



Eventos adversos notificados ao sistema nacional de notificação (VigiMed) envolvendo medicamentos antineoplásicos no Brasil

Adverse events reported to the National Reporting System (VigiMed) involving antineoplastic medications in Brazil

Juliana de Oliveira Gomes Ramos¹, Adriano Max Moreira Reis², Helatne Carneiro Capucho³, Cristiane de Paula Rezende^{4*}, Mário Borges Rosa⁵, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento²

¹Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pela Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil;

²Docente da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil; ³Docente do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília (DF), Brasil; ⁴Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pela Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil; ⁵Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, Belo Horizonte, MG, Brasil

*Autor correspondente: Cristiane de Paula Rezende – Email: cris7paula@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Descrever as suspeitas de eventos adversos a medicamentos (EAM) envolvendo antineoplásicos notificadas no Brasil. **Métodos:** Estudo descritivo das notificações realizadas no sistema VigiMed entre 01/01/2019 e 31/03/2023. **Resultados:** Foram identificadas 29.656 notificações envolvendo antineoplásicos, sendo que a maioria delas eram espontâneas (85,5%) e advindas de serviços de saúde (59,0%). Adultos (48,1%) do sexo feminino (63,0%) estiveram mais envolvidos nas notificações, sendo grande o número de dados não registrados sobre idade e sexo. Antineoplásicos mais frequentes foram paclitaxel (10,4%) e oxaliplatina (7,6%), com destaque para apresentações parenterais (45,1%). Identificou-se um número reduzido de erros de medicação envolvendo antineoplásicos (1,3%) e o *Reporting Odds Ratio* (0,22; IC^{95%}0,21-0,23) demonstrou que estes foram menos frequentes para essa classe que para outros produtos. **Conclusão:** Notificações de EAM envolvendo antineoplásicos são frequentes no Brasil, sendo importante aprimorar barreiras de segurança e monitorar pacientes oncológicos, além de promover a educação e engajamento para qualificação da notificação.

Palavras-chave: Antineoplásicos. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Erros de medicação. Farmacovigilância. Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos.

ABSTRACT

Objective: to describe suspected adverse drug events (ADEs) involving antineoplastics reported in Brazil. **Methods:** descriptive study of reports to the VigiMed system between 01/01/2019 and 03/31/2023. **Results:** 29,656 reports involving antineoplastics were identified, most were spontaneous (85.5%) and came from health services (59.0%). Adults (48.1%) and females (63.0%) were more involved in the reports, with a large number of unreported data on age and sex. The most common antineoplastic medicines were paclitaxel (10.4%) and oxaliplatin (7.6%), with emphasis on parenteral presentations (45.1%). A reduced number of medication errors involving antineoplastics were identified (1.3%) and the Reporting Odds Ratio (0.22; 95% CI 0.21-0.23) demonstrated they were less frequent for this class than for other products. **Conclusion:** reports of ADE involving antineoplastics are frequent in Brazil, and it is important to improve safety barriers and monitor cancer patients, in addition to promoting education and engagement to improve notifications.

Keywords Antineoplastic agents; Drug-related side effects and adverse reactions; Medication errors; Adverse drug reaction reporting systems; Pharmacovigilance.

INTRODUÇÃO

Os antineoplásicos são amplamente utilizados nos tratamentos oncológicos, embora apresentem um perfil de segurança complexo. Esses medicamentos são caracterizados pela alta toxicidade intrínseca e estreito intervalo terapêutico, além de apresentarem diversos efeitos adversos e interações medicamentosas descritos.¹ Por apresentarem risco aumentado de provocar danos importantes ao paciente quando envolvidos em falhas no processo de utilização, os antineoplásicos são classificados como medicamentos potencialmente perigosos (MPP).^{2,3} Em adição, esta classe medicamentosa está compreendida no acrônimo “A PINCH” proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que elenca uma lista de medicamentos que devem ser alvo de ações prioritárias para minimizar os danos relacionados aos medicamentos.⁴

Somando-se a isso, a oncologia é uma das especialidades com maiores fragilidades em termos de ensaios clínicos robustos, em virtude da raridade de algumas condições, bem como das diferenças de estadiamento e das múltiplas comorbidades dos pacientes.⁵ Logo, a avaliação contínua do perfil de segurança de medicamentos antineoplásicos por meio de estudos de farmacovigilância, sobretudo aqueles que têm como base sistemas de notificação nacionais, são fundamentais para a detecção de risco, sendo estruturados com base em complexos sistemas de comunicação, registros e bancos de dados.⁵

Os sistemas de farmacovigilância promovem a monitorização da segurança no uso de medicamentos por produzirem informações que fornecem alertas e possibilitam a adoção de estratégias assertivas por meio dos profissionais de saúde, reguladores, fabricantes e consumidores. Ademais, conhecer o perfil das notificações de um país, além de permitir a comparabilidade com outros países, também pode possibilitar a mitigação e prevenção dos danos decorrentes dos eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM).⁶ Neste contexto, é importante definir que EAM compreende qualquer dano ou injúria, advindo

de medicamentos, provocado pelo uso ou pela falta deste quando necessário.⁷

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão responsável pela farmacovigilância e disponibiliza, desde dezembro de 2018, o sistema VigiMed como sistema nacional para notificações de suspeitas de EAM, entre as quais inclui-se: “reações adversas ou nocivas; (...) inefetividade terapêutica; erros de medicação (...); uso abusivo; uso com finalidade diferente do indicado em bula (*off label*); e intoxicações”.⁸ As suspeitas de EAM podem ser notificadas no sistema VigiMed tanto por profissionais de saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos, quanto por cidadãos.⁸ O VigiMed é a versão adaptada do sistema VigiFlow, sistema oferecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM). Logo, os dados registrados no VigiMed compõem, em conjunto com os dados enviados por outros países, a base de dados mundial denominada VigiBase.⁸

