosteróides para uso sistêmico	01
Deltametrina	Ectoparasiticidas incluindo escabicidas, inseticidas e repelentes	01
Dexametasona	Glicocorticoides	01
Dipirona	Outros analgésicos e antipiréticos	01
Docetaxel	Agentes antineoplásicos	01
Dolutegravir	Antivirais de ação direta	01
Doxorrubicina	Antibióticos citotóxicos e substâncias relacionadas	01
Drospirenona e estrógeno	Progestágenos e estrógenos em associação	01
Eculizumabe	Imunossuppressores	01
Estradiol, associações contendo	Estrógenos naturais e semissintéticos, monodroga	01
Etilefrina	Estimulantes cardíacos exceto glicosídeos cardíacos	01
Fator VIII da coagulação	Fatores da coagulação sanguínea	01
Fenitoína	Antiepiléticos	01
Fenoterol	Agonistas seletivos de receptores beta2-adrenérgico	01
Fluconazol	Antimicóticos para uso sistêmico	01
Fluticasona	Glicocorticoides	01
Fluticasona e vilanterol	Adrenérgicos e outros agentes para doença obstrutiva das vias aéreas	01

Medicamento suspeito	Classificação Farmacoterapêutica	Número de notificações em que é citado
Fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina	Antivirais para o tratamento de infecções por HIV, associações	01
Galantamina	Medicamentos antidemência	01
Hidroclorotiazida	Diuréticos tiazídicos	01
Indapamida	Diuréticos, excluindo tiazidas	01
Lamotrigina	Antiepiléticos	01
Letrozol	Antagonistas hormonais e agentes relacionados	01
Levodopa e inibidor da descarboxilase	Antiparkinsonianos	01
Levonorgestrel e estrógeno	Contraceptivos hormonais para uso sistêmico	01
Lítio	Antipsicóticos	01
Loperamida	Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/anti-infecciosos intestinais	01
Lopinavir e ritonavir	Antivirais para o tratamento de infecções por HIV, associações	01
Medicamento não informado	NI	01
Meropeném	Derivados do carbapenem	01
Metadona	Medicamentos utilizados no tratamento da dependência de opióides	01
Metotrexato	Imunossuppressores	01
Mirtazapina	Antidepressivos	01
Misoprostol	Medicamentos para úlcera péptica e doenças de refluxo gastresofágico	01
Nimesulida	Outros agentes anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroidais	01
Nivolumabe	Anticorpos monoclonais	01
Nortriptilina	Antidepressivos	01
Octreotida	Inibidores dos hormônios de crescimento	01
Olmesartana medoxomila	Antagonistas da Angiotensina II (monodroga)	01
Omeprazol	Medicamentos para úlcera péptica e doenças de refluxo gastresofágico	01
Ondansetrona	Antieméticos e antinauseantes	01
Orlistate	Produtos antiobesidade de ação periférica	01
Palivizumabe	Imunoglobulinas	01
Paroxetina	Antidepressivos	01
Pramipexol	Agentes dopaminérgicos	01
Prednisona	Glicocorticoides	01
Quetiapina	Antipsicóticos	01
Regorafenibe	Agentes antineoplásicos	01
Rivaroxabana	Agentes antitrombóticos	01
Ropivacaína	Anestésicos locais	01

Medicamento suspeito	Classificação Farmacoterapêutica	Número de notificações em que é citado
Rosuvastatina	Agentes modificadores de lipídeos	01
Salbutamol	Agonistas seletivos de receptores beta2-adrenérgico	01
Sertralina	Antidepressivos	01
Sevoflurano	Anestésicos gerais	01
Sibutramina	Produtos antiobesidade de ação central	01
Sinvastatina	Agentes modificadores de lipídeos	01
Sulfadiazina	Sulfonamidas de ação intermediária	01
Sulfametoxazol e trimetoprima	Sulfonamidas e trimetoprima	01
Tacrolimo	Imunossuppressores	01
Telmisartana	Antagonistas da Angiotensina II (monodroga)	01
Toxina botulínica	Agentes relaxantes musculares de ação periférica	01
Venlafaxina	Antidepressivos	01
Vortioxetina	Antidepressivos	01

Total **526****

Observações:

* O Azul de Trypan não está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária como medicamento, embora tenha sido notificado no Notivisa pelo formulário de medicamentos.

