

Informes Gerais

por Albert Figueras

A informação sobre medicamentos publicada a cada dia no mundo supera a capacidade de leitura e avaliação dos profissionais de saúde. Alguns boletins fornecem periodicamente informação independente e confiável sobre medicamentos, reações adversas e avaliação de eficácia. Formam parte da *International Society of Drug Bulletins (ISDB)* e estão disponíveis pela internet de forma gratuita.

Ressaltamos alguns que podem ser de interesse para os profissionais de saúde:

Em português:

Boletim de Farmacovigilância de Portugal
www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/pdf/2005/indice.html

Em espanhol:

Butlletí Groc
www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp

Em inglês:

Australian Prescriber
www.australianprescriber.com

Boletim de Farmacovigilância australiano:

www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm

Bandolier – Evidence-based thinking about healthcare:

<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/journal.html>
Therapeutics Letter - Canadá: <http://www.ti.ubc.ca>

Projeto Farmácias Notificadoras

por Mirtes Peinado

Através de Termo de Cooperação Técnica firmado entre a ANVISA, o Conselho Regional de Farmácia de São Paulo (CRF/SP) e a Secretaria de Estado da Saúde em 20/01/2005, o Centro de Vigilância Sanitária (CVS/SES-SP) implementou, em caráter piloto, o projeto Farmácias Notificadoras ampliando o universo de notificadores de suspeitas de reações adversas e queixas técnicas relacionadas a medicamentos.

Quarenta e três (43) estabelecimentos farmacêuticos em todo o estado de São Paulo foram selecionados pelo CRF/SP segundo critérios que incluíam a presença do farmacêutico em período integral de funcionamento e a adequação às exigências da vigilância sanitária e do Conselho. Estes estabelecimentos podem ser identificados pelo consumidor através do selo "FARMÁCIA NOTIFICADORA" afixado.

Os farmacêuticos responsáveis das unidades selecionadas receberam capacitação para a identificação e envio das notificações ao CRF/SP, com posterior encaminhamento ao Núcleo de Farmacovigilância do CVS/SES-SP onde as notificações são analisadas e incluídas no banco de dados de reações adversas. As notificações de queixas técnicas, por sua vez são encaminhadas ao GT Medicamentos, responsável pelo controle da cadeia de fabricação, distribuição, transporte, comercialização dos medicamentos, através dos grupos técnicos das vigilâncias sanitárias regionais ou municipais, presentes em todo o Estado.

A fase piloto do projeto que se encerra em 30/08/2005, contou com a adesão de 25 farmácias no interior e 18 na capital (3 da rede Dose Certa, 10 do programa Farmácia Popular, 1 universitária e 4 privadas). No período de março a junho foram recebidas 95 notificações das quais 68% referiam-se a queixas técnicas e 32% corresponderam a reações adversas, 40% delas classificadas como graves.

Após avaliação da fase piloto em setembro de 2005, serão definidas estratégias para implantação do programa em todo o Estado de São Paulo.

Ficha Técnica

Dra. Iara Alves de Camargo – Diretora Técnica do Centro de Vigilância Sanitária – CVS/SES/SP.

Dra. Giane Santana Alves de Oliveira - Diretora da Divisão Técnica de Produtos Relacionados à Saúde – DITEP/CVS.

Dr. Marcos Mendes – Diretor Técnico de Serviço de Saúde – NF/ DITEP.

Equipe Técnica: Dra. Lêda S.C. Barone, Lucia Viviano, Dr. Luiz Roberto Longuino, Mirtes Peinado, Sergio Mengardo.

Consultoria OPAS/Brasil – Dra. Maria Cristina Passarelli.

Consultoria Internacional – Dr. Albert Figueras – Institut Català de Farmacologia Universidad Autônoma de Barcelona – Espanha

Estagiários: Camila Araújo, Camila M. R.Silva, Camila N.Hotsumi, Gislainy G.Borges, Helena dos Santos,

Juliana B.Moreira, Leyla Boccia, Liliane N. Tótolí, Marcela S.G.Borges.

