



BJGH

Brazilian Journal
of Global Health
Revista Brasileira
de Saúde Global

Nefrotoxicidade em notificações suspeitas de eventos adversos à Vancomicina: estudo descritivo de dados reportados ao Sistema VigiMed em 2022

Larissa Ferreira de Oliveira Farmacêutica¹, Paula Yuri Sugihita Kanikadan^{2*}

¹Programa de Emergências Clínicas e Trauma. Universidade Santo Amaro - UNISA, São Paulo/SP, Brasil.

²Graduação em Medicina da Universidade Santo Amaro - UNISA, São Paulo/SP, Brasil

RESUMO

OBJETIVO

Descrever as notificações relacionadas a vancomicina ou suspeitas, relacionado a nefrotoxicidade em 2022, pelo sistema de farmacovigilância do Brasil (VigiMed).

MÉTODOS

Estudo transversal descritivo retrospectivo das notificações de eventos adversos à vancomicina, associadas a nefrotoxicidades, realizadas no sistema VigiMed, no ano de 2022. Os dados foram selecionados, atenderam aos requisitos: período do ano de 2022, todas associadas à vancomicina e termos que caracterizassem nefrotoxicidade. As variáveis analisadas foram: sexo, notificação por profissional, região do Brasil. Os dados coletados foram expressos por meio de frequências absolutas e relativas.

RESULTADOS

De 777 notificações realizadas à vancomicina, apenas 44 notificações eram relativas as nefrotoxicidades, deste total, 22 notificações haviam uso concomitante a outros medicamentos, em sua maioria outros antibióticos. Não houve discrepância das notificações entre homens e mulheres, 52,38% e 47,62% notificações, respectivamente. As regiões norte do Brasil não houve registro de notificação neste período e região Sudeste foi a que mais houve notificações. O perfil dos notificadores em sua maioria estão os farmacêuticos com 80,95% e outros profissionais de saúde com 14,29%, onde suas profissões não foram identificadas.

CONCLUSÕES

Os profissionais possuem informações insuficientes de eventos adversos e acesso aos sistemas de notificação, contribuindo para as subnotificações destes eventos. Ações que promovem os conhecimentos sobre os EAM e dos serviços de farmacovigilância, fortalecem o sistema de notificação, com base nestas informações obtidas pelo sistema que é possível adotar medidas adequadas de controles e aprimorar protocolos.

DESCRITORES

Farmacovigilância, Notificações, Eventos Adversos ao Medicamento, Nefrotoxicidade, Vancomicina.

Autor correspondente:

Paula Yuri Sugihita Kanikadan.

Docente do curso de Medicina Universidade Santo Amaro - UNISA. R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías, São Paulo - SP, Brasil. São Paulo/SP, Brasil.

E-mail: psugishita@prof.unisa.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2934-5152>

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

INTRODUÇÃO

Em 1998, foi aprovada a Política Nacional de Medicamento, e no ano seguinte foi originada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Logo, possibilitando que os medicamentos de uso humano passassem a ser regulados, controlado e fiscalizados, assim, viabilizando a implantação de um programa nacional de farmacovigilância¹.

A farmacovigilância tem como escopo promover o uso seguro de medicamentos pela população. É definida, ao mesmo tempo, como ciência e atividades encarregadas pela identificação, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados com medicamentos¹. Os sistemas de farmacovigilância são responsáveis pela vigilância, monitoramento e controle dos eventos adversos aos medicamentos¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como evento adverso ao medicamento (EAM) como: “qualquer ocorrência médica indesejável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação casual com este tratamento”².

Os Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) são considerados um grave problema de saúde pública, uma vez que, além de serem responsáveis pelo aumento da morbimortalidade entre paciente, também ocasionam gastos desnecessários aos sistemas de saúde. Portanto, causam impacto negativo no âmbito clínico, humanístico e econômico².

Em 2006, foi desenvolvido um sistema informatizado no sítio eletrônico da ANVISA, chamado NOTIVISA, dedicado ao recebimento das notificações de eventos adversos a medicamentos e queixas técnicas¹.

Atualmente existe o sistema eletrônico VigiMed, - substituiu o NOTIVISA, mudança esta que ocorreu em 2018 - com o sistema de notificação voluntária, facilitou as notificações de eventos por profissionais da saúde e cidadãos¹.

O VigiMed, é um sistema disponibilizado pela ANVISA para cidadãos, profissionais da saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos relatarem as suspeitas de eventos adversos aos medicamentos (EAM)³.

