

Explorando Dados de Notificações em Farmacovigilância

Ana Beatriz Bento Sousa¹, Luiz Perciliano¹, Kele Belloze¹

¹Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Sukow da Fonseca (CEFET/RJ)
Rio de Janeiro – RJ – Brasil

{ana.bento, luiz.perciliano}@aluno.cefet-rj.br, kelebelloze@cefet-rj.br

Abstract. *Developing new drugs is a complex and expensive process involving initial discoveries, preclinical studies, and clinical trials. Pharmacovigilance then monitors the safety of drugs on the market, identifying Adverse Drug Reactions (ADRs). In Brazil, ANVISA manages ADR notifications through the VigiMed and Notivisa systems. This work aims to present an exploratory analysis of VigiMed notification data made available on the Brazilian Open Data Portal. In addition to providing an overview of notifications in the country, we hope to contribute insights on ADRs to foster future research.*

Resumo. *O desenvolvimento de novos medicamentos é um processo complexo e caro, envolvendo descobertas iniciais, estudos pré-clínicos e testes clínicos. Na sequência, a farmacovigilância monitora a segurança dos medicamentos no mercado, identificando as Reações Adversas a Medicamentos (RAM). No Brasil, a ANVISA gerencia as notificações de RAMs por meio dos sistemas VigiMed e Notivisa. O objetivo deste trabalho é apresentar uma análise exploratória de dados de notificações do VigiMed disponibilizados no Portal Brasileiro de Dados Abertos. Além da visão geral sobre as notificações no país, espera-se contribuir com percepções sobre as RAMs para fomentar pesquisas futuras.*

1. Introdução

No mundo inteiro busca-se ter uma vida saudável, inclusive com a ingestão de medicamentos e diversos tipos de vitaminas. Desenvolver um novo medicamento é um processo longo, rigoroso e dispendioso, cercado de riscos e incertezas. Antes de um novo medicamento chegar nas prateleiras do mercado, é necessário cumprir uma série de exigências técnicas, éticas e regulatórias¹. Os processos principais para que um novo fármaco seja disponibilizado no mercado englobam a descoberta de novos compostos, estudo pré-clínico e estudo clínico, conhecidos como Fases 1, 2 e 3, respectivamente [Guido et al. 2010]. A Fase 4 engloba a farmacovigilância, cuja função é acompanhar o desdobramento da utilização do fármaco na população, analisando a eficiência e possíveis eventos adversos [FDA 2022].

A farmacovigilância é a ciência responsável por rastrear, analisar e prevenir as Reações Adversas ao Medicamento (RAM) ou quaisquer outros problemas possíveis causados pelos medicamentos disponíveis no mercado [Lindquist 2007]. Uma RAM é um efeito colateral nocivo e não intencional inesperado causado ao tomar uma dose normal de um medicamento [WHO et al. 2002]. A RAM é considerada uma das

¹<https://www.gov.br/pt-br/servicos/obter-registro-de-medicamentos-genericos-similares-novos-e-inovadores>

principais preocupações com a segurança em medicamentos. Para tentar mitigar tais preocupações, em geral, cada país possui sua agência reguladora, que disponibiliza sistemas de notificação para a área médica e a população [Melo et al. 2021]. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada no Brasil, é a responsável nacional pela liberação e monitoramento de medicamentos. A ANVISA disponibiliza os sistemas de notificação *VigiMed*², *Notivisa*³ e o *e-SUS Notifica*⁴. Há um enorme apelo por parte das vigilâncias sanitárias de todo mundo para que profissionais da área de saúde e a população realizem notificações. Quanto mais notificações, mais rápido um medicamento ou lote pode sair do mercado, causando menos danos a população e gastos altos com internações oriundas de efeitos colaterais [Melo et al. 2021].

Este trabalho realiza uma análise exploratória inicial dos dados de notificações em farmacovigilância no Brasil, disponibilizados pela ANVISA no Portal Brasileiro de Dados Abertos. Os resultados destacam os medicamentos e reações mais reportados incluindo um recorte sobre a pandemia de COVID-19. A análise busca fornecer uma visão geral das notificações no país e contribuir com percepções a respeito das reações adversas a medicamentos e vacinas, fomentando pesquisas futuras, por meio da investigação das RAMs mais notificadas nos últimos anos e seu impacto na vida do paciente. O restante deste trabalho apresenta as seções de Trabalhos Relacionados, Metodologia, Resultados e Considerações Finais.