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Av.Dr.Arnaldo 351, Anexo 3, Cerqueira César, São Paulo, SP-Brasil. CEP 01246-901 / www.cvs.saude.sp.gov.br

Núcleo de Farmacovigilância – 5º andar. Fones: 55 OXX (11) 3065 4619/ 3065 4741/ 3065 4743. Fax 3065 4744

Contacto para dúvidas, sugestões e/ou críticas – peri@cvs.saude.sp.gov.br

CTP, Impressão e Acabamento: **imprensaoficial**



Boletim Informativo FarmacoVigilância

Volume 1 | Número 1 | Outubro - Dezembro de 2005



Editorial

A vigilância sanitária e a farmacovigilância

No dia 15 de outubro de 1986, com a edição do Decreto n.º 26.048, foi criado o Centro de Vigilância Sanitária - CVS. Órgão inserido no plano central da estrutura organizacional da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, no ato administrativo que o instituiu, destacam-se como seus objetivos maiores planejar, coordenar, supervisionar, realizar estudos e propor normas e programas de Vigilância Sanitária referentes à prestação de serviços de saúde, às etapas da cadeia produtiva até o consumo dos produtos relacionados à saúde e às ações sobre o meio ambiente. Três meses e meio após sua criação a direção do órgão editou a Portaria CVS-2, de 30-1-1987, que *Cria Grupo de Trabalho para Elaboração das Ações de Saúde do Trabalhador* e, na seqüência, incorporou-se à prática do CVS também o desenvolvimento de ações sobre ambientes e processos de trabalho. O desenho organizacional do órgão completou-se em 1991, com a definitiva formalização do *locus* administrativo relativo à vigilância sanitária do trabalho, objeto do Decreto n.º 32.896, de 31-01-91.

Estruturando-se em uma instituição que, desde a regulamentação do Serviço Sanitário do Estado, pela Lei n.º 43, de 18-7-1892, de modo crescente, foi propiciando a organização do arcabouço administrativo e a concepção de processos tecnológicos relacionados à *proteção da saúde*, a partir de 1987 o CVS projetou no seu âmbito de atuação, em articulação com as outras instâncias técnico-administrativas componentes do Sistema Estadual de Saúde, o desenvolvimento de atividades de controle de riscos à saúde direcionadas aos estabelecimentos de assistência e de interesse da saúde, aos produtos relacionados à saúde, às ações sobre o meio ambiente e às ações sobre os ambientes e processos de trabalho.

Ao dispor concisamente sobre o CVS, o decreto de sua criação estabeleceu as atribuições do órgão referentes aos estabelecimentos envolvidos com toda a cadeia dos produtos relacionados à saúde e - atente-se - *a seus efeitos na saúde individual e coletiva*. Desse modo, estava posto como objeto de trabalho do órgão coordenador do Sistema Estadual de Vigilância Sanitária - formalizado pelo Decreto n.º 44.954, de 6-6-2000 - *a farmacovigilância*.

Mas, afinal, por que inseriu-se como atribuição do Sistema Estadual de Vigilância Sanitária essas atividades, dado que, na criação do CVS (e por muitos anos posteriores a essa data), não contávamos com Sistema Nacional (e tampouco estadual) de Farmacovigilância?

Em síntese: a procura e o uso da terapêutica medicamentosa foi uma constante no transcorrer da evolução humana, confundindo-se com a própria história dos medicamentos; as descrições de efeitos benéficos e *nocivos* dos medicamentos, na pior das hipóteses, já eram conhecidos na Antiguidade Clássica quando surgiram as obras de Homero, a *Iliada* e a *Odisséia*, em torno dos séculos IX a VIII-VII a.C. e, por fim, as ações de Estado desenvolveram-se desde tempos remotos em relação à manipulação e prescrição de medicamentos, aos profissionais que procediam ao seu fabrico e à sua prescrição, aos seus efeitos nocivos e, também, aos estabelecimentos de fabricação e de venda de drogas e medicamentos.

