

**PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTOS MANIPULADOS NO BRASIL
APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED**

Caroline Albert Valerio¹; Yasmin Binoti Saraiva²

Mariana Sato de Souza de Bustamante Monteiro³, Elisabete Pereira dos Santos⁴

Zaida Maria Faria de Freitas⁵; Marcia Maria Barros dos Passos⁶

Destaques: (1) A farmacovigilância de medicamentos manipulados ainda é incipiente no Brasil. (2) Poucos eventos adversos a medicamentos manipulados notificados sugerem subnotificação. (3) Mais pesquisas sobre as notificações e causas da subnotificação são necessárias.

PRE-PROOF

(as accepted)

Esta é uma versão preliminar e não editada de um manuscrito que foi aceito para publicação na Revista Contexto & Saúde. Como um serviço aos nossos leitores, estamos disponibilizando esta versão inicial do manuscrito, conforme aceita. O artigo ainda passará por revisão, formatação e aprovação pelos autores antes de ser publicado em sua forma final.

<http://dx.doi.org/10.21527/2176-7114.2024.48.14710>

Como citar:

Valerio CA, Saraiva YB, Monteiro MS de S de B, dos Santos EP, de Freitas ZMF, dos Passo MMB. Panorama das notificações de eventos adversos a medicamentos manipulados no Brasil após implementação do Vigimed. Rev. Contexto & Saúde, 2024;24(48): e14710

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Faculdade de Farmácia. Farmácia Universitária. Rio de Janeiro/RJ, Brasil. <https://orcid.org/0009-0009-3902-1793>

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Faculdade de Farmácia. Farmácia Universitária. Rio de Janeiro/RJ, Brasil. <http://lattes.cnpq.br/1262853116081785>

³ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Faculdade de Farmácia. Farmácia Universitária. Rio de Janeiro/RJ, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-2422-8048>

⁴ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Faculdade de Farmácia. Farmácia Universitária. Rio de Janeiro/RJ, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-6712-0643>

⁵ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Faculdade de Farmácia. Farmácia Universitária. Rio de Janeiro/RJ, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-6044-1711>

⁶ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Faculdade de Farmácia. Farmácia Universitária. Rio de Janeiro/RJ, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0416-6273>

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

RESUMO

Introdução. Ocorrências desfavoráveis durante um tratamento medicamentoso são consideradas eventos adversos, importantes causas de hospitalização, morbidade e mortalidade. A farmacovigilância é responsável pela monitorização desses eventos, porém poucos são os registros de sua aplicação no âmbito magistral. **Objetivo.** Identificar e quantificar as notificações de eventos adversos a medicamentos manipulados recebidas pelo sistema VigiMed no período de dezembro de 2018 até dezembro de 2022. **Método:** Estudo retrospectivo, descritivo e quantitativo, realizado utilizando registros provenientes do VigiMed extraídos do Portal Brasileiro de Dados Abertos. A análise das notificações seguiu critérios de inclusão e exclusão relevantes ao tema. **Resultados:** Das 67.109 notificações recebidas pelo VigiMed no período estudado, 195 eram suspeitas de eventos adversos causados por medicamento manipulado, aproximadamente 0,29% do total. Heparina, nitrato de prata e amiodarona foram os princípios ativos que apresentaram as maiores frequências absolutas nas notificações. Também foram identificados ativos subordinados a controle sanitário especial no Brasil, integrantes das classes terapêuticas: antidepressivos, ansiolíticos, anorexígenos e antiobésico. A via de administração mais frequente foi a injetável (94), seguida da via oral (50) e oftálmica (25). **Conclusões:** Os resultados obtidos permitem concluir a grande diversidade de substâncias ativas presentes nas notificações, tendo a maior ocorrência para medicamentos manipulados indicados para uso injetável e oral, portanto de efeito sistêmico, o que requer maior cuidado na preparação e vigilância na utilização. Verificou-se que, embora o farmacêutico seja o principal notificador relacionado a suspeita de eventos adversos no ambiente magistral, a prática da farmacovigilância neste âmbito é pouco realizada ou ainda incipiente no Brasil.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Farmácia de manipulação; Eventos Adversos; VigiMed.

INTRODUÇÃO

Quaisquer ocorrências desfavoráveis durante um tratamento medicamentoso são consideradas eventos adversos a medicamentos (EAM), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo os mesmos importantes causas de hospitalização, morbidade e mortalidade¹.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Para monitorar a ocorrência desses eventos existe a farmacovigilância, um conjunto de atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos^{2,3}.

Para a farmacovigilância, são questões relevantes os EAM causados por desvios da qualidade de medicamentos, a inefetividade terapêutica, os erros de medicação, o uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro sanitário (uso *off-label*), o uso abusivo de medicamentos, as intoxicações e os eventos causados por interações medicamentosas^{2,3,4}.

A notificação espontânea, método mais empregado para desempenhar as atividades em farmacovigilância, é realizada por meio do preenchimento de um formulário padrão, contendo dados relevantes do usuário, do medicamento e do EAM suspeito³. Tal formulário é disponibilizado no Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, um sistema informatizado, utilizado para reportar as suspeitas de eventos adversos associados ao uso de produtos subordinados a vigilância sanitária no Brasil^{2,3}.

Instituído em 2009, o sistema Notivisa era responsável por receber notificações relacionadas tanto a suspeitas de queixas técnicas quanto de reações indesejadas ocorridas após a utilização de medicamentos, produtos para saúde, cosméticos, saneantes, derivados do sangue, entre outros. Contudo, o sistema apresentava inconsistências devido à falta de integração com os sistemas de monitoramento da OMS^{4,5}.

Com isso, em dezembro de 2018, o sistema Notivisa foi substituído pelo VigiMed, o novo sistema de gerenciamento de registro, processamento e compartilhamento de eventos adversos especificamente de medicamentos e vacinas^{4,5}.

O VigiMed é a versão adaptada para o Brasil do sistema *VigiFlow*, oferecido e monitorado pela OMS aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM). No Notivisa, continuam sendo registradas as queixas técnicas, porém, as que estão ligadas a EAM devem ser reportadas no VigiMed^{4,5}.

Um medicamento industrializado é comercializado somente após a realização de ensaios clínicos, pelos quais diversas informações são obtidas, incluindo efeitos colaterais, contraindicações e potenciais efeitos adversos⁶. Em contrapartida, para que um medicamento magistral seja obtido, é preciso que sua composição conste em uma prescrição de profissional habilitado e a regulação sanitária estabelece que esta deve conter em detalhes sua composição, forma farmacêutica (FF), posologia e modo de uso^{6,7,8}.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

A farmácia com manipulação oferece diversas possibilidades no que diz respeito à dose, quantidade, forma de apresentação, combinação de diferentes substâncias e associação de diferentes fármacos na mesma formulação^{6,8}. Segundo Silva *et al.*⁹, os excipientes farmacêuticos, usados para conferir estabilidade, eficácia e até atratividade, aumentam a possibilidade desta formulação diferenciada causar EAM ao paciente.

A farmacovigilância de medicamentos manipulados apresenta variações significativas em diferentes partes do mundo devido às divergências regulatórias. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) enfatiza a necessidade de as farmácias com manipulação aderirem aos padrões de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e reportarem EAM. Entretanto, a extensão dos EAM e a notificação desses eventos podem divergir entre países europeus, evidenciando a necessidade de um quadro regulatório mais harmonizado^{10,11}.