2. Trabalhos Relacionados

Muitos trabalhos sobre análises de notificações ou relatos espontâneos são descritos na literatura. Tais trabalhos possuem, em geral, enfoques específicos apresentando resultados sobre uma determinada localidade (cidade ou estado) ou doença. No entanto, é comum tais trabalhos utilizarem dados dos sistemas oficiais de vigilância como Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS) e *VigiBase* - Sistema de Notificação da Organização Mundial de Saúde.

Em um recorte nacional, [Mota et al. 2019] realizaram uma análise das notificações realizadas entre os anos de 2008 e 2013 a partir de dados do Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária (*Notivisa*-medicamento) fornecidos pela ANVISA. Os autores analisaram as suspeitas de reações adversas a medicamentos. Como resultados, concluiu-se em relação ao paciente que o sexo predominante era o feminino (60,5%), a raça/cor branca (58,1%) e parda (21,2%), com a idade média de 44 anos e mediana de 46 anos. Dessa análise, 32,5% das reações ocorreram em idosos e crianças, com maior incidência nas regiões Sudeste (59,7%) e Sul (17%), sendo São Paulo a cidade com maior taxa de notificações. Em relação aos medicamentos e reações, foram identificados 839 princípios ativos responsáveis por 765 suspeitas de reações adversas. Ainda, foi mostrado que prevaleceram os casos de reações adversas graves (59,2%).

Em um trabalho mais recente, [Malonn and Camargo 2023] fizeram uma análise com notificações do Sistema *VigiMed* (sistema que substituiu o *Notivisa*). Nessa análise, as autoras exploraram os medicamentos em fase de pós-comercialização no estado do Rio Grande do Sul. Como resultados, foram levantados mais de 1.700 notificações do es-

²<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/>

³<https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp>

⁴<https://notifica.saude.gov.br/login>

tado, dentre as quais predomina o sexo feminino (62,2%), na faixa etária de 45 a 64 anos. Serviços de saúde foram os principais responsáveis pelo preenchimento das notificações, correspondendo a um total de 99,8%, e farmacêuticos os principais notificadores (53,1%). Por fim, referente a medicamentos e reações, concluiu-se que 17,5% apresentam critérios de gravidade e apenas cinco resultaram em óbito, tendo Paclitaxel como principal medicamento suspeito.

O presente trabalho se diferencia dos demais do cenário brasileiro por oferecer uma análise exploratória que utiliza dados abertos mais atualizados do Sistema Vigimed e por apresentar uma visão geral das notificações para todo o país. Até o conhecimento dos autores, não foram identificados estudos publicados com este direcionamento.

3. Metodologia

A metodologia aplicada neste trabalho consta basicamente das etapas de coleta e integração dos dados e posterior análise exploratória dos dados. Os dados foram coletados do Portal de Dados Abertos⁵, que disponibilizam notificações em farmacovigilância divididos em quatro recursos (arquivos): notificações, medicamentos e vacinas, reações adversas e dicionário de dados. Tais dados são referentes ao período de 2018 a 2023.

Os dados contidos no Portal são advindos de um formulário fornecido no sistema Vigimed e tratados antes de serem divulgados publicamente. Representamos os dados por meio de três tabelas não-normalizadas: Notificações, Medicamentos e Reações, como pode ser visto na Figura 1. Essas tabelas são relacionadas por meio do atributo IDENTIFICACAO_NOTIFICACAO, o qual representa a identificação exclusiva de cada notificação. O dicionário de dados apresenta o significado dos atributos de cada uma das tabelas, sendo um documento a parte, mas importante para o melhor aproveitamento dos dados.