Ou seja, a busca consciente de novos medicamentos, a detecção de seus efeitos nocivos e as ações de Estado que intentavam conferir-lhes segurança e eficácia, abordados de um ângulo histórico, ensejaram, *com lentidão inadmissível para o avanço da luta pela preservação da saúde e a defesa da vida das pessoas como direito social*, o início do desenvolvimento do campo de ações e atividades hoje nominado de farmacovigilância e a - não menos

tardia - incorporação desse campo de saber à atuação dos órgãos de regulação sanitária mais importantes do mundo, inclusive os do Brasil.

O processo de conformação e crescimento socioeconômico do país a partir do ocaso do século XIX, e a expressão desse processo na determinação das bases da cultura sanitária brasileira e sua posterior evolução e aprofundamento traduzidos pela inscrição do Sistema Único de Saúde (SUS) na Constituição Federal de 1988 e sua regulamentação através da Lei Orgânica da Saúde - Lei n.º 8.080, de 19-9-90 -, nos legou certa pluralidade institucional no que tange à fiscalização e controle dos medicamentos: lidamos, no país, com órgãos de vigilância sanitária ou órgãos de regulação sanitária ou, mais apropriadamente, *órgãos componentes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária* (federal, estaduais e municipais), exceção feita àquelas atribuições que são de competência privativa da Administração Pública Federal diante de sua repercussão sanitária nacional e internacional.

Assim, a análise do desafio que o CVS chamou para si nos anos oitenta, em relação à criação de condições para a implantação de amplo Programa de Farmacovigilância no Estado de São Paulo, que priorizasse o monitoramento das reações adversas a medicamentos, vinculava-se diretamente com a pujança da instituição de saúde que o acolhe, mas, frise-se, passou a decorrer também da paulatina concretização do papel e abrangência da Vigilância Sanitária definidos na Lei n.º 8.080/90 (Art. 6.º, §1.º) que organiza o Sistema Único de Saúde.

A esse respeito, Gastão Wagner Campos, em *Vigilância Sanitária: Responsabilidade Pública na Proteção e Promoção da Saúde* (2001) assim inicia seu trabalho: "A Lei que organiza o Sistema Único de Saúde (n.º 8.080/90) define o papel e a abrangência da Vigilância à Saúde: *"Entende-se por Vigilância Sanitária um conjunto de ações capazes de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo: I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendendo todas as etapas e processos da produção ao consumo; e II - o consumo da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde.* Percebe-se, nesta lei, a nítida intenção de transformar a Vigilância Sanitária em um instrumento de defesa da vida das pessoas. Trata-se de regulamentar um setor capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde". Dentro desta perspectiva o Brasil avançou: de acordo com o espírito da lei, antes do interesse econômico, viria a defesa da saúde coletiva."

Ora, como no caso dos medicamentos, os estabelecimentos, os profissionais de saúde e o próprio Poder Público defrontam-se com a *impossibilidade* de eliminar totalmente os riscos de reações adversas e, ainda, às vezes essas reações são desconhecidas, a incorporação das ações e atividades de farmacovigilância à prática dos órgãos de vigilância sanitária se impõe para proteger a saúde e a vida dos usuários desses produtos. Desse modo, entende-se porque, em 1986, quando se dispôs concisamente sobre o CVS no decreto de sua criação, buscou-se inserir as atividades de farmacovigilância no contexto mais amplo da política de vigilância sanitária de medicamentos - uma das vertentes da política de medicamentos - incorporando-as como objeto de trabalho do órgão cuja missão é constituir-se no elo central, no âmbito do Estado de São Paulo, dos órgãos executores de ações e serviços de Vigilância Sanitária - *essa organização com poder legal, e um campo de conhecimento especializado, ao mesmo tempo, como diz Campos.*