Diante da complexidade das terapias antineoplásicas e do perfil de segurança desses medicamentos, as notificações de EAM envolvendo essas classes devem ser alvo de atenção. Em adição, estudos que tenham alvo o conjunto de notificações em sistemas de notificação nacional permitem a reflexão sobre o processo e perfil de notificação. Além disso, considerando que o VigiMed, especificamente, é um sistema de notificação relativamente novo, torna-se importante identificar possíveis fragilidades e oportunidades de melhorias. No entanto, inexistem, ao conhecimento dos autores, estudos que avaliem as notificações de suspeitas de EAM envolvendo especificamente a classe de antineoplásicos no cenário nacional e internacional. Assim sendo, o presente estudo teve por objetivo descrever as suspeitas de EAM notificadas no sistema VigiMed envolvendo medicamentos antineoplásicos entre janeiro de 2019 e março de 2023.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo com coleta retrospectiva referente às suspeitas de EAM notificadas no sistema nacional de farmacovigilância brasileiro, VigiMed, envolvendo medicamentos antineoplásicos. Por utilizar dados cegados obtidos em uma base de dados coletiva, o presente estudo não foi submetido à aprovação em comitê de ética em pesquisa.

FONTE DE DADOS E COLETA

Utilizou-se como fonte os “dados abertos em Farmacovigilância” relativos às notificações de suspeitas de EAM disponibilizados em domínio público pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM) em parceria com a Gerência Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa (GGCIP) da Anvisa em formato de planilha do software Microsoft Excel®. Neste arquivo estão contidas três tabelas que correspondem aos dados referentes às notificações, aos medicamentos e as reações/sintomas, respectivamente. A informação que conecta as tabelas é o número de identificação da notificação. Importante pontuar que “Suspeita de EAM” é a nomenclatura padrão adotada pela Anvisa para referir-se às notificações de EAM cujas informações não apresentam avaliação de causalidade.^{9,10}

No presente estudo, especificamente, foram analisadas apenas as informações sobre as notificações de suspeitas de EAM envolvendo medicamentos antineoplásicos entre 01/01/2019 e 31/03/2023. Para identificação dos dados envolvendo antineoplásicos, utilizou-se o código em primeiro e segundo nível do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) referente a esse grupo de medicamentos (L01), disponível no próprio banco de dados da Anvisa. Dessa forma, qualquer notificação envolvendo pelo menos um antineoplásico foi incluída na análise.

No sistema VigiMed, o notificador realiza uma notificação de suspeita de EAM de acordo com campos fechados optativos ou obrigatórios padronizados. Destaca-se que cada notificação pode apresentar mais de uma reação/sintoma

relatada, e um medicamento antineoplásico ou mais pode estar associado a uma notificação. Dessa forma, para descrição dos dados, foram adotadas três unidades de análise, que correspondem às três tabelas de saída dos “dados abertos em Farmacovigilância”, a saber: 1) notificações de suspeita de EAM; 2) reações/sintomas; e 3) medicamentos.

NOTIFICAÇÕES DE SUSPEITAS DE EAM ENVOLVENDO ANTINEOPLÁSICOS

As notificações de suspeitas de EAM envolvendo antineoplásicos identificadas dentro do período analisado (N = 29.656), foram descritas de acordo com as seguintes características:

- quantidade mensal de notificações totais, notificações contendo pelo menos uma reação/sintoma grave e notificações contendo somente reações/sintomas não graves;
- tipo de notificação: notificação espontânea, notificação de estudo ou outros (notificações não provenientes de um relato espontâneo, ou de um estudo);
- tipo de entrada da notificação: serviços de saúde, serviços de vacinação, empresas farmacêuticas ou pacientes e profissionais de saúde;
- tipo de notificador: farmacêutico, médico, outro profissional de saúde, advogado, consumidor ou outro não profissional de saúde;
- sexo do indivíduo envolvido na notificação: feminino ou masculino;
- faixa etária do indivíduo envolvido na notificação: (calculada a partir da data de nascimento informada na notificação): infantil (31 dias a 05 anos), criança (6 a 12 anos), adolescente (13 a 18 anos), adulto (19 a 64 anos) ou idoso (acima de 65 anos);
- paciente gestante: sim ou não;
- paciente lactante: sim ou não.

Em caso de ausência do registro em algum dos campos da notificação avaliados,

também foi descrita sua frequência como dado “não registrado”.