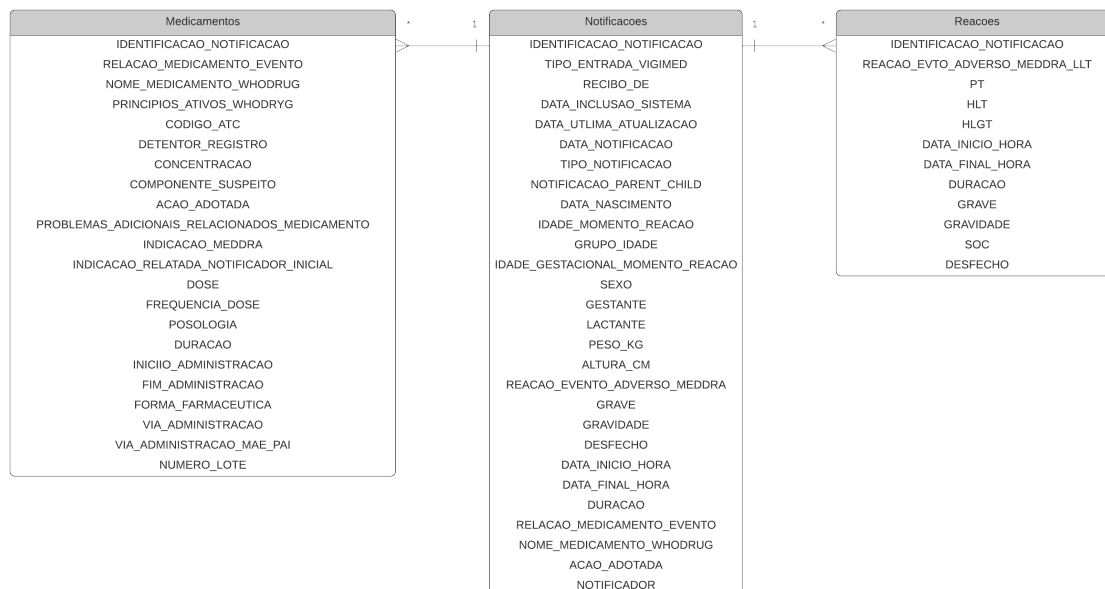


Figura 1. Tabelas Integradas dos Dados de Notificações em Farmacovigilância

A tabela Notificações, apresenta informações gerais da notificação, como dados sobre o paciente, data de entrada no sistema, gravidade da reação, qual medicamento

⁵<https://dados.gov.br/dados/conjuntos-dados/notificacoes-em-farmacovigilancia>

causou a reação, quem notificou e nome da reação. Nessa tabela, cada uma das tuplas pode conter mais de uma reação para determinado medicamento. Consequentemente, é possível haver diversos tipos de gravidade de reação. A tabela possui uma relação de um para muitos com as outras. Além disso, em sua maioria, os dados referentes a reações e medicamentos foram padronizados previamente pela ANVISA, por meio dos dicionários MedDRA [MedDRA 2024] e WHODrug [WhoDrug 2024].

A tabela Reações é caracterizada por possuir dados voltados apenas para reações individuais de cada medicamento. Nessa tabela, há os atributos referentes à hierarquia de termos do MedDRA: PT (*preferred terms*), HLT (*high level group terms*), HLTG (*high level group terms*) e SOC (*system organ classes*). Os atributos GRAVE e GRAVIDADE dizem respeito a gravidade da reação, guardando os valores “Sim” ou “Não” e o motivo pelo qual a reação foi considerada grave, respectivamente. De semelhante modo, a tabela Medicamentos possui informações exclusivas sobre os medicamentos e vacinas reportadas. Tal tabela também engloba os problemas que podem ter ocasionado a reação adversa, as ações tomadas, tempo e duração da administração do medicamento, quantidade administrada e as propriedades químicas.

4. Resultados

Esta seção aborda os principais resultados explorados pelos conjuntos Notificações, Medicamentos e Reações. Vale ressaltar que as análises apresentadas são baseadas nos valores não nulos dos conjuntos, uma vez que muitos campos apresentam-se com dados ausentes. Para a integração entre as três tabelas e a análise exploratória dos dados foi utilizada a linguagem de programação Python e a plataforma Google Colab.

4.1. Notificações

Em relação à quantidade de notificações, constatou-se um total de 161.685 notificações, sendo os estados com maior número de reportes São Paulo, Minas Gerais e Bahia, conforme pode ser visto na Figura 2. São Paulo destacou-se com o maior número de notificações, 46.378, seguido de Minas Gerais, Bahia, Distrito Federal, Rio de Janeiro e Santa Catarina com 8.535, 5.535, 5.143, 4.622 e 4.016, respectivamente. Além disso, os estados com mais reações graves foram São Paulo (18.816), Rio de Janeiro (1.660), Paraná (1.525), Bahia (1.506) e Minas Gerais (1.465).