Por que notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos?

por Marcos Mendes

O Sistema de Farmacovigilância é sustentado através de informações enviadas pelos profissionais da saúde, que atentos a segurança, inefetividade terapêutica, danos e riscos gerados pelo uso de medicamentos, notificam a suspeita de reações adversas a medicamento. Os eventos adversos detectados com uso de medicamentos são analisados e agrupados num sistema de informação de nível estadual e enviado a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), gerando um banco de dados nacional cujas informações técnicas subsidiam novas medidas regulatórias aos medicamentos e intervenções sanitárias, porém só é possível através de notificações.

Toda informação, provenientes dessas notificações, é a única forma de que dispomos para identificar as reações adversas, principalmente as graves e desconhecidas, ou pouco descritas na literatura, evidenciar desvios de qualidade dos medicamentos, obter subsídios às medidas regulatórias, estabelecer o uso racional de medicamentos, investigar os grupos populacionais mais susceptíveis aos eventos adversos e manter a comunicação sobre o risco inerente ao uso desses medicamentos, além de garantir confidencialidade dessas informações. As notificações possibilitam ao Núcleo de Farmacovigilância do Estado de São Paulo monitorar os medicamentos durante sua fase de comercialização a fim e proteger a saúde dos usuários de medicamentos.

O Programa Estadual de Farmacovigilância – PERI

por Mirtes Peinado

Instituído em abril de 1998, através da Resolução SS-72, o Programa Estadual de Redução de Iatrogenias (**PERI**), atualmente designado Programa Estadual de Farmacovigilância, está sob a coordenação do Centro de Vigilância Sanitária, órgão responsável pelo estabelecimento de normas e procedimentos que visam o monitoramento da qualidade e segurança na utilização de medicamentos comercializados no Estado de São Paulo. A Portaria CVS 04, publicada em 07/05/2005 instituiu os novos formulários e o sistema on line para a notificação de suspeitas de reações adversas e desvios de qualidade de medicamentos, além de estabelecer o fluxo dessas informações. É importante destacar a integração do **PERI** com o Centro Nacional de Monitoração de Medicamentos (CNMM) coordenado pela UFARM/ANVISA, órgão responsável pelo encaminhamento das notificações recebidas em nível nacional para o Centro Internacional de Monitoração de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde em Uppsala / Suécia.

O que deve ser notificado?

Deve ser notificada toda e qualquer **SUSPEITA** de reação adversa ou desvio de qualidade de medicamento ainda que não se disponha de todas as informações sobre o evento.

Segundo a Organização Panamericana de Saúde (OMS/OPAS) uma reação adversa a medicamento (RAM) é toda e qualquer resposta nociva e não intencional que ocorre em doses normalmente usadas em seres humanos para tratamento ou diagnóstico. É de especial interesse à farmacovigilância, a notificação das **RAM** consideradas **graves**, isto é, aquelas que ameaçam a vida, são incapacitantes de maneira permanente ou significativa, requerem ou prolongam a hospitalização, causam anomalias congênitas, causam óbito ou ainda requerem intervenção para prevenir incapacidades ou danos permanentes.

Devem ser notificados também, os eventos adversos decorrentes de superdosagem e erros de medicação, além dos desvios de qualidade do medicamento ou a perda de sua eficácia.



NOTIFIQUE O QUANTO ANTES TODAS AS SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA!

Quem deve notificar?

Cabe a todo **profissional de saúde** relatar qualquer suspeita de RAM ou de desvio de qualidade, em especial os **médicos, enfermeiros, farmacêuticos ou odontólogos**, que trabalham em estabelecimentos de saúde nos quais se dá o processo de diagnóstico, de terapia e de acompanhamento clínico de pacientes, bem como nos estabelecimentos de comércio varejista de medicamentos (drogarias e farmácias).