** O total de medicamentos classificados como suspeitos nas notificações de inefetividade do período (526) é inferior ao total de lotes presente no Apêndice A (536) porque há notificações em que o notificador informa para um mesmo medicamento mais de um lote suspeito.

APÊNDICE C – MÉTODO DE CÁLCULO DAS MEDIDAS DE DESpropORCIONALIDADE

A detecção de sinal em farmacovigilância baseada na notificação espontânea de RAM pode ocorrer por meio da análise qualitativa tradicional das notificações individuais ou por meio da aplicação de métodos quantitativos para a análise de bases de dados de maneira agrupada. A expressão *data mining* refere-se à extração de informação relevante de grandes bases de dados, frequentemente com o uso de algoritmos para descobrir padrões ocultos de associações ou ocorrência não esperadas, isto é, sinais (DIAS, *et al.*, 2014).

Várias técnicas podem ser usadas para a extração dessa informação, entre elas as “medidas de desproporcionalidade”. De acordo com Dias e colaboradores (2014), essas medidas “quantificam o caráter inesperado do número de notificações observadas para determinado par fármaco/evento adverso face ao esperado, com base na frequência de notificações envolvendo o fármaco e o evento adverso em questão”.

Os métodos de *data mining* aplicados à farmacovigilância caracterizam-se por apontar em que medida o número de casos de determinado evento adverso observado difere do número de casos esperados. São medidas de desproporcionalidade. Dessa forma, ao considerarmos o par medicamento/evento adverso (inefetividade), é possível construir, a partir de uma base de dados (no caso, o Notivisa), a seguinte tabela de contingência 2x2:

	Evento adverso de interesse (inefetividade)	Todos os outros eventos adversos	Total
Medicamento de interesse	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Outros medicamentos	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
Total	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

No caso do objeto de estudo desta dissertação, esses coeficientes representam:

a – número de casos em que é citado o evento adverso inefetividade para o medicamento de interesse;

b – número de eventos adversos notificados para o medicamento de interesse que envolvem qualquer evento adverso diferente de inefetividade;

c – número de casos em que é citada inefetividade para os demais medicamentos;

d – o número de eventos adversos diferentes de inefetividade associados aos demais medicamentos.

Observe que, neste trabalho, para o cálculo correto dos coeficientes “*b*” e “*d*”, devem ser eliminados os relatos de inefetividade. Para isso, no MicroStrategy®, foi utilizado uma regra de negócio do *software* em que se excluíram os termos preferencias disponíveis no Notivisa para localização de suspeitas de inefetividade (no caso, “anestesia insuficiente”, “diminuição da resposta terapêutica”, “gravidez durante uso de contraceptivo oral”, “inefetividade de medicamento”, “inefetividade inesperada de medicamento”, “inefetividade”, “ineficácia”, “interação medicamentosa inibitória”, “interação medicamentosa”, “medicamento inefetivo”, “resistência”, “taquifilaxia” e “tolerância”).

Nesta dissertação, foram utilizadas duas medidas de desproporcionalidade. Uma delas foi o número esperado (*e*) de relatos do par medicamento/evento adverso (EA). O número *e* indica o valor esperado de relatos do par medicamento evento adverso quando não há associação entre o medicamento e o evento adverso. Esse número é calculado pela seguinte fórmula:

$$e = \frac{(a + c) \cdot (a + b)}{(a + b + c + d)}$$

A outra medida de desproporcionalidade utilizada foi a *ROR* (*reporting odds ratio*), a razão de chances. Habitualmente cada evento adverso ocorre para um medicamento em uma proporção pequena do total de notificações, e geralmente $a \ll b$ ou $c \ll d$ (DIAS, *et al.*, 2014).

Um valor de *ROR* igual a um quer dizer que não há relação, na base de dados analisada, entre o medicamento e o evento adverso (EA). Já um valor de *ROR* igual a quatro indica que há quatro vezes mais notificações envolvendo o par medicamento/evento adverso do que seria expectável se não houvesse associação entre os dois. A razão de chances é calculada pela fórmula:

$$ROR = \frac{(a \cdot d)}{(b \cdot c)}$$

Os coeficientes *a* e *c* ($a+c = 489$) foram obtidos diretamente a partir do MicroStrategy®, assim como a soma de $b + d$ (35.370).