Os recebimentos de notificações vieram principalmente das empresas farmacêuticas, correspondendo a aproximadamente 32,50% do total, seguido por profissionais da saúde (aproximadamente 29,92%), como mostra a Tabela 1. Outras origens de envio de notificações englobam os centros regionais de farmacovigilância, pacientes/consumidores, autoridades reguladoras e outras fontes não informadas. Dentre os tipos de notificações, pode-se afirmar que o principal tipo de reporte foi espontâneo, expressando 88,68% do total, sucedido por notificação de estudo (6,78%), outra forma não descrita (4,49%) e forma indisponível/desconhecido pelo notificador (0,05%). Essas notificações foram realizadas principalmente por farmacêuticos (57.244 - 35,4% do total), consumidores ou outra pessoa não profissional da saúde (51.047 - 31,58%) e profissionais da saúde (39.779 - 24,6%). Curiosamente, observou-se notificações realizadas por advogados (382 - 0,24%).

Ainda, levantou-se que 739 notificações correspondem à medicamentos utilizados pelas mães que causaram alguma reação no filho/feto. Também contabilizou-se um

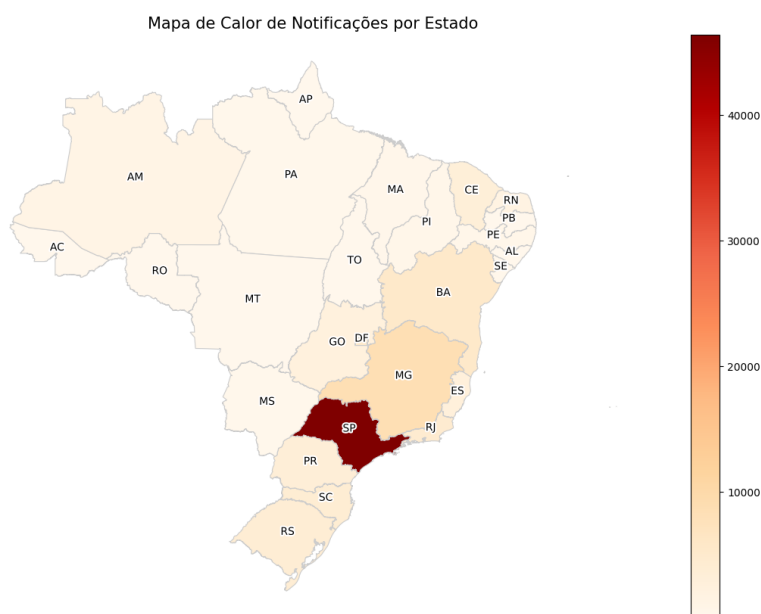


Figura 2. Mapa de Calor - Notificações por Estados

Tabela 1. Tipos de Recebimento por Notificação

Origem	Notificações
Empresas Farmacêuticas	52.557
Profissional da Saúde	48.373
Centro Regional de Farmacovigilância	25.474
Paciente/ Consumidor	8.269
Outro	265
Autoridade Reguladora	45

total de 640 gestantes e 637 lactantes. Dentre os reportes, o grupo de idade com maior presença nas notificações foi o grupo adulto (outros grupos englobam idosos, adolescentes, crianças, neonatos e fetos). Além disso, o sexo feminino representa mais de 61,6% dos pacientes que tiveram alguma reação adversas.

A partir dos dados de peso e altura, foi possível identificar o IMC de cada paciente e incluí-lo na classificação. Dessa maneira, notou-se que pacientes com obesidade grave (IMC maior que 40) tiveram mais reações adversas que outros pacientes, correspondendo a 83,38% aproximadamente. Por meio da Figura 3 é possível observar a disparidade do número de reportes de pacientes com obesidade grave em comparação aos outros.

4.2. Medicamentos

Dentre os 307.743 medicamentos, os mais reportados foram as vacinas AstraZeneca, Comirnaty e Coronavac, seguidos dos medicamentos Cosentyx (utilizado principalmente para doenças autoimunes), Dipirona (ministrado para febre e dores) e Remicade (indicado para doença de Crohn). Pode-se observar os outros medicamentos/vacinas mais reportados na Tabela 2. Entretanto, o principais medicamentos que causaram alguma reação grave foram Cosentyx (21.316), COVID-19 vaccine AstraZeneca (13.318), Comirnaty (11.996), Xolair (8.822) e Coronavac (6.897).