REAÇÕES/SINTOMAS ENVOLVENDO ANTINEOPLÁSTICOS

Os dados referentes às reações/sintomas envolvendo antineoplásicos identificadas dentro do período analisado (N = 85.846) foram descritos conforme o nível “sistemas órgão classe”, do inglês “*System Organ Class*” (SOC) da classificação *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). A classificação MedDRA é utilizada dentro do VigiMed para categorizar as reações notificadas. É considerada uma terminologia médica padronizada e altamente específica, que foi desenvolvida pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, com o objetivo de facilitar o compartilhamento internacional de informações regulatórias para produtos médicos usados por seres humanos. A hierarquia estrutural da terminologia do MedDRA compreende cinco níveis hierárquicos: SOC, termo de grupo de nível alto (HLGT), termo de nível alto (HLT), termo preferido (PT) e termo de nível mais baixo (LLT), sendo que o SOC é o nível mais alto da hierarquia e o LLT, o mais baixo.¹¹

As reações/sintomas classificadas com o SOC “Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos” e nível HLGT “Erros de medicação e outros erros e problemas de utilização do produto” foram descritas, permitindo a visibilidade dos tipos de erros envolvendo antineoplásicos a partir da sua classificação HLT.¹¹

MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSTICOS ENVOLVIDOS NAS NOTIFICAÇÕES

Os medicamentos envolvidos nas notificações de suspeitas de EAM (N = 43.354) foram descritos de acordo com as seguintes características:

- Fármacos mais frequentes;
- Código ATC até o 3º nível, ou seja, conforme grupo anatômico e grupo farmacológico ou terapêutico principal;

- Para cada grupo anatômico e grupo farmacológico ou terapêutico principal, apresentou-se os fármacos mais prevalentes. Optou-se por descrever todos os fármacos que apresentavam frequência superior a 10%;

- Via de administração do medicamento (parenteral *versus* não parenteral).

ANÁLISE DOS DADOS

Utilizou-se o software Stata SE 18[®] para a análise dos dados. Por se tratar de população de dados, foi adotada estatística descritiva, utilizando-se medidas de frequência ou tendência central e dispersão de acordo com as características das variáveis. Também se realizou a descrição gráfica do quantitativo de notificações por mês do período avaliado. Adicionalmente, foi realizada análise de desproporcionalidade comparando as reações referentes a erros de medicação (reações compreendidas no nível HLGT “Erros de medicação e outros erros e problemas de utilização do produto”) envolvendo antineoplásicos frente aos demais produtos. Para tal, adotou-se a medida de *Reporting Odds Ratio* (ROR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC^{95%}).¹²

RESULTADOS

NOTIFICAÇÕES DE SUSPEITAS DE EAM ENVOLVENDO ANTINEOPLÁSTICOS

Durante o período analisado, identificou-se um total global de 161.685 notificações de suspeitas de EAM realizadas no VigiMed. Dentre essas, 29.656 estavam relacionadas a algum antineoplásico (18,3%). A Figura 1 apresenta o número de notificações totais, o número de notificações contendo pelo menos uma reação/sintoma grave e o número de notificações contendo somente reações/sintomas não graves envolvendo antineoplásicos ao longo dos meses compreendidos dentro do período analisado. Observou-se uma média de 581 notificações por mês.

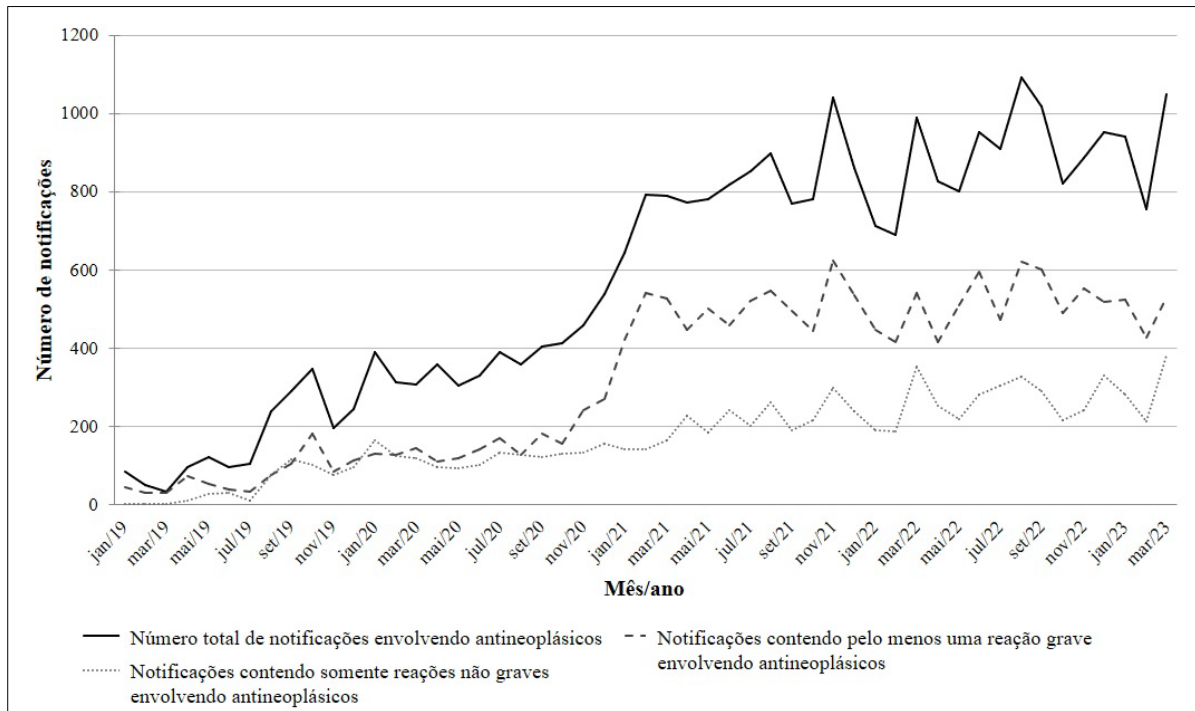


Figura 1. Número total de notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos antineoplásicos, de notificações contendo pelo menos uma reação/sintoma grave, e de notificações contendo somente reações/sintomas não graves envolvendo antineoplásicos. Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.