O número de notificações de outros eventos diferentes de inefetividade para o medicamento de interesse (*b*) e para os demais medicamentos (*d*) foi obtido a partir de planilhas Microsoft Office Excel® geradas pelo MicroStrategy®. O dado não foi fornecido automaticamente pelo MicroStrategy®, portanto, mas sim obtido a partir de filtros e padronizações feitas no Excel®. Isso demandou muito tempo. Não se trata de algo

automaticamente gerado pelos *softwares* utilizados. É importante também salientar as limitações inerentes às ferramentas de busca dessas bases de dados.

A título de ilustração, o quadro 11 apresenta as informações utilizadas no caso do par “associação de bupivacaína com outro princípio ativo” e “evento adverso inefetividade”.

Quadro 11 – “Tabela” de contingência 2x2 para a associação de bupivacaína com outro princípio ativo, de acordo com as notificações recebidas pelo Notivisa em 2016 e 2017

Medicamento	Evento adverso de interesse (inefetividade)	Todos os outros eventos adversos	Total
Bupivacaína, associações contendo	144	100	244
Outros medicamentos	345	35.270	35.615
Total	489	35.370	35.859

Dessa forma:

$$e = \frac{(a + c) \cdot (a + b)}{(a + b + c + d)} = \frac{(144 + 345) \cdot (144 + 100)}{(35859)} = \frac{(489) \cdot (244)}{(35859)} = \frac{119316}{(35859)} \cong 3,33$$

$$ROR = \frac{(a \cdot d)}{(b \cdot c)} = \frac{(144 \times 35270)}{(100 \times 345)} = \frac{(5.078.880)}{(34.500)} \cong 147,21$$

Observe que ambas as medidas de desproporcionalidade apontam claramente para um excesso de notificações de inefetividade da associação de bupivacaína com outro princípio ativo. Nesse caso, eram esperadas (*e*) aproximadamente três notificações e foram recebidas 144 notificações de inefetividade. Já o *ROR* igual a aproximadamente 147 indica que há 147 vezes mais notificações do par “bupivacaína, associações contendo”/inefetividade do que seria expectável se não houvesse associação entre essa associação e a inefetividade.

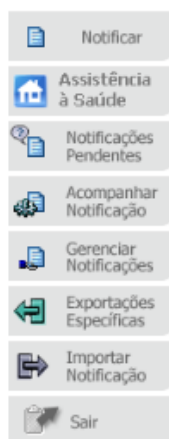
O quadro 12 apresenta os dados utilizados para o cálculo de *ROR* e do valor de *e* dos principais medicamentos classificados como suspeitos de causarem inefetividade, no *software* Notivisa, nos anos de 2016 e 2017 (são os dados detalhados do quadro 10, da página 74).

Quadro 12 – Dados obtidos por meio do *software* Notivisa dos principais medicamentos classificados como suspeitos de causarem inefetividade, nos anos de 2016 e 2017, e valores calculados a partir desses dados

Medicamento	Medicamento de interesse		Demais medicamentos		Resultados	
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	Razão de chances (ROR)
Bupivacaína, associações contendo	144	100	345	35270	3,33	147,21
Midazolam	45	213	444	35157	3,52	16,73
Bupivacaína	18	71	471	35299	1,21	19,00
Varfarina	15	227	474	35143	3,30	4,90
Mesalazina	11	97	478	35273	1,47	8,37
Piperacilina e inibidores da enzima	10	405	479	34965	5,66	1,80
Filgrastim	10	68	479	35302	1,06	10,84
Lidocaína	10	35	479	35375	0,61	21,10
Vancomicina	9	1146	480	34224	15,75	0,56
Polimixina B	8	227	481	35143	3,20	2,57
Losartana	8	62	481	35308	0,95	9,47
Daunorrubicina	8	14	481	35356	0,30	42,00
Ceftriaxona	8	588	481	34782	8,13	0,98
Remifentanila	8	22	481	35348	0,41	26,72
Tropicamida	7	8	482	35362	0,20	64,19
Propofol	6	121	483	35249	1,73	3,62
Nitroprusseto de sódio	6	10	483	35360	0,22	43,93
Amoxicilina e inibidores da enzima	6	194	483	35176	2,73	2,25
Norepinefrina	5	27	484	35343	0,44	13,52
Plerixafor	5	0	484	35370	0,07	---*
Suxametônio	5	4	484	35366	0,12	91,34