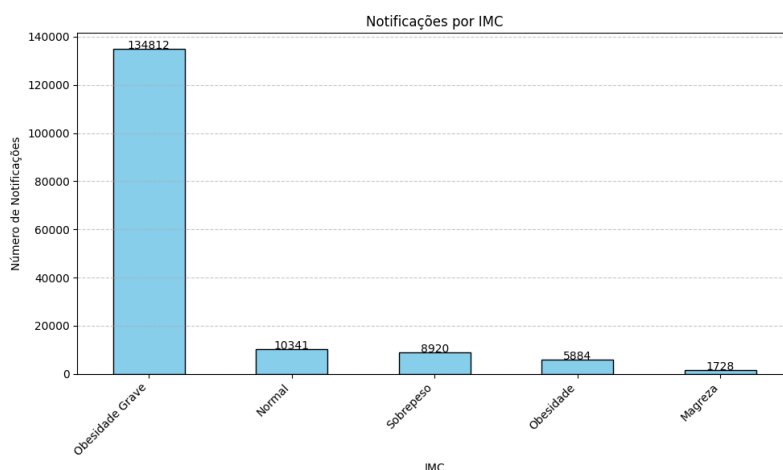


Figura 3. Notificações por Índice de Massa Corpórea

Tabela 2. Medicamentos mais Reportados

Medicamento	COVID-19 vaccine AstraZeneca	Comirnaty	CoronaVac	Cosentyx	Dipirona	Remicade	Infliximab	Vancomicina	Paclitaxel	Morfina
Contagem de Reportes	14.675	9.180	6.389	4.980	4.213	2.961	2.521	2.489	2.484	2.330

Observou-se que o principal componente dos medicamentos que ocasionou reações adversas foi o princípio ativo dele, correspondendo a 27.416 dos reportes baseados nos medicamentos. Assim, a principal medida adotada foi a retirada do medicamento. Salienta-se que neste campo, grande parte das medidas adotadas permanecem desconhecidas, resultando em 43.593 reações adversas, como pode ser vista na Figura 4.

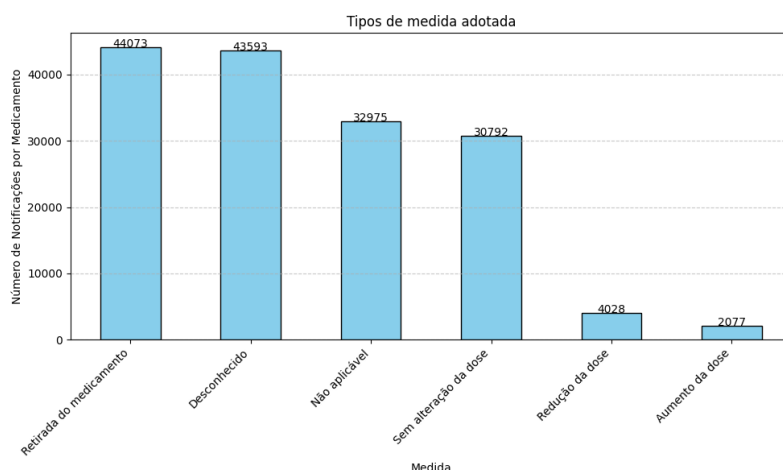


Figura 4. Medidas Adotadas por Medicamento

É interessante destacar que 4.153 dos notificadores informaram que ocorreu algum erro de medicação como problemas adicionais. Outras informações foram o uso *off-label*⁶ do medicamento e medicamentos com lotes testados dentro das especificações, correspondendo a respectivamente a 1.580 e 646 dos preenchimentos dos reportes.

⁶Uso de um medicamento de forma diferente daquelas descritas na bula

4.3. Reações

Dentre as 473.392 reações adversas a medicamentos, tem-se que a cefaleia, febre e náusea foram as mais comuns, como observa-se na Tabela 3.

Tabela 3. Reações mais Reportadas

Reação	Cefaleia	Febre	Náusea	Prurido	Diarreia	Coceira	Calafrios	Mal-estar	COVID-19	Vômito
Contagem de Reportes	12.033	10.520	8.568	7.208	6.359	6.090	5.758	4.682	4.587	4.493

Além disso, dentre as reações, apenas 44,1% delas foram consideradas como graves, enquanto 55,9% não foram. Os dois principais e mais expressivos critérios de gravidade utilizados para justificar o porquê da reação ser grave foram “um efeito clinicamente significativo não especificado” e “hospitalização e seu prolongamento”, correspondendo a 87.813 e 30.256 das reações relatadas. Os critérios de óbito, incapacidade persistente ou significativa, e, ameaça à vida refletem 7.062, 5.314 e 4.463, respectivamente. Sendo assim, os principais desfechos das reações foram recuperado/resolvido e desconhecido, como a Tabela 4 apresenta.