Em 2020, Portugal registrou dois casos de trombose venosa cerebral associados ao uso de medicamentos manipulados para perda de peso, que resultaram em reações adversas a medicamentos (RAM) graves, hospitalização e complicações, mesmo com a prescrição e dispensação dessas preparações de acordo com a legislação portuguesa¹¹. Outro estudo identificou na Europa, 12 relatos de caso de falta de eficácia, EAM e erros de medicação, associados a medicamentos manipulados, que resultaram em sequelas permanentes¹⁰.

Nos Estados Unidos da América (EUA), durante uma inspeção de rotina não relacionada a medicamentos manipulados, a *Food and Drug Administration* (FDA) encontrou 4.202 registros de EAM associados à *pellets* hormonais manipulados que nunca haviam sido notificados¹². Esses eventos incluíam possíveis associações com cânceres, acidentes vasculares cerebrais, ataques cardíacos, entre outros. Ainda nos EUA, um levantamento identificou mais de 1.562 EAM, incluindo pelo menos 116 óbitos, relacionados a medicamentos manipulados de 2001 a 2019¹³. A FDA enfatiza a necessidade de uma abordagem mais robusta e vigilante, além do desafio de melhorar a notificação de EAM manipulados^{12,14}.

No Brasil, a farmacovigilância é obrigatória para os detentores de registro de medicamentos (RDC 406/2020)² e para os farmacêuticos (Lei 13.021/14)¹⁵. No âmbito da farmácia com manipulação, a RDC 67/2007⁸ estabelece dentre as atribuições e responsabilidades do farmacêutico, que quaisquer desvios de qualidade de insumos farmacêuticos, ocorrência de RAM e/ou interações medicamentosas não previstas, devem ser notificadas às autoridades sanitárias.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

A farmacovigilância é uma ferramenta importante para elevar a segurança dos medicamentos^{3,16}. Tendo em vista o alto impacto das farmácias com manipulação no mercado brasileiro de medicamentos¹⁷ e o ineditismo de muitas preparações magistrais, em especial as com associações de fármacos nunca descritas⁶, é de explícita relevância que seja realizada a vigilância pós-comercialização de medicamentos manipulados, assim como a notificação dos EAM.

Entretanto, a escassez de estudos publicados sobre a notificação de EAM manipulados sugere que a farmacovigilância no segmento magistral enfrenta dificuldades na sua aplicação, possivelmente devido ao menor rigor da regulação sanitária em relação à farmácia com manipulação, ou ainda devido aos conflitos de interesse relacionados aos vínculos existentes entre prescritores, dispensadores e produtores de medicamentos, além da falta de segurança e motivação dos profissionais de saúde para realizar a notificação¹⁸.

Com isso, este estudo tem como objetivo determinar o panorama das notificações de EAM manipulados, recebidas pelo atual sistema nacional de notificações, o VigiMed, desde a sua implementação até o ano de 2022.

MÉTODO

Este estudo retrospectivo, descritivo e com abordagem quantitativa, foi realizado por meio do levantamento e análise das informações contidas na base de dados abertos do sistema VigiMed, sistema este que recebe notificações sobre suspeitas de EAM e vacinas, provenientes do preenchimento dos formulários por ele disponibilizados.

Os dados para este estudo foram extraídos do Portal Brasileiro de Dados Abertos (<https://dados.gov.br/dados/conjuntos-dados/notificacoes-em-farmacovigilancia>), conforme orientação da Central de Atendimento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) após contato por meio do Portal da Anvisa (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/canais_atendimento/formulario-eletronico). Os dados estavam disponibilizados na forma de relatórios das notificações, em três planilhas do *software Microsoft Office Excel*[®], sendo uma planilha com dados gerais sobre as notificações, uma planilha com dados sobre os medicamentos e uma planilha com dados sobre as reações. Nas planilhas, as linhas correspondiam a cada notificação obtida do sistema VigiMed, identificadas por um número no formato “BR-ANVISA-000000000”, e as colunas correspondiam às variáveis.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Para uma exploração adequada, os dados das três planilhas foram combinados e as variáveis duplicadas removidas, resultando em uma planilha. A análise das variáveis de interesse foi realizada utilizando os *softwares Epiinfo 7.2.5.0 (Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Atlanta)* e *Microsoft Office Excel®*.

As variáveis exploradas nos relatórios das notificações foram: unidade da federação da ocorrência do evento, data da notificação, grupo notificador, empresa detentora do registro do medicamento suspeito, relação medicamento/evento, nome do medicamento suspeito codificado no WHODrug, princípio ativo (PA) do medicamento suspeito codificado no WHODrug, problemas adicionais relacionados ao medicamento, forma farmacêutica do medicamento suspeito, via de administração do medicamento suspeito e RAM ou EAM codificados no MedDRA conforme grupos sistêmicos (SOC – *System Organ Classes*).

O WHODrug é um dicionário global de informações medicinais gerenciado pelo Centro de Monitoramento de Uppsala (UMC), centro colaborador da OMS para o monitoramento internacional de medicamentos. Ele engloba produtos medicinais e PA, como: substâncias químicas ativas, biofármacos, vacinas, suplementos dietéticos, fitoterápicos, radiofármacos e agentes diagnósticos. É utilizado por empresas farmacêuticas e autoridades regulatórias para identificar medicamentos em ações de farmacovigilância, como em relatórios de RAM, e em ensaios clínicos. Sua aplicação contribui para a disseminação precisa e padronizada de informações sobre medicamentos em nível mundial, facilitando a troca eficiente de dados^{19,20}.

Os critérios de inclusão utilizados no estudo foram: notificações que ocorreram no período após a implementação do sistema VigiMed (10 de dezembro de 2018) até 31 de dezembro de 2022, notificações cujo medicamento atribuído como suspeito de causar EAM possuísse como detentor de registro uma farmácia com manipulação.

Os critérios de exclusão utilizados no estudo foram: notificações fora do período determinado (10 de dezembro de 2018 até 31 de dezembro de 2022), notificações com o campo “DATA_NOTIFICACAO” em branco, notificações com o campo “PRINCIPIOS_ATIVOS_WHODRUG” em branco, PA provenientes de farmácia com manipulação não reportados como suspeitos de causar o evento, PA reportados como suspeitos de causar o evento cuja procedência não pôde ser identificada como uma farmácia com manipulação e PA com o campo “DETENTOR_REGISTRO” em branco.

Para o início da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi necessário realizar a análise da variável “DETENTOR_REGISTRO” (empresa detentora do registro do

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

medicamento suspeito) de cada notificação isoladamente, a fim de identificar os relatos referentes a medicamentos manipulados.

Após a análise individualizada dos dados, foi obtido o número total de notificações referentes a medicamentos manipulados reportados ao sistema VigiMed de 10 dezembro de 2018 a 31 de dezembro de 2022, período determinado em função da transição do sistema Notivisa para o sistema VigiMed.