A **indústria farmacêutica**, por força de instrumentos legais (Resolução SS 33 de 01/03/99 e Portaria CVS 04 de 29/04/2005) deve igualmente notificar ao CVS/SES-SP os relatos de suspeitas de reações adversas relacionadas aos seus produtos, recebidas de profissionais de saúde.

Como notificar?

A página eletrônica do CVS www.cvs.saude.sp.gov.br disponibiliza o formulário para notificação on line, para impressão e envio por e-mail ou ainda para protocolo no CVS, sito à Avenida Dr. Arnaldo 351, Anexo 3, Cerqueira César, São Paulo – SP, CEP 01246-901. Estão disponíveis as **versões para profissionais de saúde** (hospitais, clínicas, unidades de saúde, farmácias ou qualquer profissional de saúde), **indústria farmacêutica** ou **usuários** (formulário de comunicação).

Está assegurada a confidencialidade dos dados em qualquer das formas de notificação!

Quando notificar?

Sempre que houver suspeita de que o efeito nocivo observado esteja relacionado ao uso de um medicamento ainda que não se disponham de todos os dados solicitados.

Conforme a Portaria CVS 04 de 07/05/2005, as reações consideradas **graves ou inesperadas** devem ser notificadas **em até 15 dias** corridos após o conhecimento de sua ocorrência por parte do profissional ou da indústria. As demais reações podem ser notificadas em até 30 dias corridos.

NA DÚVIDA NOTIFIQUE! TODAS AS INFORMAÇÕES REGISTRADAS NOS FORMULÁRIOS DE NOTIFICAÇÃO SÃO CONFIDENCIAIS

Alertas sobre a segurança de medicamentos

por Lucia Viviano e Mirtes Peinado

Uso de Flutamida em mulheres x Hepatite fulminante

O Núcleo de Farmacovigilância/CVS-SP reitera o Alerta SNVS/ANVISA/ Ufarm nº 7 de 21/10/04 (www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alertas) sobre o USO INDEVIDO DA FLUTAMIDA EM MULHERES para o tratamento de alopecia, hirsutismo e acne.

No Brasil, assim como em outros países, produtos à base de flutamida estão registrados para uso indicado **unicamente no tratamento do câncer de próstata** em estágio avançado, não estando previsto seu uso em paciente do sexo feminino.

Foram notificados à ANVISA, em 2004, cinco casos de hepatite fulminante, sendo que quatro evoluíram para óbito, entre mulheres com idade entre 21 – 35 anos e, em São Paulo, foram recebidas mais três notificações de óbito. Evidencia-se que a relação benefício/risco do uso de produtos à base de flutamida, em mulheres é bastante desfavorável.

Restrições ao uso dos inibidores de recaptção da serotonina (ISRS)

Aqui está um bom exemplo da importância da Farmacovigilância, ou vigilância pós-comercialização. O fato descrito abaixo mostra a dificuldade de se prescrever, para a população em geral, medicamentos que são desenvolvidos e estudados em ensaios realizados apenas em adultos, sob condições especiais.

Em 2003, a agência regulatória do Reino Unido (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA) e o Comitê de Segurança de Medicamentos (Committee on Safety of Medicine – CSM) recomendaram a contra-indicação da prescrição de paroxetina (antidepressivo e inibidor seletivo da recaptção de serotonina) para crianças e adolescentes menores de 18 anos, depois que estudos revelaram um aumento na incidência do comportamento suicida em pacientes nessa faixa etária. Posteriormente, a recomendação foi estendida a todos os outros medicamentos com mesmo mecanismo de ação, em uso no Reino Unido: citalopram, escitalopram, fluvoxamina, e a sertralina. Apenas a fluoxetina foi considerada exceção.