* como no caso do caso do plerixafor não houve notificações de eventos adversos diferentes da inefetividade, o valor do coeficiente $b = 0$. Nesse caso, o denominador da ROR será também igual a zero (pois $b.c = 0.c = 0$). Como matematicamente não é possível se dividir por zero (formula ilusória), não há resultado para o valor de ROR do suxametônio.

ANEXO A - FORMULÁRIO COMPLETO PARA AVALIAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS RECEBIDAS PELO NOTIVISA



[Manual](#)

[Versão](#)

[Dicionário de exportação](#)

FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DA NOTIFICAÇÃO

(*) Campos Obrigatórios

Avaliação Final		
Avaliador		
Classificação da suspeita:	...: Selecione ...	
Qualidade de Preenchimento dos campos da notificação:	...: Selecione ...	
Gravidade do evento adverso, segundo o parecer técnico:	...: Selecione ...	
A notificação necessita de acompanhamento ou complementação de dados?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não se aplica	
Dados do Evento Adverso		
<input type="radio"/> CONFUSÃO <input type="radio"/> TREMOR		
Suspeitas de evento adverso pelo avaliador		
Evento Notificador	Evento Avaliador	Parecer Final
CONFUSÃO		
TREMOR		
Medicamentos Suspeitos		
<input type="radio"/> FENERGAN		
Quais as datas para tentativa de contato		
Clique em "Adicionar" para inserir a data de tentativa de contato.		
<input type="button" value="Adicionar"/> <input type="button" value="Corrigir"/> <input type="button" value="Excluir"/>		
Classe do medicamento (ATC) pelo avaliador		
ATC Notificador	ATC Avaliador	
Relação temporal entre o uso do medicamento e ao evento adverso:	<input type="radio"/> Plausível <input type="radio"/> Não Plausível <input type="radio"/> Ignorado	
Avaliação:	<input type="text"/>	
Referências bibliográficas:	<input type="checkbox"/> Bulário Eletrônico da Anvisa <input type="checkbox"/> DailyMed <input type="checkbox"/> I-Helps <input type="checkbox"/> Micromedex <input type="checkbox"/> DATAVISA <input type="checkbox"/> Outros	
Classificação final do Evento Adverso:	...: Selecione ...	
Nome do Avaliador:	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	
Data:	2/4/2019	
Comentários:	<input type="text"/>	

ANEXO C – CATEGORIAS DE CAUSALIDADE DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

A causalidade é a probabilidade de uma reação adversa ser atribuível ao uso de um medicamento. Segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS, a causalidade pode ser classificada pelos termos definida, provável, possível, improvável, condicional/não classificada ou não acessível/não classificável. É um julgamento clínico em que não é necessário se ter certeza absoluta das causas. Baseia-se em critérios preditivos (conhecimento prévio), temporais e diagnósticos.

De acordo com a classificação da OMS, a causalidade recebe a seguinte descrição:

Causalidade “definida” – um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, que ocorre em um espaço de tempo plausível após a administração do medicamento e que não pode ser atribuído à doença de base ou a outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacologicamente ou fenomenologicamente definido, utilizando um procedimento de reintrodução satisfatória, se necessário.

Causalidade “provável” – um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, que ocorre numa sequência de tempo razoável após a administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou a outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta clínica após a retirada do medicamento suspeito deve ser razoável. A informação de reintrodução não é necessária para completar essa definição.

Causalidade “possível” – um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, que ocorre numa sequência de tempo razoável após 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.

Causalidade “improvável” – um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, que ocorre numa relação de tempo com a administração do medicamento que determina uma improvável relação causal. Quando a causalidade é classificada como

improvável, outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes fornecem explicações mais plausíveis que o medicamento classificado como suspeito.

Causalidade “condicional/não classificada” – um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, relatado como EA, sobre o qual são essenciais mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob observação.