As notificações resultantes desse primeiro tratamento, foram alocadas em planilha denominada “Notificações de Medicamentos Manipulados”. Em seguida, a planilha foi exportada para o *software Epiinfo 7.2.5.0*, onde foram calculadas e analisadas as frequências, isoladas e conjuntas, das variáveis de interesse. A síntese dos resultados obtidos está apresentada a seguir, na forma de gráficos e tabelas.

O presente estudo fundamenta-se em dados secundários de eventos não nominados disponíveis no banco de dados abertos da Anvisa e conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n.º466/2012, não foi necessário submetê-lo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

RESULTADOS

A pesquisa identificou que foram recebidas pelo sistema VigiMed, 67.109 notificações de suspeita de EAM e vacinas, no período de 10 de dezembro de 2018 a 31 de dezembro de 2022.

Após aplicação dos critérios definidos, tratamento e análise dos dados, foram identificadas 195 notificações de EAM provenientes de farmácias com manipulação, cujo PA foi imputado como suspeito de causar o EAM, representando aproximadamente 0,29% do total de notificações realizadas no período descrito.

A distribuição da série temporal apresentou média anual de 39 notificações, desvio padrão de 27,89 e coeficiente de variação de 71,52%. Em 2018 foi identificada apenas uma notificação (0,51%). Em 2019, 35 notificações (17,95%), aumento de 3.400% em relação ao ano anterior. Em 2020, 72 notificações (36,92%), aumento de 106% em relação ao ano anterior. Em 2021, 69 notificações (35,38%), redução de 4% em relação ao ano anterior. Em 2022, 18 notificações (9,23%), redução de 74% em relação ao ano anterior (Tabela 1).

Apesar do elevado número de notificações sem informação sobre a unidade federativa de origem (104 notificações, equivalente a 53,33%), por meio da análise do panorama geral foi

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

possível determinar as frequências absolutas e relativas das notificações de suspeita de EAM manipulados por estado brasileiro, durante o período estudado (Tabela 1).

Com maiores frequências os estados de São Paulo com 24 notificações (12,31%), Ceará com 15 notificações (7,69%), Minas Gerais com 14 notificações (7,18%) e Bahia com 9 notificações (4,62%). Com menores frequências os estados do Espírito Santo, Goiás, Maranhão e Pará, com uma notificação (0,51%) cada estado (Tabela 1).

Os dados analisados mostraram que no período estudado, o profissional farmacêutico foi o principal notificador das suspeitas de EAM manipulados, com 156 notificações (80,00%), seguido de “outro profissional de saúde” com 19 notificações (9,74%), “consumidor ou outro não profissional de saúde” com 15 notificações (7,69%), médico com quatro notificações (2,05%) e advogado com uma notificação (0,51%)(Tabela 1).

Com relação aos tipos de EAM identificados nas notificações, foi verificado que a maioria destes foi de suspeita de RAM (187 notificações, equivalente a 95,90%), seguido de quatro “erros de medicação” (2,05%), três “usos *off-label*” (1,54%) e um “desvio de qualidade” (0,51%) (Tabela 1).

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Tabela 1. Perfil das notificações de suspeita de EAM manipulados no período de 10 de dezembro de 2018 a 31 de dezembro de 2022, Brasil, segundo unidade federativa de origem, ano, notificador e tipologia do EAM (N = 195).

	n	%
Ano		
2018	1	0,51%
2019	35	17,95%
2020	72	36,92%
2021	69	35,38%
2022	18	9,23%
UF de origem da notificação		
Não informado	104	53,33%
SP	24	12,31%
CE	15	7,69%
MG	14	7,18%
BA	9	4,62%
RN	6	3,08%
SC	6	3,08%
RJ	4	2,05%
RS	4	2,05%
DF	3	1,54%
PR	2	1,03%
ES	1	0,51%
GO	1	0,51%
MA	1	0,51%
PA	1	0,51%
Notificador		
Farmacêutico	156	80,00%
Outro profissional de saúde	19	9,74%
Consumidor ou outro não profissional de saúde	15	7,69%
Médico	4	2,05%
Advogado	1	0,51%
Tipo de EAM		
Reação adversa	187	95,90%
Erro de Medicação	4	2,05%
Uso "off-label", uso sem registro	3	1,54%
Desvio de qualidade	1	0,51%

Fonte: Notificações de farmacovigilância (Anvisa/VigiMed); Elaborado pelos autores, 2023.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Após identificação e análise dos PA presentes nas notificações, foi observado que a maioria são de natureza químico-sintética. Observou-se ainda um número de relatos de PA (N=206) superior ao número de notificações (N = 195), tendo em vista que algumas notificações apresentavam mais de um PA suspeito de produzir o EAM. A Tabela 2 apresenta os 74 PA e suas frequências absoluta (n) e relativa (%).

PRE-PROOF

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Tabela 2. Frequência absoluta (n) e relativa (%) dos PA codificados no WHODrug relatados nas notificações de suspeitas de EAM manipulados no período de dezembro de 2018 a dezembro de 2022, Brasil (N = 206).

PA	n	%	PA	n	%
Heparin	29	14,08%	Cetirizine hydrochloride	1	0,49%
Silver nitrate	20	9,71%	Chloroquine phosphate	1	0,49%
Amiodarone	13	6,31%	Chorionic gonadotrophin	1	0,49%
Magnesium sulfate	11	5,34%	Cisplatin	1	0,49%
Caffeine	8	3,88%	Clomifene citrate	1	0,49%
Dipyridamole	7	3,40%	Clonazepam	1	0,49%
Polidocanol	7	3,40%	Cytarabine	1	0,49%
Fluorescein	6	2,91%	Dapsone	1	0,49%
Hyaluronidase	6	2,91%	D-mannose Vaccinium macrocarpon	1	0,49%
Phytomenadione	6	2,91%	Famotidine	1	0,49%
Patent blue	4	1,94%	Finasteride	1	0,49%
Alprostadiil	3	1,46%	Fluoxetine	1	0,49%
Furosemide	3	1,46%	Gabapentin	1	0,49%
Ganciclovir sodium	3	1,46%	Garcinia gummi-gutta	1	0,49%
Glucose	3	1,46%	Glucosamine	1	0,49%
Hyoscine	3	1,46%	Griseofulvin	1	0,49%
Methylthionium chloride	3	1,46%	Harpagophytum procumbens	1	0,49%
Potassium chloride	3	1,46%	Indometacin	1	0,49%
Povidone-iodine	3	1,46%	Ivermectin	1	0,49%
Vitamins nos	3	1,46%	Magnesium chloride	1	0,49%
Bupropion	2	0,97%	Menadione	1	0,49%
Duloxetine	2	0,97%	Metamizole sodium	1	0,49%
Ergocalciferol	2	0,97%	Methotrexate sodium	1	0,49%
Hydroxychloroquine	2	0,97%	Minoxidil	1	0,49%
Omeprazole	2	0,97%	Naltrexone	1	0,49%
Potassium phosphate dibasic	2	0,97%	Paclitaxel	1	0,49%
Proprantheline bromide	2	0,97%	Petrolatum	1	0,49%
Spironolactone	2	0,97%	Phlebodium aureum	1	0,49%
Alprostadiil Papaverine Phentolamine	1	0,49%	Rituximab	1	0,49%
Amfepramone	1	0,49%	Sibutramine	1	0,49%
Amorolfine	1	0,49%	Silver protein	1	0,49%
Anastrozole	1	0,49%	Simvastatin	1	0,49%
Ascorbic acid	1	0,49%	Tacrolimus	1	0,49%
Azacidine	1	0,49%	Tadalafil	1	0,49%
Calcium chloride	1	0,49%	Testosterone	1	0,49%
Calcium folinate	1	0,49%	Topiramate	1	0,49%
Captopril	1	0,49%	Tranexamic acid	1	0,49%
Total				206	100,00%