Considerando, também, a possibilidade de ligação entre esses medicamentos e o comportamento suicida em pacientes pediátricos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) empenhou-se numa análise benefício/risco de algumas classes de antidepressivos e concluiu que:

- os medicamentos referidos neste artigo não devem ser usados em crianças e adolescentes, exceto para indicações terapêuticas expressamente aprovadas para essa faixa etária;
- no caso de necessidade clínica individual do uso nessa situação, após rigorosa análise do médico responsável, esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao comportamento agressivo e hostil e quanto às idéias suicidas, em particular no início do tratamento;
- o tratamento não deve ser interrompido pelo paciente ou pelos pais, sem o conhecimento do médico, por causa dos sintomas posteriores de abstinência. A dose deve ser reduzida gradualmente no curso de várias semanas ou meses.

No Brasil, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, aprovados para comercialização, são:

citalopram (Cipramil, Alcytam, Denyl, Proximax), escitalopram (Lexapro), fluvoxamina (Luvox), paroxetina (Aropax, Pondera,

Paxtrat, Cebrilin, Roxetin), sertralina (Zoloft, Seronip, Tolrest). A fluoxetina está registrada com as marcas comerciais Prozac, Daforin, Deprax, Depress, Eufor, Fluxen, Psiquial e Verotina. Todos estes produtos estão sob o controle da Portaria 344/98 lista C1.

A venlafaxina (Efexor, Venlift OD), um inibidor seletivo da recaptção da serotonina e **noradrenalina**, também está incluída na recomendação das Agências do Reino Unido quanto ao uso restrito a adultos.

Ref: www.anvisa.gov.br; www.agenziafarmaco.it; www.ministerosalute.it e Boletim PSIFAVI/CEBRID-UNIFESP, volume nº 21, jan/fev/mar/2005

Novas recomendações sobre o uso de inibidores seletivos da COX-2

Desde a retirada do mercado, em 2004, do medicamento VIOXX, e a recente suspensão da comercialização do Bextra® e Bextra® IM/IV, a ANVISA vem reavaliando a segurança dos demais inibidores seletivos de COX-2 registrados e comercializados no Brasil: celecoxibe (Celebra®), etoricoxibe (Arcoxia®) e o lumiracoxibe (Prexige®, ainda não comercializado no Brasil).

Segundo revisão feita pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), os dados disponíveis mostram um aumento do risco de reações adversas cardiovasculares relacionado diretamente à dose administrada e duração. Foi confirmado, também, o risco de aparecimento de graves reações cutâneas como a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, originando a solicitação de introdução de novas advertências e contra-indicações na bula dos medicamentos comercializados.

Vale lembrar que o episódio ocorrido com o Vioxx® suscitou internacionalmente, grande preocupação com a segurança não só dos inibidores seletivos de COX-2, mas também com outros antiinflamatórios não esteroidais. Assim, recomenda-se aos profissionais de saúde:

- todos os antiinflamatórios não esteroidais, inclusive os inibidores seletivos de COX-2, devem ser utilizados na dose eficaz mais baixa e o tratamento deve ser o mais breve possível;
- os antiinflamatórios devem ser reservados aos casos que já apresentam inflamação. Para os casos que apresentam dor, sem inflamação, recomenda-se iniciar o tratamento com analgésicos;
- prudência no uso de novos fármacos com um novo mecanismo de ação e atenção para a possibilidade de efeitos adversos não esperados;
- estes medicamentos não devem ser administrados a pacientes com doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica;
- deve haver cautela na sua prescrição a pacientes com fatores de risco para doenças cardíacas como hipertensão, alto nível de colesterol, diabetes e tabagismo;
- não há estudos que demonstrem sua segurança na administração a pacientes menores de 18 anos.
- o Vioxx, bem como o Bextra® e o Bextra IM/IV, foram recolhidos das farmácias e comercializá-lo constitui infração sanitária sujeita a penalidades.

Ref: www.icf.uab.es; www.agemed.es/alertas; www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alertas

O NÚCLEO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CVS/SES-SP SOLICITA A TODOS OS PROFISSIONAIS QUE NOTIFIQUEM QUALQUER SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA RELACIONADA AO USO DESTAS SUBSTÂNCIAS!