Fonte: VigiMed, 2019-2023.

Todas as características das notificações de suspeitas de EAM envolvendo antineoplásicos estão apresentadas na Tabela 1. Em relação ao tipo de notificação, identificou-se que a maioria das notificações envolvendo antineoplásicos eram do tipo espontânea (85,5%) e teve entrada advinda de “Serviços de Saúde” (59,0%; n = 17.496). A maioria das suspeitas de EAM

envolvendo antineoplásicos envolviam indivíduos do sexo feminino (63,0%; n=18.689) e adultos (48,0%; n = 14.255). Somente uma notificação envolvia gestante e quatro notificações envolviam lactantes. Uma notificação pode conter mais de um tipo de notificador associado, sendo que grande parte delas envolveu como notificador um “Farmacêutico” (48,0%; n = 14.767).

Tabela 1. Características das notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos envolvendo antineoplásicos (n=29.656). Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.

Característica da notificação	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Tipo de notificação		
Espontânea	25.356	85,5
Notificações de estudo	3.529	11,9
Outros	771	2,6
Tipo de entrada		
Serviços de saúde	17.496	59
Empresas farmacêuticas	9.327	31,4
Pacientes e profissionais de saúde	2.824	9,5
Não registrado	8	0,1
Serviços de vacinação	1	0
Sexo do indivíduo envolvido		
Feminino	18.689	63
Masculino	9.835	33,2
Não registrado	1.132	3,8
Faixa etária do paciente envolvido		
Adultos	14.255	48
Idosos	8.184	27,6
Não registrado	6.230	21
Neonato/Infantil	532	1,8
Adolescente	257	0,9
Criança	198	0,7
Paciente gestante		
Não	29.655	99,9
Sim	1	0,01
Paciente lactante		
Não	29.652	99,9
Sim	4	0,01
Tipo de notificador*		
Farmacêutico	14.767	48
Outro profissional de saúde	7.472	24
Consumidor ou outro não profissional da saúde	5.108	16
Médico	3.427	11
Advogado	29	0
Não registrado	271	1

* Uma notificação pode conter mais de um tipo de notificador associado.

Fonte: VigiMed, 2019-2023.

REAÇÕES/SINTOMAS ENVOLVENDO ANTINEOPLÁSICOS

Foram notificadas um total de 85.846 reações/sintomas envolvendo antineoplásicos, ressaltando que uma notificação pode estar

associada a diversas reações/sintomas diferentes. Na Tabela 2, estão apresentados os resultados relativos aos sistemas órgão classe (SOC) mais relacionados às reações/sintomas envolvendo antineoplásicos.

Tabela 2. Classificação das reações envolvendo antineoplásicos classificadas de acordo com o Sistema Órgão Classe (SOC) (n=85.846). Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.

SOC	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	12.840	15,0
Distúrbios gastrointestinais	9.137	10,6
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	9.066	10,6
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	7.934	9,2
Distúrbios vasculares	6.434	7,5
Distúrbios do sistema nervoso	5.563	6,5
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	5.312	6,2
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	4.543	5,3
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	4.223	4,9
Investigações	3.919	4,6
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	3.289	3,8
Infecções e infestações	2.580	3,0
Distúrbios cardíacos	1.857	2,2
Distúrbios do sistema imunitário	1.856	2,2
Distúrbios metabólicos e nutricionais	1.437	1,7
Distúrbios psiquiátricos	1.435	1,7
Distúrbios oculares	1.021	1,2
Distúrbios renais e urinários	714	0,8
Distúrbios hepatobiliares	623	0,7
Procedimentos cirúrgicos e médicos	414	0,5
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	303	0,4
Distúrbios do ouvido e do labirinto	252	0,3
Problemas relacionados ao produto	193	0,2
Distúrbios endócrinos	147	0,2
Circunstâncias sociais	123	0,1
Distúrbios congênitos, de família e genéticos	74	0,1
Quadros clínicos na gravidez, no puerpério e perinatais	27	0,0
Não registrado	530	0,6
Total	85.846	100

Fonte: VigiMed, 2019-2023.

Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos, que incluem possíveis erros de medicação, representaram 5,3% das reações (n=4.543). Dessas, 1.121 foram descritas como erros de medicação, sendo os erros relacionados à administração do produto (47,1%; n = 528) os mais frequentes (Tabela 3). De acordo com a

análise de desproporcionalidade, erros envolvendo antineoplásicos foram menos frequentemente notificados (1,3% das reações) que erros envolvendo produtos não antineoplásicos (6,0% das reações), gerando um ROR=0,22 (IC^{95%}=0,21-0,23).

Tabela 3. Reações/sintomas envolvendo antineoplásicos classificadas como erros de medicação de acordo com o *High Level Group* (HLT) (n= 1.121). Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.