Fonte: Notificações de farmacovigilância (Anvisa/VigiMed); Elaborado pelos autores, 2023.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

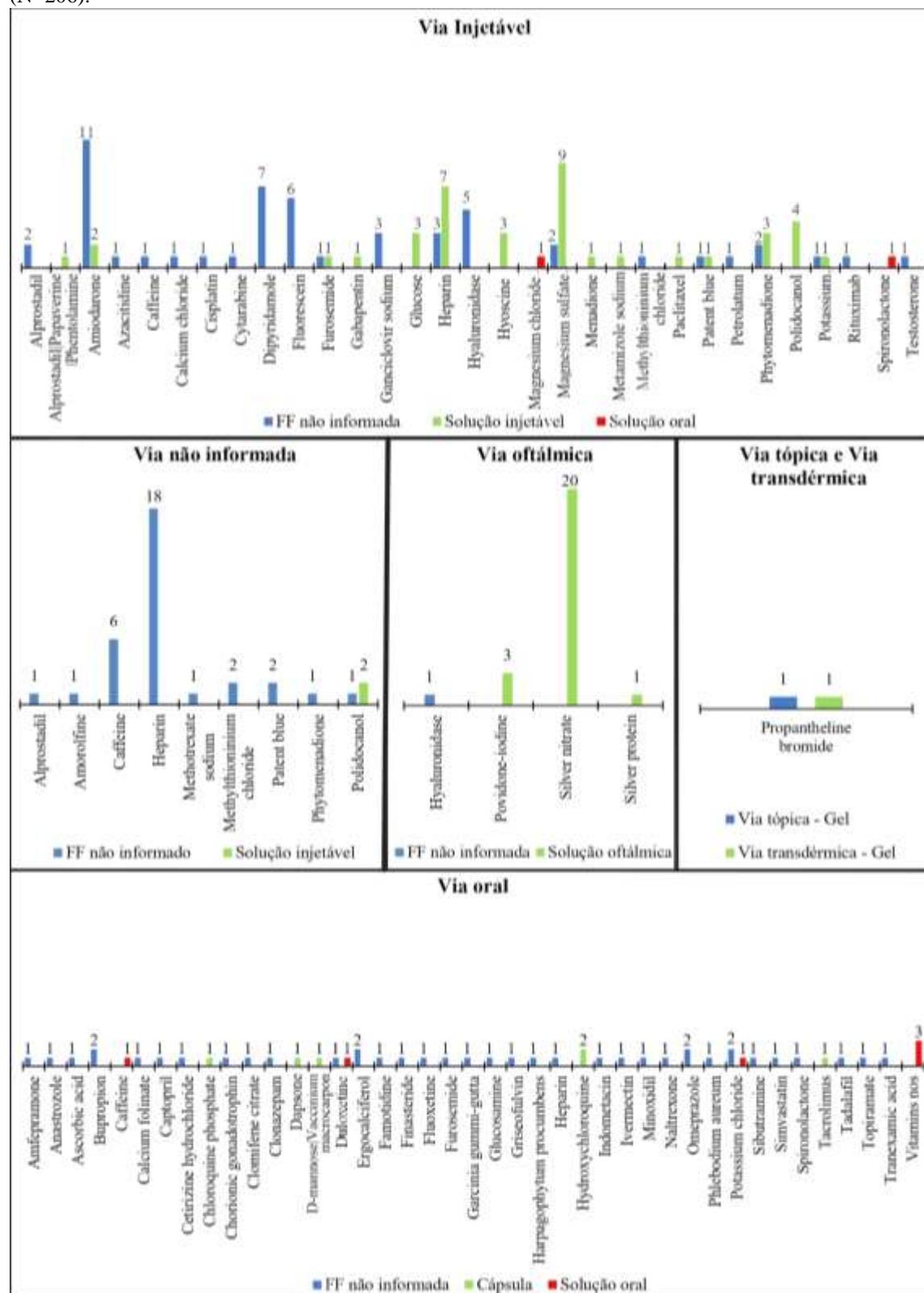
Foi verificada a presença de ativos constantes da lista de medicamentos sob controle especial no Brasil²¹, que apresentam restrição para prescrição e comercialização: antidepressivos (*bupropion* e *fluoxetine*); ansiolítico (*clonazepam*); anorexígeno (*amfepramone*) e antiobésico (*sibutramine*).

Os 10 ativos com maiores frequências, foram: *heparin* (14,08%); *silver nitrate* (9,71%), *amiodarone* (6,31%), *magnesium sulfate* (5,34%), *caffeine* (3,88%), *dipyridamole* (3,40%), *polidocanol* (3,40%), *fluorescein* (2,91%), *hialuronidase* (2,91%) e *phytomenadione* (2,91%).

A Figura 1 apresenta a distribuição dos ativos estratificada por forma farmacêutica e via de administração. Esta análise apresentou limitações, uma vez que a variável “forma farmacêutica” apresentou grande número de campos não informados (125). Entretanto, foi possível observar que solução injetável (41) e solução oftálmica (24) foram as mais frequentes. Quanto as vias de administração, a injetável (94), oral (50) e oftálmica (25) foram as mais frequentes. Tal resultado indica a maior ocorrência para medicamentos manipulados na forma injetável, aqueles que requerem maior cuidado na sua preparação e utilização.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Figura 1. Distribuição das frequências absolutas das notificações de suspeitas de EAM manipulados no período de 10 de dezembro de 2018 a 31 de dezembro de 2022, Brasil, segundo PA, forma farmacêutica e via de administração (N=206).



Fonte: Notificações de farmacovigilância (Anvisa/VigiMed); Elaborado pelos autores, 2023.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