Tabela 4. Desfechos por Reações

Desfecho	Contagem de Reportes
Recuperado/ Resolvido	14.9557
Desconhecido	12.6148
Não Recuperado/ Não Resolvido/ Em Andamento	51.895
Em Recuperação/ Resolvendo	39.021
Fatal/ óbito	11.487
Recuperado/ Resolvido com Sequelas	2.699

4.4. Recorte COVID-19

A partir das tabelas Notificações, Medicamentos e Reações é possível fazer uma investigação pontual sobre os reportes de RAMs no período da pandemia de COVID-19, compreendido entre março de 2020 a abril de 2022⁷. Observa-se um total de 23.645 notificações, correspondente a 14,62% aproximadamente das reações totais. Destas, 3.432 reações foram consideradas graves. Dentre os medicamentos e vacinas, Cloroquina (570 notificações), COVID-19 vaccine Janssen (168 notificações) e Comirnaty (167 notificações) foram os três mais notificados. As reações mais comuns notificadas foram coceira (440), náusea (344), dor no estômago (217), hiperemia (207) e dispneia (205). Vale destacar que 3.837 desfechos encontram-se desconhecidos ou em branco, enquanto 4.718 deram-se como recuperado/resolvido e 237 como fatal/óbito.

5. Considerações Finais

As notificações em farmacovigilância constituem-se como importante recurso para apoio a tomadas de decisão principalmente para os setores médico e farmacêutico em prol da

⁷<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/apos-dois-anos-chega-ao-fim-estado-de-emergencia-em-saude-publica-por-conta-da-covid-19-no-brasil>

sociedade. Este trabalho apresentou uma visão geral destas notificações no Brasil, explorando dados de notificações de 2018 ao início do ano de 2023, que, inclusive englobam os anos de pandemia da COVID-19, momento em que a possibilidade de notificações para órgãos de vigilância sanitária ficou mais conhecida entre a população.

O trabalho limita-se no momento a apresentar uma análise univariada obtendo as frequências de cada variável. No entanto, para trabalhos futuros são previstas análises multivariadas e detecção de padrões frequentes. Ainda, os resultados destas análises podem ser comparados com análises advindas de relatos feitos por usuários em redes sociais. Espera-se que estes trabalhos direcionem análises de detecção de sinais em farmacovigilância, uma possível relação causal entre eventos adversos e medicamentos, quando esta relação não é identificada ou não é bem documentada [Benton et al. 2011].

Referências

- Benton, A., Ungar, L., Hill, S., Hennessy, S., Mao, J., Chung, A., Leonard, C. E., and Holmes, J. H. (2011). Identifying potential adverse effects using the web: A new approach to medical hypothesis generation. *Journal of biomedical informatics*, 44(6):989–996.
- FDA (2022). The drug development process. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>. Acessado: 12 mai. 2022.
- Guido, R. V., Andricopulo, A. D., and Oliva, G. (2010). Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *estudos avançados*, 24(70):81–98.
- Lindquist, M. (2007). The need for definitions in pharmacovigilance. *Drug safety*, 30(10):825–830.
- Malonn, F. B. and Camargo, A. L. (2023). Vigimed: notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados aos medicamentos no rio grande do sul. *Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia*.
- MedDRA (2024). Meddra - medical dictionary for regulatory activities. <https://www.meddra.org>. Acessado: 07 jul. 2024.
- Melo, J. R. R., Duarte, E. C., Moraes, M. V. d., Fleck, K., Silva, A. S. d. N. e., and Arrais, P. S. D. (2021). Reações adversas a medicamentos em pacientes com covid-19 no brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(1):e00245820.
- Mota, D. M., Vigo, , and Kuchenbecker, R. S. (2019). Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cadernos de Saúde Pública*.
- WHO et al. (2002). Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions: why health professionals need to take action. Technical report, World Health Organization.
- WhoDrug (2024). Whodrug global. <https://who-umc.org/whodrug/whodrug-global>. Acessado: 07 jul. 2024.