HLT	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Erros e problemas de administração do produto	528	47,1
Erros de medicação, erros e problemas de utilização do produto	314	28,0
Erros e problemas de prescrição do produto	128	11,4
Erros e problemas de dispensação do produto	59	5,3
Erros e problemas de preparação do produto	39	3,5
Erros de transcrição de produtos e problemas de comunicação	26	2,3
Erros e problemas de monitoramento do produto	12	1,1
Erros e problemas de armazenamento do produto	10	0,9
Erros e problemas por confusão de produtos	4	0,4
Erros e problemas de seleção do produto	1	0,1
Total	1.121	100

Fonte: VigiMed, 2019-2023.

MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSTICOS ENVOLVIDOS NAS NOTIFICAÇÕES

Identificou-se um total de 43.354 citações de antineoplásicos supostamente envolvidos nas suspeitas de EAM notificadas, ressaltando que uma notificação pode estar associada a um ou mais medicamentos. Os

antineoplásicos mais envolvidos nas notificações foram: paclitaxel (n= 4.503; 10,4%) e oxaliplatina (n= 3.282; 7,6%). Observou predomínio das vias parenterais (n=19.572; 45,1%) em relação às não parenterais (n=2.906; 6,7%). A proporção entre os grupos farmacológicos e fármacos com frequência superior a 10,0% está representada na Tabela 4.

Tabela 4. Proporção de medicamentos antineoplásicos envolvidos em notificações de suspeita de evento adverso relacionado a medicamentos por subgrupo químico, farmacológico ou terapêutico e fármacos mais frequentes. Brasil, janeiro de 2019 a março de 2023.

ATC	Subgrupo químico, farmacológico ou terapêutico	Frequência	
		n	%
L01X	Outros agentes antineoplásicos	14.344	33,1
	Oxaliplatina	3.282	22,9
	Carboplatina	2.655	18,5
L01C	Alcaloides vegetais e outros produtos naturais	8.827	20,4
	Paclitaxel	4.503	51,0
	Docetaxel	2.172	24,6
	Irinotecano	996	11,3
L01E	Inibidores de proteína quinase	6.288	14,5
	Ribociclibe	1.619	25,7
L01B	Antimetabólitos	5.312	12,3
	Fluorouracil	1.826	34,4
	Metotrexato	1.333	25,1
	Gencitabina	697	13,1
L01F	Anticorpos monoclonais e conjugados de anticorpos	5.028	11,6
	Cetuximabe	1.099	21,85
	Rituximabe	1.085	21,58
L01A	Agentes alquilantes	1.980	4,6
	Ciclofosfamida	1.218	61,50
L01D	Antibióticos citotóxicos e substâncias relacionadas	1.582	3,7
	Doxorubicin	1.283	81,0

Fonte: VigiMed, 2019-2023.

DISCUSSÃO

O presente estudo caracterizou as notificações realizadas no sistema VigiMed referente às suspeitas de EAM envolvendo antineoplásicos. Esse tipo de estudo deve ser incentivado pelo fato de que, ao se conhecer o perfil de EAMs, pode-se atuar na elaboração e implementação de barreiras de segurança, estratégias de prevenção e minimização de danos envolvendo antineoplásicos, cujo perfis de segurança são extremamente complexos. Em adição, sua realização permite traçar o perfil nacional de suspeitas de EAM envolvendo antineoplásicos, permitindo monitoramento histórico e comparabilidade internacional.

A partir dos resultados obtidos, pode-se notar que as suspeitas de EAM envolvendo

antineoplásicos são expressivamente frequentes, correspondendo a quase um quinto das notificações totais. Esse dado é coerente, tendo em vista o complexo perfil de segurança dos antineoplásicos. Mota e colaboradores (2019) também identificaram destaque relevante para antineoplásicos (32,1%) dentre o total de notificações de EAM realizadas entre 2008 e 2013, no Notivisa, sistema anterior ao VigiMed.¹³ No cenário internacional, apenas um estudo, que avaliou os dados do Sistema de Notificação Nacional de Portugal, demonstrou representatividade considerável dos antineoplásicos e imunomoduladores (25,5%) dentre o total de notificações.¹⁴

Ademais, foi observada uma tendência de crescimento do número de notificações entre 2019 e 2023, sem períodos de baixa significativa.

O menor número de notificações foi observado em março de 2019, segundo mês de implantação do sistema, no qual ainda havia instabilidades e falta de acesso para maior parte dos notificadores, pois esse acesso foi concedido gradualmente e mediante cadastro do profissional/instituição. Nessa fase, ainda era recomendado que as pessoas sem acesso ao VigiMed seguissem utilizando o Notivisa para a notificação de EAM. Por outro lado, o aumento gradativo das notificações ao longo do período avaliado pode representar a ciência dos notificadores sobre a nova plataforma.¹⁵

Quanto ao perfil de gravidade, identificou-se predomínio de notificações contendo pelo menos um registro de suspeitas de reação/sintoma grave. Sabe-se que, em geral, os notificadores tendem a subnotificar eventos considerados “comuns”, por não entenderem a relevância desse tipo de registro.⁵ Além disso, a sobrecarga de trabalho nos serviços de saúde faz com que profissionais priorizem a notificação de eventos graves, que devem ser notificados compulsoriamente no Brasil. Sob o ponto de vista dos notificadores representantes de empresas farmacêuticas, vale reiterar que, conforme a RDC nº 406/2020, é obrigatório o envio de notificações de reações graves.¹⁶