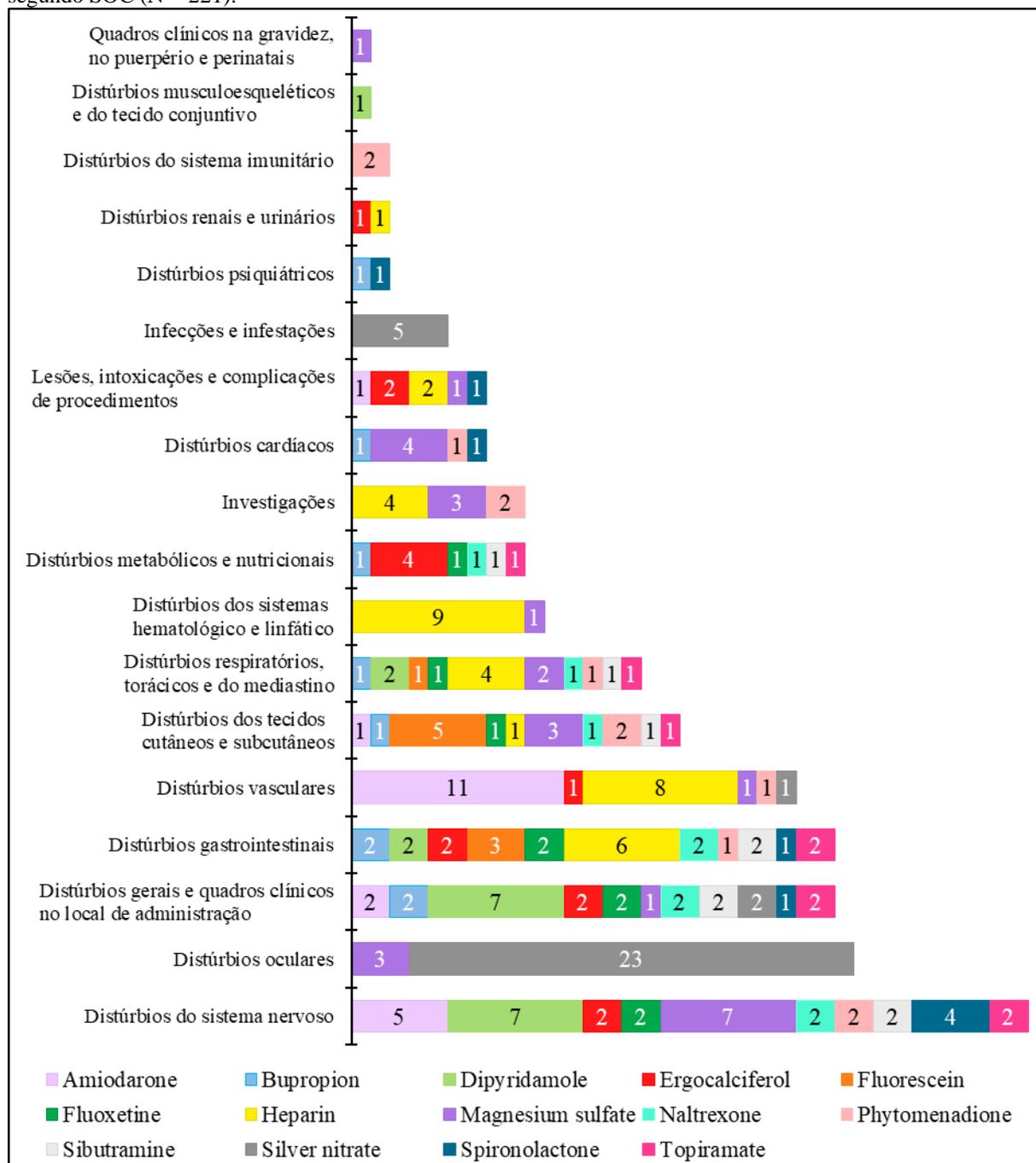
Assim como cada notificação pode apresentar mais de um PA, o mesmo ocorre para as suspeitas de RAM. Foram observados 392 relatos de RAM nas 195 notificações de suspeitas de EAM manipulados, média aproximada de duas RAM por notificação.

No VigiMed, as RAM estão classificadas sob a terminologia MedDra (Dicionário Médico para Atividades Regulatórias, do inglês *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), que tem como principal característica a divisão hierárquica das RAM em cinco níveis. Neste estudo, foi analisada a classificação mais abrangente, a classificação SOC (*System Organ Classes* ou sistema-órgão-classe ou ainda, grupos sistêmicos) dos 392 relatos de RAM identificados.

A Figura 2 apresenta a distribuição das frequências absolutas (n) dos 14 PA com maior número de RAM reportadas ($n \geq 9$), estratificada pela classificação SOC. Os grupos sistêmicos que apresentaram maiores frequências, segundo o local de manifestação da RAM, foram: distúrbios do sistema nervoso (35), distúrbios oculares (26), distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (25), distúrbios gastrointestinais (25), distúrbios vasculares (23), distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (17), distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (15), distúrbios dos sistemas hematológico e linfático (10), distúrbios metabólicos e nutricionais (9) e investigações (9).

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Figura 2. Distribuição conjunta das frequências absolutas dos 14 PA de medicamentos manipulados reportados no período de dezembro de 2018 a dezembro de 2022, Brasil, com maior número de relatos de RAM classificadas segundo SOC (N = 221).



Fonte: Notificações de farmacovigilância (Anvisa/VigiMed); Elaborado pelos autores, 2023.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

DISCUSSÃO

A velocidade com que estão sendo observadas mudanças nos padrões epidemiológicos mostra a importância da existência de ferramentas que promovam a correta compreensão das informações em saúde²². O VigiMed é um Sistema de Informações em Saúde (SIS) que ao realizar a monitorização de EAM e vacinas, contribui para a produção de conhecimento e para a definição de problemas e riscos para a saúde⁴.

O desvio padrão de 28,05 (coeficiente de variação 72,28%) referente à média anual de notificações, indica grande heterogeneidade que pode ser atribuída tanto ao baixo número de notificações no início do período, por se tratar apenas do mês de dezembro de 2018 (lançamento do sistema VigiMed), quanto à redução no número de notificações no final do ano de 2022.

O baixo número de notificações de suspeita de EAM manipulados, 0,29% do total de notificações de 2018 a 2022, é alarmante principalmente pela natureza inédita de muitas preparações magistrais, sendo possível inferir que o número de subnotificações é elevado e provavelmente poderia ocultar a ocorrência de agravos à saúde^{18, 23-27}.

Na Índia, em estudo²³ realizado com farmacêuticos de farmácia comunitária, verificaram que a maioria destes profissionais relataram dificuldade em identificar e relatar qualquer RAM devido ao baixo nível de conhecimento clínico.

Outro estudo²⁴ realizado na Arabia Saudita, verificou que os principais fatores que desencorajam os farmacêuticos hospitalares a relatarem RAM são: a ausência de um ambiente profissional para discutir uma RAM, seguido por conhecimento insuficiente de farmacoterapia ou falta de conhecimento clínico, sendo este uma barreira significativa, constituindo-se em grande fator limitante para a prática em farmacovigilância.

Um estudo²⁵ realizado na Nigéria entre farmacêuticos comunitários também afirmou que as incidências de notificação de RAM são muito raras, embora tenham conhecimento suficiente.

No Brasil, avaliaram o conhecimento, atitude e prática de farmacovigilância entre profissionais de saúde no Brasil e verificaram que embora o farmacêutico apresente um bom nível de conhecimento e prática em farmacovigilância, em comparação a médicos e enfermeiros, suas atitudes e condutas diante da ocorrência de um EAM foram consideradas ruins²⁶.

Neste contexto, vários fatores corroboram para subnotificação, como a dificuldade para o reconhecimento de um quadro que se apresenta como uma RAM, dificuldade no diagnóstico

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

clínico, dificuldade na imputabilidade da causalidade ao medicamento, falta de tempo e dificuldade de interpretação dos termos utilizados em farmacovigilância.

Estudos mostram que muitos profissionais de saúde notificam apenas casos em que se observa relação causal, deixando de notificar os demais casos. Em muitas situações, tanto profissionais quanto usuários desconhecem o que notificar, pois acreditam que apenas RAM graves e raras devem ser reportadas^{18,27}.