Causalidade “não acessível/não classificável” – um relato, que sugere uma reação adversa, e não pode ser julgado, porque a informação é insuficiente ou contraditória. Essa informação não pode ser suplementada ou verificada.

ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de perfil das notificações de suspeita de inefetividade terapêutica recebidas pelo Notivisa, nos anos de 2016 e 2017

Pesquisador: LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02396018.1.0000.5054

Instituição Proponente: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.009.540

Apresentação do Projeto:

A pesquisa será realizada por meio de estudo retrospectivo descritivo, de abordagem quantitativa, com base nos dados de inefetividade terapêutica obtidos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) da Anvisa. Serão analisados os dados referentes a categoria "Medicamentos" (no Notivisa, os filtros serão: "produto motivo da notificação" – Medicamento; "tipo" – Evento Adverso), no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017. Esse período foi determinado para permitir que o sistema esteja com os dados consolidados até o final da pesquisa, de tal forma que não se utilize informações de um determinado ano de forma incompleta. Para identificação das notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo Notivisa, serão utilizados termos preferenciais, com base em referências consagradas. São sinônimos para a falha terapêutica, de acordo com o

WHOART – World Health Organization (WHO) Adverse Reaction Terminology: "ineficácia", "inefetividade", "falta de efeito", "resposta terapêutica diminuída", "resistência", "taquifilaxia", "tolerância", "anestesia insuficiente" e "gravidez durante o uso de contraceptivos". Para o levantamento das notificações de suspeita de inefetividade recebidas pelo Notivisa, os termos preferenciais serviram de parâmetro.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.009.540

Analisar o perfil das notificações de inefetividade de medicamentos recebidas pela Anvisa, por meio do Notivisa, nos anos de 2016 e 2017.

Objetivo Secundário:

- Identificar os medicamentos que apresentam maior percentual de notificação de suspeita de inefetividade, no Notivisa;
- Identificar, dentre as categorias de causalidade definidas pela Organização Mundial da Saúde, aquelas mais usadas pelos servidores da Anvisa para avaliação de notificações de inefetividade, no Notivisa;
- Verificar se há medidas sanitárias adotadas pela Anvisa, e, em caso positivo, descrevê-las, para aqueles medicamentos que apresentaram maior percentual de notificação de suspeita de inefetividade, no Notivisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como não haverá nenhum tipo de contato direto com pessoas, entende-se que não haverá riscos envolvidos com a elaboração do presente trabalho. As informações coletadas serão obtidas a partir de dados secundários e serão processadas e analisadas de forma a garantir a privacidade e confidencialidade das pessoas, fabricantes, produtos e serviços envolvidos.

Benefícios:

- Atualização dos dados sobre notificações de inefetividade terapêutica recebidas pela Anvisa, para o período analisado, situação que possibilita o desenvolvimento de estudos futuros para comparações de dados nacionais com dados internacionais;
- Contribuição para o levantamento de dados sobre segurança de uso de medicamentos, com contribuições para a elaboração de políticas de saúde públicas;
- Apresentação de dados que tragam conhecimentos sobre o perfil das notificações de inefetividade terapêutica recebidas pelo Notivisa;
- Obtenção de indicadores para o aperfeiçoamento da identificação de sinais de inefetividade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.009.540

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1226460.pdf	01/11/2018 17:55:58		Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_PESQUISADORES_Leandro.pdf	30/10/2018 12:56:40	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZACAO_DE_DADOS_Leandro.pdf	29/10/2018 12:27:06	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
Outros	CARTA_APRECIACAO_CEP_UFC_Leandro.pdf	29/10/2018 12:25:40	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_DE_TCLE_Leandro.pdf	29/10/2018 12:24:00	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Leandro.pdf	24/10/2018 18:07:44	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_Leandro.pdf	27/09/2018 14:31:43	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
Outros	Solicitacao_de_informacoes_Anvisa_Leandro.pdf	27/09/2018 12:26:03	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_FIEL_DEPOSITARIO_Leandro.pdf	27/09/2018 12:22:25	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_Leandro.pdf	27/09/2018 11:38:29	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_DA_INSTITUICAO_Leandro.pdf	27/09/2018 11:37:12	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_Leandro.pdf	27/09/2018 11:36:14	LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.009.540

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 08 de Novembro de 2018

Assinado por:

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br