Em relação ao tipo de notificação, observou-se predomínio das notificações espontâneas, que configura o método de notificação mais utilizado no Brasil atualmente, tendo em vista o seu baixo custo e o seu elevado potencial para a avaliação de sinais e monitoramento do perfil de segurança dos medicamentos. No entanto, o sucesso dessa prática depende, sobretudo, da participação ativa dos agentes notificadores, como profissionais de saúde e cidadãos, uma vez que a subnotificação ainda é um desafio.⁶

A maior parte das notificações foi fornecida por “Serviços de Saúde”. Esse achado está condizente com o fato de a maior parte dos medicamentos oncológicos serem dispensados e administrados em serviços de saúde com adequada estrutura para infusão, monitoramento e suporte em caso de eventos adversos graves e não graves. Além disso, as equipes de saúde desses cenários, possivelmente, conseguem identificar a maior parte dos EAM associados aos antineoplásicos, permitindo a notificação

oportuna.¹ Esforços nacionais também foram feitos no sentido de fomentar práticas de farmacovigilância em serviços de saúde, como o Programa Nacional de Segurança do Paciente e seu arcabouço regulatório, que tornou obrigatória a notificação de EAM.¹⁷ A entrada de notificações por “Empresas Farmacêuticas” também se mostrou relevante, refletindo, possivelmente, a publicação da RDC nº 406/2020, um importante marco regulatório que dispôs sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, contribuindo para a maior participação destes agentes nas práticas de farmacovigilância.¹⁶

Em relação ao tipo de notificador, observou-se uma maior taxa de EAM relatada por farmacêuticos se comparada a outros profissionais, assim como em outros estudos, incluindo uma revisão sistemática e metanálise.^{14,18} A presença do farmacêutico como notificador em quase metade das notificações pode ser atribuída aos sistemas organizacionais, que costumam atribuir ao setor de farmácia a responsabilidade de registrar as notificações de EAM. Em adição, geralmente em núcleos de segurança do paciente, o farmacêutico é o profissional responsável pela farmacovigilância.

A frequência do sexo feminino entre os pacientes envolvidos nas suspeitas de EAM analisadas no presente estudo foi semelhante àquela identificada no estudo de Mota e colaboradores (2019) relativo ao Notivisa (60,5%).¹³ Neste sentido, é importante ressaltar que o sexo feminino já foi identificado como fator de risco para a ocorrência de EAM, uma vez que se relaciona com maiores incidências de alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, relacionadas, por exemplo, a alterações no peso corporal e fatores hormonais.¹⁹

A predominância de indivíduos adultos e idosos pode se justificar pelo fato de o câncer ser, em geral, mais incidente nesses grupos etários. Estima-se que cerca de 70% dos casos de câncer no mundo ocorrem após os 65 anos. Além disso, é importante ressaltar que os idosos apresentam alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que os predis põem à ocorrência de EAM.^{20,21} Há de ser apontada, entretanto, a baixa completude e qualidade da descrição de sexo e idade nas notificações avaliadas, que dificultaram tais análises relativas aos indivíduos envolvidos em

EAM. Esse ponto limitante deve ser levado em consideração em estratégias educacionais para aprimorar a notificação de EAM no contexto nacional, sobretudo pela relevância de analisar a frequência de grupos etários e sexo mal representados em ensaios clínicos ou contextos de uso *off-label*.⁵

No presente estudo, identificou-se quatro notificações de EAM envolvendo lactantes, apesar da lactação não ser encorajada durante a quimioterapia, devido ao risco de toxicidade para a criança. Em adição, somente uma notificação de EAM envolvia uma mulher gestante, o que parece refletir a cautela do emprego de terapias antineoplásicas nessa população.²²

Quanto aos tipos de reações/sintomas registrados, observou-se predomínio de “Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração”. Essa classe de SOC inclui reações inespecíficas que podem acometer vários sistemas e regiões do organismo, bem como o local de administração.¹¹ Por exemplo, reações infusionais são comuns em tratamentos oncológicos, de modo que a maior parte dos antineoplásicos em apresentações parenterais pode causar esse tipo de resposta. Certos medicamentos, como os taxanos, platinas e imunoterápicos, estão mais associados a reações infusionais, bem como a administração concomitante de dois ou mais antineoplásicos em esquemas terapêuticos. Em geral, pode-se prevenir essas reações com o uso de pré-medicação (corticosteroides e anti-histamínicos) e o paciente deve ser sempre monitorado, a fim de se prover rápido tratamento quando necessário.²³

A SOC “Distúrbios gastrointestinais” também se mostrou frequente, o que é justificável tendo em vista que o epitélio gastrointestinal é bastante afetado pelos antineoplásicos devido ao perfil de rápida divisão das células. A toxicidade gastrointestinal inclui anorexia, mucosite, diarreia, náuseas e vômitos, por exemplo.²⁴ Estima-se que 60 a 100% dos pacientes que recebem altas doses de quimioterapia apresentam reações gastrointestinais em algum momento.²⁵

Os “Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos” também se destacaram. As reações cutâneas também são frequentes na oncologia devido à rápida divisão celular. Toxicidades dermatológicas incluem, por exemplo, alopecia, síndrome mão-pé, prurido, *rash* cutâneo, e

xerose.²⁶ Outro aspecto a se considerar, é que as reações cutâneas são facilmente identificadas, uma vez que se apresentam de forma bastante visível, o que pode favorecer a maior notificação desses eventos.²⁷