De acordo com o Informe n.º01/2019 da Anvisa, o qual fornece orientações para a realização de notificações no sistema VigiMed, devem ser notificadas quaisquer ocorrências médicas indesejáveis provenientes da utilização de medicamento ou vacina, mesmo sem certeza de que a intercorrência seja causada pelo tratamento⁵.

Muitos profissionais relatam medo de receber punições por realizar a notificação, além da existência de conflitos de interesses relacionados aos vínculos existentes entre prescritores e proprietários de farmácias. Com isso, mostra-se necessário modificar a imagem negativa e punitiva que foi atribuída ao ato de notificar, pois os princípios que regem as ações de farmacovigilância, ou seja, a identificação, avaliação e prevenção de EAM, baseiam-se no compromisso ético dos profissionais de saúde e as ações realizadas acerca da segurança dos medicamentos têm como função melhorar a assistência à saúde^{18,27,28}.

A obrigatoriedade que o farmacêutico possui de notificar à autoridade sanitária sobre quaisquer ocorrências de RAM e/ou interações medicamentosas não previstas, provavelmente está relacionada ao alto número de notificações realizadas por este profissional, verificada durante a análise dos dados obtidos neste estudo^{8,15}.

No sistema VigiMed, cada relato reportado pode gerar diversos registros relacionados, pois além de ser comum a prática da polifarmácia, um mesmo medicamento pode desencadear mais de uma reação. Dessa forma, é possível que um mesmo número de identificação esteja vinculado a mais de um registro de medicamento utilizado e de reações identificadas^{5,29}.

Neste estudo foram observadas correlações relevantes entre os resultados obtidos para PA mais notificados como suspeitos de causar EAM, manifestações clínicas mais reportadas, as formas farmacêuticas e vias de administração mais frequentes.

PA mais frequente nas notificações analisadas, a heparina é um fármaco anticoagulante utilizado no tratamento e profilaxia de afecções tromboembólicas, como trombose venosa, embolia pulmonar, entre outras. Contudo, sua utilização apresenta risco de desenvolvimento de distúrbios dos sistemas hematológico e linfático (trombocitopenias), distúrbios vasculares

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

(hemorragias NCO – não classificadas de outra forma) e distúrbios gastrointestinais (hemorragias gástricas e esofágicas)³⁰.

Segundo PA mais frequente, o nitrato de prata é utilizado na profilaxia da oftalmia neonatal sob a forma de solução oftálmica a 1%, porém sua utilização apresenta risco de desenvolvimento de distúrbios oculares, como a conjuntivite química³¹.

E como terceiro PA mais frequente nas notificações analisadas, a amiodarona, um fármaco antiarrítmico, amplamente utilizado por via intravenosa no tratamento de arritmias, fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardia ventricular refratária. Entretanto, apresenta alto risco de desenvolver distúrbios vasculares durante a terapia intravenosa, dentre eles a flebite, inflamação ao longo do trajeto da veia que desencadeia agregação plaquetária³⁰.

A via de administração injetável foi a prevalente no total das notificações, que inclui as vias subcutânea, intradérmica, intramuscular, endovenosa e intratecal. Tal achado remete a ideia de maior risco associado, visto que a invasibilidade desta via promove uma rápida distribuição do medicamento, o que pode ser um fator de agravamento de RAM, além e dificultar a reversão do quadro³².

Outro risco na manipulação de medicamentos injetáveis é a possível contaminação durante o processo de manipulação, o que comprometeria, por conseguinte, a segurança da formulação. Entretanto, tal risco pode ser mitigado mediante a adoção de medidas adequadas de segurança, previstas nas normas regulatórias⁸.

De acordo com a legislação brasileira⁸, as farmácias têm permissão legal para manipular medicamentos estéreis, desde que cumpram os requisitos estabelecidos para garantir a qualidade, segurança e eficácia desses produtos, previstos no Anexo IV da RDC nº 67 de 2007 (Boas Práticas de Manipulação de Produtos Estéreis - BPMPE), além da inclusão da atividade na AFE (Autorização de Funcionamento Especial) e na licença sanitária pela vigilância local.

A preparação de medicamentos estéreis em farmácia com manipulação inclui a reconstituição, transferência, incorporação e fracionamento de qualquer medicamento estéril destinado à utilização em serviços de saúde⁸, o que abrange e provavelmente explica a prevalência de medicamentos injetáveis verificados neste trabalho.

Durante análise das notificações, foram identificados dois medicamentos na forma de solução oral (cloreto de magnésio e espironolactona) com relato de administração por via injetável. Tal ocorrência é de alta relevância, uma vez que a via injetável só deve ser utilizada para administração de formas farmacêuticas estéreis, o que não contempla as soluções orais³³.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Foram encontrados na literatura científica relatos sobre a ocorrência de EAM e desvios de qualidade associados a medicamentos manipulados em diferentes países da Europa¹⁰, Estados Unidos da América (EUA)¹² e Brasil^{34, 35}. Entretanto, poucos estudos abordam RAM associadas a medicamentos manipulados.

Pesquisadores¹² relataram a ocorrência de suspeitas de 4.202 relatos de EAM associados ao uso de *pellets* hormonais manipulados, registrados em um arquivo de dados gerado por uma empresa americana, dos quais, nenhum havia sido relatado ao FDA dos EUA. Tal situação foi verificada durante inspeção de rotina pelos investigadores desta Agência. Os eventos registrados nos relatos relacionavam possíveis associações com cânceres, incluindo endométrio e próstata, acidentes vasculares cerebrais, ataques cardíacos, trombose venosa profunda, celulite e extrusões dos *pellets*.

A análise dos dados obtidos neste estudo verificou que as RAM mais frequentes, de acordo com a classificação SOC, foram os distúrbios do sistema nervoso associados aos PA dipiridamol e sulfato de magnésio; distúrbios oculares, cuja suspeita de causalidade foi imputada ao nitrato de prata; distúrbios vasculares com causalidade imputada aos PA heparina e amiodarona; distúrbios gerais de quadros clínicos no local de administração associados principalmente ao dipiridamol; e distúrbios do sistema hematológico e linfático com suspeita de causalidade imputada à heparina.

O presente estudo aborda RAM manipulados, desta forma a comparação destes resultados também se apresentam limitadas, tendo em vista o reduzido número de publicações científicas específicas para esta abordagem.

Um estudo descritivo³⁶ dos relatos notificados ao sistema brasileiro de farmacovigilância entre 2008 e 2013, verificou que as RAM mais frequentes integravam o SOC relacionado a afecções da pele e distúrbios afins. Esse estudo identificou ainda que os medicamentos agentes neoplásicos, imunomoduladores e anti-infecciosos foram as classes terapêuticas mais relacionados às RAM graves.

Ademais, um estudo³⁷ analisou relatos espontâneos de suspeitas de RAM em crianças de 0 a 12 anos, notificadas pela Anvisa entre 2008 e 2013, e verificou que as alterações cutâneas e vômitos foram os principais relatos de suspeita de RAM, cujo a pele foi o órgão mais afetado. Segundo os autores tal resultado pode estar relacionado às diferenças na fisiologia das crianças, o que aumenta a predisposição às reações cutâneas.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Outra limitação de extrema importância encontrada na realização deste estudo foi a identificação da origem do medicamento suspeito de causar o EAM. Para classificar as notificações como provenientes de farmácias com manipulação, foram utilizados os dados reportados no campo “DETENTOR_REGISTRO” do formulário, pois não existe outro dado que permita a identificação do fabricante do medicamento. Porém, as farmácias com manipulação não são detentoras de registro⁸ e atualmente, não existe no formulário de notificação do sistema VigiMed³⁸, uma função que distinga a origem do medicamento suspeito, entre manipulado ou industrial.

Durante a análise das notificações, foram verificados no campo “detentor de registro” dados reportados como: “manipulação”, “magistral”, “farmácia manipulada”, “manipulado”, além de números referentes ao lote do medicamento utilizado, expressões como “não sei”, além de muitas notificações com o referido campo em branco.

Assim, é possível inferir que falta conhecimento por parte do notificador sobre como realizar o correto preenchimento do formulário. A falta de informações corretas compromete a efetividade da avaliação e da investigação da suspeita de EAM, prejudicando a eficácia das ações de farmacovigilância esperadas.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo permitem concluir que a prática da farmacovigilância no âmbito magistral é pouco realizada ou ainda incipiente no Brasil.

O sistema VigiMed mostra-se efetivo em agilizar o processo de notificação, porém no atual formulário do sistema existe apenas um campo para informar a origem do medicamento suspeito, denominado “detentor de registro”, que não contempla a notificação de EAM manipulados. Desta forma, o atual formulário demanda adequações para que a procedência do medicamento suspeito possa ser notificada de forma correta.

Apesar do número expressivo de farmácias de manipulação, de seu importante impacto no mercado nacional de medicamentos e principalmente em razão da natureza das formulações magistrais, o baixo número de EAM manipulados notificados ao VigiMed implica a existência de um alto número de subnotificações. Além disso, as muitas notificações incompletas ou preenchidas de forma incorreta corroboram para evidenciar a necessidade urgente de capacitação e divulgação quanto à importância da farmacovigilância e sobre como realizá-la.

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

A escassez de publicações sobre farmacovigilância magistral demonstra que este é um assunto ainda pouco abordado, apesar da obrigatoriedade de sua realização. Com isso, mais estudos como, por exemplo, a caracterização do perfil das notificações e a investigação das razões que levam à subnotificação, mostram-se extremamente necessários.

Um maior conhecimento do perfil das notificações e dos problemas relacionados ao uso de medicamentos magistrais poderá subsidiar a elaboração de estratégias para garantir maior segurança, minimizar riscos e possíveis danos à saúde de seus usuários, além de impulsionar o setor ao crescimento e a melhorar a qualidade dos seus medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ¹ Santos GA, Boing AC. Mortalidade e internações hospitalares por intoxicações e reações adversas a medicamentos no Brasil: análise de 2000 a 2014. *Cad Saude Publica* [Internet]. 25 jun 2018 [acesso 4 fev 2023];34(6). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00100917>
- ² Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR), Diretoria Colegiada. Resolução da diretoria colegiada, RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano, e dá outras providências. *Diário oficial da união*. [Internet]. 29 jul 2020 [acesso 3 fev 2023]; Seção 1(144):64-78. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>
- ³ Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Rede PAHRF. Documento técnico nº5. [Internet]. [Washington]: OPAS; Jul 2011 [acesso 3 fev 2023]; Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>
- ⁴ Vogler M, Ricci Conesa H, de Araújo Ferreira K, Moreira Cruz F, Simioni Gasparotto F, Fleck K, et al. Electronic reporting systems in pharmacovigilance: The implementation of VigiFlow in Brazil. *Pharmaceut Med* [Internet]. Set 2020 [acesso 13 jan 2023];34(5):327–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40290-020-00349-6>
- ⁵ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Informe nº 01/2019 - Orientações para notificação no sistema VigiMed [Internet]. 2019 [acesso 2 jan 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/informes/informe-ndeg-01-2019-orientacoes-para-notificacao-no-sistema-vigimed>
- ⁶ Farias FF, Hilinski EG, Martins VAP, Vieira EA, Trujillo LM. Divergências nas exigências regulatórias para preparações magistrais e medicamentos industrializados. *Infarma - Ciênc Farm* [Internet]. 2020 [acesso 31 mar 2023];32(2):128–36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v32.e2.a2020.pp128-136>

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

- ⁷ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Conceitos e definições de medicamentos [Internet]. 2020 [acesso 31 mar 2023]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/conceitos-e-definicoes>
- ⁸ Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR), Diretoria Colegiada. Resolução da diretoria colegiada, RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácia e seus anexos. [Internet]. Diário oficial da união. 9 out 2007 [acesso 3 fev 2023]; Seção 1(195):29-60. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_67_2007_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26
- ⁹ Silva AV, Fonseca SG, Arrais PS, Francelino EV. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. *Braz. J. Pharm. Sci.* [Internet]. Set 2008 [acesso 3 fev 2023];44(3):397-405. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-93322008000300009>
- ¹⁰ Isles M. Patient safety issues associated with the use of compounded medicines as alternatives to approved pharmaceutical products in Europe and how best practice can improve outcomes. *Int J Risk Amp Saf Med* [Internet]. 4 jun 2020 [acesso 24 maio 2023]:1-12. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jrs-200002>
- ¹¹ Mainoli B, Carvalho Dias M, Canhão P, Rosa MM. Suspected adverse reaction to compounded preparations prescribed for weight loss: two cases of cerebral venous thrombosis. *BMJ Case Rep* [Internet]. Mar 2020 [acesso 8 fev 2024];13(3):e233746. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-233746>
- ¹² Dohm J, Kim J, Woodcock J. Improving Adverse Event Reporting for Compounded Drugs. *JAMA Intern Med* [Internet]. 1 nov 2019 [acesso 24 mai 2023];179(11):1461. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.3830>
- ¹³ The Pew Charitable Trusts. The Pew Charitable Trusts [Internet]. U.S. Illnesses and Deaths Associated With Compounded or Repackaged Medications, 2001-19; 2 mar 2020 [acesso 8 fev 2024]. Disponível em: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2020/us-illnesses-and-deaths-associated-with-compounded-or-repackaged-medications-2001-19>
- ¹⁴ Beninger P. Signal Management in Pharmacovigilance: A Review of Activities and Case Studies. *Clin Ther* [Internet]. Jun 2020 [acesso 8 fev 2024];42(6):1110-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.018>
- ¹⁵ Presidência da República (BR), Casa Civil (BR), Subchefia para assuntos jurídicos (BR). Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. [Internet]. Diário Oficial da União. 11 ago 2014 [acesso 3 fev 2023]; Seção 1 – Edição extra (152):1-4. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/113021.htm