Já em relação aos erros de medicação, houve predomínio de erros ocorridos na etapa de administração, seguidos dos problemas/erros de utilização, erros de prescrição e erros de dispensação. No estudo de Ford e colaboradores (2006), identificou-se, durante dois anos, a ocorrência de 141 erros de medicação em 4.572 internações em um hospital oncológico (3,0%); com predomínio dos erros de administração (41,0%), erros de dispensação (38,0%) e prescrição/transcrição (21,0%).²⁸ Dados da literatura estimam que a incidência de eventos adversos em hospitais pode variar entre 3,0% e 16,0%, sendo que cerca de 40,0% poderiam ser evitados. Os erros com antineoplásicos são considerados especialmente perigosos, uma vez que esses medicamentos estão entre os mais envolvidos em incidentes que cursam com toxicidade grave e óbito.²⁹ Em adição, é importante pontuar a necessidade de fomentar a prática de notificação desse tipo de EAM entre os profissionais de saúde, a fim de reduzir a ocorrência de erros semelhantes.

Ao realizar análise de desproporcionalidade relativa aos erros de medicação, observou-se menor frequência de notificações de erros envolvendo antineoplásicos que para outros produtos não-antineoplásicos (ROR=0,22; IC^{95%}=0,19-0,22). Pelo fato dos antineoplásicos serem MPP², é comum que as instituições de saúde adotem múltiplas barreiras de segurança para proteger pacientes, já usualmente fragilizados pelo câncer. Adicionalmente, o fato desses medicamentos, quando em formulação parenteral, serem manipulados/fracionados em ambiente restrito e exclusivamente por profissionais farmacêuticos no Brasil³⁰, pode possuir impacto positivo na incidência de erros de medicação envolvendo antineoplásicos.

Em relação aos antineoplásicos envolvidos nas suspeitas de EAM, observou-se predomínio das apresentações parenterais a não parenterais, embora a maior parte dos dados de via estivesse ausente ou duvidoso (48,1%). A via de administração altera consideravelmente o

perfil de EAM potenciais causados por antineoplásicos, configurando uma informação essencial para análise da notificação. Para aprimorar a completude e adequação desse dado, sugere-se evitar campos abertos para o registro dessas variáveis no sistema de notificação e promover qualificação e reciclagem de notificadores. O estudo de Mota e colaboradores (2019) identificou predominância da via intravenosa (75,3%) nas notificações do Notivisa.¹³

Já em relação aos fármacos mais envolvidos nos EAM, observou-se resultado semelhante ao identificado no sistema Notivisa, que incluíam os antineoplásicos docetaxel (9,1%), paclitaxel (3,6%), carboplatina (1,9%) e oxiplatina (1,9%) entre os mais frequentes.¹³ Tratam-se de antineoplásicos clássicos que estão incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS) e, portanto, são amplamente utilizados no Brasil.

O presente estudo apresenta como limitação, principalmente, a qualidade dos dados reportados ao VigiMed no tocante da completude e consistência das variáveis. Observou-se que, embora a Anvisa disponibilize manuais e diversos materiais para a qualificação e orientação dos notificadores, estes ainda necessitam de ações educativas, a fim de se tornarem aptos a fornecer registros adequados. Trabalhar com fonte de dado nacional com campos pré-determinados também limita o aprofundamento de análises clínicas mais detalhadas sobre as condições de saúde dos pacientes e seu perfil clínico individual. Outrossim, permite a discussão sobre as limitações de sistemas de notificação e da participação de notificadores no contexto nacional.

Por outro lado, mesmo com essas limitações, o presente estudo tem elevada pertinência científica porque, até onde é do conhecimento dos autores, ainda não foram publicados estudos que avaliem as notificações de suspeitas de EAM envolvendo antineoplásicos no cenário nacional após a implantação recente do sistema VigiMed. Dessa forma, a realização de estudos que traçam o perfil das notificações registradas neste sistema contribui para a detecção de pontos cruciais que necessitam de ajustes no sistema de notificação e na qualificação das notificações. Em adição, os achados deste

estudo podem contribuir na prevenção de danos relacionados ao uso de antineoplásicos.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou a relevância dos antineoplásicos dentre as notificações de EAM no sistema VigiMed, reforçando a necessidade de se monitorar rigorosamente os dados de segurança pós-comercialização desses medicamentos. A maior parte das notificações foi do tipo notificações espontâneas, contendo pelo menos uma reação grave e advindas de serviços de saúde, destacando fortalezas e fragilidades no contexto de notificações que devem ser exploradas.

Portanto, os dados do presente estudo apontam para a necessidade de monitoramento da segurança de medicamentos por meio de indicadores relativos à segurança na utilização do uso de medicamentos em mundo real. Tal monitoramento permite reestruturar e aprimorar não só os sistemas de notificação em si, mas também as práticas e sistemas de saúde no sentido de além de mitigar os danos, preveni-los e promover saúde. Em adição, iniciativas de engajamento e educação devem ser direcionadas aos profissionais notificadores, a fim de se obter maior completude e adequação dos dados. Outros estudos devem ser conduzidos, sobretudo para avaliar, de forma robusta, o desempenho do Sistema VigiMed.