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

- 16 Savage P. Ensuring the Safety of Compounded Products: Best Clinician practices and an Existing Solution. [Internet]. *Integr Med*. Dez 2012 [acesso 3 fev 2023];11(6):17-20. Disponível em: <http://imjournal.com/openaccess/savage101.pdf>
- 17 Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais (BR), Instituto Brasileiro de Planejamento e Tributação. *Panorama Setorial 2022: dados socioeconômicos das farmácias de manipulação*. São Paulo: Anfarmag; 2022. 46 p.
- 18 Nichols V, Thériault-Dubé I, Touzin J, Delisle J-F, Lebel D, Bussièrès J-F, et al. Risk Perception and Reasons for Noncompliance in Pharmacovigilance. [Internet] *Drug Safety*. 2009;32(7):579–90. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00002018-200932070-00004>
- 19 Lagerlund O, Strese S, Fladvad M, Lindquist M. WHODrug: A Global, Validated and Updated Dictionary for Medicinal Information. *Ther Innov Amp Regul Sci* [Internet]. 20 fev 2020 [acesso 10 fev 2024];54(5):1116-22. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00130-6>
- 20 Meldau EL, Bista S, Rofors E, Gattepaille LM. Automated Drug Coding Using Artificial Intelligence: An Evaluation of WHODrug Koda on Adverse Event Reports. *Drug Saf* [Internet]. Maio 2022 [acesso 10 fev 2024];45(5):549-61. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01162-7>
- 21 Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR), Diretoria Colegiada. Resolução da diretoria colegiada, RDC nº 784, de 31 de março de 2023. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. [Internet]. *Diário oficial da união*. 4 abr 2023 [acesso 4 fev 2023]; Seção 1(65):79-106. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-784-de-31-de-marco-de-2023-474904992>
- 22 White KL. Information for Health Care: An Epidemiological Perspective. [Internet]. *Inquiry*. 1980 [acesso 26 jan 2023];17(4):296–312. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/29771368>
- 23 Vigneshwaran E, Harichandana V, Sadiq MM, Alavudeen SS, Khan NA, Ahmed T. Knowledge, Attitude and Practice of Community Pharmacists towards Adverse Drug Reactions Reporting. *J Young Pharm* [Internet]. 30 abr 2020 [acesso 18 fev 2024];12(1):75-80. Disponível em: <https://doi.org/10.5530/jyp.2020.12.15>
- 24 Mohamed Alshabi A, Ashique K Shaikh M, Ahmed Shaikh I, Ahmed Alkahtani S, Aljadaan A. Knowledge, attitude and practice of hospital pharmacists towards Pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting in Najran, Saudi Arabia. *Saudi Pharm J* [Internet]. Abr 2022 [acesso 18 fev 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.04.014>
- 25 Usifoh SF, Aika IN, Odili VU, Nwokoro JO. Community Pharmacists Knowledge, Behaviours and Practice of Adverse Drug Reactions Reporting in Lagos State, Nigeria. *Indian J Pharm Pract* [Internet]. 6 mar 2018 [citado 19 fev 2024];11(1):07-13. Disponível em: <https://doi.org/10.5530/ijopp.11.1.3>

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

- ²⁶ Melo JR, Duarte EC, Ferreira KD, Gonçalves YS, Moraes MV, Dourado Arrais PS. Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil. *J Young Pharm* [Internet]. 22 set 2020 [citado 19 fev 2024];12(3):255-60. Disponível em: <https://doi.org/10.5530/jyp.2020.12.71>
- ²⁷ Su C, Ji H, Su Y. Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China: Pharmacists and ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2010;19(3):217–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1792>
- ²⁸ Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). A importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005. 48p.
- ²⁹ Melo JR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Silva AS, Arrais PS. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2021 [acesso 2 jan 2023];37(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00245820>
- ³⁰ Brunton L, Chabner B, Knollmann B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12^a ed. Porto Alegre: AMGH; 2012. 3478 p.
- ³¹ Adam Netto A, Goedert ME. Avaliação da aplicabilidade e do custo da profilaxia da oftalmia neonatal em maternidades da grande Florianópolis. *Revista Brasileira de Oftalmologia* [Internet]. Out 2009 [acesso 23 mai 2023];68(5):264-70. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0034-72802009000500003>
- ³² Rezer F, Oliveira DN, Faustino WR. Segurança do paciente na administração de medicações parenterais: conhecimento de acadêmicos de Enfermagem. *J Nurs Health* [Internet]. 24 dez 2022 [acesso 20 mai 2023];12(3). Disponível em: <https://doi.org/10.15210/jonah.v12i3.4609>
- ³³ Shah-Mohammadi A, Gaunt M. Oral Medications Inadvertently Given via the Intravenous Route. *PA Patient Saf Advis* [Internet]. 2013 [acesso 15 maio 2023];10(3):85-91. Disponível em: http://patientsafety.pa.gov/advisories/Pages/201309_85.aspx
- ³⁴ Passos MMB dos, Pimenta TL, Oliveira DR de, Freitas ZMF de, Monteiro MS de SB. Farmacovigilância de medicamentos manipulados - Parte 2: notificações de eventos adversos e queixas técnicas no Brasil. *Vigil Sanit Em Debate* [Internet]. 2022 [acesso 24 mai 2023];10(3):38. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22239/2317-269x.01996>
- ³⁵ Passos MMB dos, Pimenta TL, Oliveira DR de, Freitas ZMF de, Monteiro MS de SB. Farmacovigilância de medicamentos manipulados - Parte 1: perfil das notificações no Brasil. *Vigil Sanit Em Debate* [Internet]. 2022 [acesso 24 mai 2023];10(3):29. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22239/2317-269x.01999>
- ³⁶ Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker RD. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad Saude Publica* [Internet].

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

2019 [acesso 22 mai 2023];35(8). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00148818>

- ³⁷ Lima E da C, Matos GC de, Vieira JM de L, Gonçalves IC da CR, Cabral LM, Turner MA. Suspeitas de reações adversas a medicamento relatadas em crianças brasileiras: estudo transversal. J Pediatr [Internet]. 2019 [acesso 2023 mai 27];95(6):682–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/Y7tShbKkzxJ3qq8TRRJjQJJ/?format=html&lang=pt>
- ³⁸ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Dados abertos de notificações em farmacovigilância: Documentação e dicionário de dados [Internet]. 1º ed. Brasília: Anvisa; 2021 [acesso 24 abr 2023]. Disponível em: https://dados.anvisa.gov.br/dados/Documentacao_e_Dicionario_de_Dados_Farmacovigilancia.pdf

Submetido em: 27/6/2023

Aceito em: 9/4/2024

Publicado em: 30/9/2024

Contribuições dos autores:

Caroline Albert Valerio: Conceituação, Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Metodologia, Administração do projeto, Validação de dados e experimentos, Design da apresentação de dados, Redação do manuscrito original.

Yasmin Binoti Saraiva: Investigação.

Mariana Sato de Souza de Bustamante Monteiro: Redação - revisão e edição.

Elisabete Pereira dos Santos: Disponibilização de ferramentas, Redação - revisão e edição.

Zaida Maria Faria de Freitas: Obtenção de financiamento, Disponibilização de ferramentas, Redação - revisão e edição.

Marcia Maria Barros dos Passos: Conceituação, Disponibilização de ferramentas, Supervisão, Validação de dados e experimentos, Redação - revisão e edição.

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Financiamento: ANFARMAG – Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais

PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NO BRASIL APÓS IMPLEMENTAÇÃO DO VIGIMED

Autor correspondente:

Caroline Albert Valerio

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Faculdade de Farmácia. Farmácia Universitária

Av. Carlos Chagas Filho, 373 - Cidade Universitária, Rio de Janeiro/RJ, Brasil. CEP 21941-170

E-mail: carolalbert2@gmail.com

Editora: Dra. Christiane de Fátima Colet

Editora chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.