REFERÊNCIAS

1. Bonassa, EMA, Gato MIR, Rodrigues LA, Molina P, Mota MLS. Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. In: Bonassa EMA, Gato MIR, Rodrigues LA. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. p. 1-23.
2. Anacleto TA, Nascimento MMGN, Rosa MB, Cândido RCF, Soares DB, Guimarães PH, et al. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar: Lista atualizada 2019. Boletim ISMP Brasil [internet] 2019 [acesso em 2023 dez. 17];8(1):3-9. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp->

- content/uploads/2019/02/BOLETIM-ISMP-FEVEREIRO-2019.pdf
3. Crisanto MLLP. Princípios da Quimioterapia. In: Vieira, SB, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, Brito LXE, Soares LFM. et al. Oncologia básica. Teresina: Editora Fundação Dom Quixote; 2012. p. 237-253.
4. WHO. Medication Safety in High-risk Situations. Geneva: World Health Organization, 2019.
5. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):832-841. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0706-9>
6. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance. Geneva: World Health Organization, 2002.
7. ASHP Reports. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55(2):165-6. <https://doi.org/10.1093/ajhp/55.2.165>
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *VigiMed – O que é e como cadastrar?* Brasília; 2024 [acesso em 2023 dez. 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/vigimed-saiba-mais>
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Painel de Notificações de Farmacovigilância [Internet], 2021. [acesso em 2024 jun. 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoinformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dados abertos [Internet], 2024. [acesso em 2024 jun. 11]. Disponível em: <https://dados.gov.br/dados/conteudo/saiba-como-publicar-um-conjunto-de-dados>
11. Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano. Guia Introdutório MedDRA Versão 26.1. Setembro, 2023 [acesso em 2023 dez. 11]. Disponível em: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/brazilian-portuguese>
12. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol. drug saf.* 2004;13:519–523. <https://doi.org/10.1002/pds.1001>
13. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker RS. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad Saúde Pública* 2019;35(8):e00148818. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148818>
14. Silva JC, Soares M, Martins S. Reações adversas a medicamentos: análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG). Relatório final. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Ministério da Saúde, 2012 [acesso em 2023 dez. 11]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_analise_dados_SVIG_2009_2011.pdf/465ddbbb-4725-4c7c-aced-7986338f82de?version=1.0
15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *VigiMed - Perguntas e respostas.* Brasília; 2024 [acesso em 2023 jun. 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/arquivos/vigimed-perguntas-e-respostas.pdf/view>
16. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – 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, Brasília, DF, 29 de julho de 2020. Seção 1, p. 64.
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF; 26 jul. 2013. Seção 1, p. 32.
 18. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(8):842-9. <https://doi.org/10.2146/ajhp060335>
 19. Sousa LAO, Fonteles MMF, Monteiro MP, Mengue SS, Bertoldi AD, Pizzol TSD, et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2018;34(4):e00040017. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00040017>
 20. Lavan AH, O'Mahony D, Buckley M, O'Mahony D, Gallagher P. Adverse Drug Reactions in an Oncological Population: Prevalence, Predictability, and Preventability. *Oncologist.* 2019;24(9):e968-e977. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0476>
 21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
 22. Schünemann JR, Urban CA, Lima RS, Rabinovich I, Spautz CC. Radioterapia e quimioterapia no tratamento do câncer durante a gestação-revisão de literatura. *Rev Bras Cancerologia* 2007;53(1):41-6. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2007v53n1.1828>
 23. Silva P, Heck AP, Silva BT, Azambuja AA. O manejo das reações agudas em quimioterapia. *Acta Méd. (Porto Alegre)* [Internet] 2015 [acesso em 2023 jun. 11];36(6):1-6. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/879780/o-manejo-das-reacoes-agudas-em-quimioterapia-priscila-silva.pdf>
 24. Di Fiore F, Van Cutsem E. Acute and long-term gastrointestinal consequences of chemotherapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(1):113-24. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2008.11.016>
 25. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström PM, Lennernäs H. Chemotherapeutics-Induced Intestinal Mucositis: Pathophysiology and Potential Treatment Strategies. *Front Pharmacol.* 2021;12:681417. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.681417>
 26. Bhosle J, Hall G. Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford),* 2009;27(4):173-7. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2009.01.006>
 27. Ampadu HH, Hoekman J, de Bruin ML, Pal SN, Olsson S, Sartori D, et al. Adverse Drug Reaction Reporting in Africa and a Comparison of Individual Case Safety Report Characteristics Between Africa and the Rest of the World: Analyses of Spontaneous Reports in VigiBase®. *Drug Saf.* 2016;39(4):335-45. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0387-4>
 28. Ford CD, Killebrew J, Fugitt P, Jacobsen J, Prystas EM. Study of medication errors on a community hospital oncology ward. *J Oncol Pract.* 2006;2(4):149-54. <https://doi.org/10.1200/JOP.2006.2.4.149>
 29. von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of medical errors: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115(10):318-25. <https://doi.org/10.1007/BF03041483>
 30. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 640, de 27 de abril de 2017. Dá nova redação ao artigo 1º da Resolução/CFF

nº 623/16, estabelecendo titulação mínima para a atuação do farmacêutico em oncologia. Diário Oficial da União, Brasília; 08 maio 2017. Seção 1, p. 121.

Recebido: 20 Mai. 2024

Aceito: 20 Jun. 2024