As informações contidas no sistema de farmacovigilância são referentes às suspeitas de eventos adversos, ou seja, embora os eventos tenham sido observados após a administração de um determinado medicamento, não é possível ter certeza de que estejam relacionados ou tenham sido causados por este medicamento. Deve-se considerar a possibilidade de que os eventos adversos tenham ocorrido devido a outros fatores como, por exemplo, a própria doença de base, associação entre dois ou mais medicamentos, entre outros⁴. As notificações são analisadas de acordo com a gravidade, o risco associado ao evento adverso, à previsibilidade, ou seja, se o evento era esperado ou não, e a relação causal entre o evento e o medicamento utilizado. A depender do caso, a notificação pode ensejar a abertura de um processo de investigação e, como consequência pode ser tomada uma série de medidas⁵.

A terapia medicamentosa é amplamente utilizada como modalidade de tratamento dos pacientes internados por diversas alterações de saúde e, mesmo que possam proporcionar um benefício considerável, também oferecem riscos de eventos adversos⁶.

Neste sentido, a vancomicina está indicada para o tratamento de pneumonias, osteomielites, septicemias, infecções de pele e partes moles e endocardites, causadas por bactérias Gram-positivas susceptíveis a este medicamento⁷. Entretanto, devido ao seu amplo uso no ambiente hospitalar, é a principal causa de Lesão Renal Aguda (LRA), representando de 5 a 15% dos pacientes, dependendo de diferentes fatores de risco específicos, como, por exemplo, dose diária > 4g, tempo de tratamento > 14 dias, e alta concentração sérica, embora existam casos de LRA em níveis terapêuticos adequados (15 a 20mg/L)⁷. O mecanismo de

lesão não é claro, mas alguns estudos experimentais sugerem a indução de isquemia tubular devido ao estresse oxidativo, levando a um aumento precoce da creatinina quando comparado com outras drogas nefrotóxicas⁷.

A associação com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos é um problema bem determinado como fator de risco, assim como: idade avançada, maior tempo de internação, sepse, Diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais, dentre outros⁸.

Em razão disto, a nefrotoxicidade devido ao uso de vancomicina, pode ser considerada um evento adverso. Neste panorama, devido à exposição constante de medicamentos, a farmacovigilância se evidencia como importante contraponto para detectar, avaliar e prevenir EAM, como a nefrotoxicidade. Para este propósito, é necessário a notificação dos eventos adversos a medicamentos ao VigiMed⁹.

Portanto, ao considerar que a vancomicina é um nefrotóxico, logo, um evento adverso, torna-se importante na sua notificação junto a ANVISA¹⁰. Assim sendo, este estudo objetivou descrever as notificações relacionadas à vancomicina ou suspeita a esta, relativa a nefrotoxicidade, em 2022 pelo sistema nacional de farmacovigilância do Brasil (VigiMed).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo retrospectivo das notificações de eventos adversos à vancomicina relacionadas a nefrotoxicidades realizadas no sistema VigiMed, que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: a) notificações informadas no período compreendido de 01 de janeiro de 2022 a 31 de dezembro de 2022; b) medicamento e princípio ativo vancomicina; c) foram selecionados os termos que caracterizassem nefrotoxicidade. Estes termos selecionados no filtro foram: nefrotoxicidade, disfunção renal, creatinina sérica aumentada, creatinina aumentada, creatinina alta, insuficiência renal, insuficiência renal aguda, disfunção tubular, lesão renal aguda, creatinina sérica elevada e insuficiência do rim.

E como critério de exclusão, foram eliminados aqueles que indicassem lesão renal crônica, bem como aqueles em que o medicamento, vancomicina, não estivesse identificado.

A coleta foi realizada por meio dos dados disponíveis na seção de notificações de farmacovigilância, em “Painel de Notificação” que se encontra no site de Agência Nacional de Vigilância Nacional - ANVISA¹⁰.

As variáveis analisadas foram uso de medicamentos concomitantes à vancomicina, idades, sexo, região que houve notificação e perfil de pessoa que notificou o EAM.

A análise foi realizada após o processamento dos dados usando o programa Microsoft Office Excel® para Windows. De acordo, com os estudos das variáveis, os dados foram analisados de modo descritivo, apresentado por meio de tabelas e gráficos. As variáveis numéricas foram descritas sob a forma de medidas de frequência absolutas e relativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, foram evidenciadas notificações que foram associadas a outros antibióticos, notificações distribuídas conforme sexo e idade, respectivamente; notificações por região e estados do Brasil e por fim, notificações por tipo de notificador.

Foram relatadas pelo NOTIVISA, no período de janeiro de 2022 a dezembro de 2022, o total de 777 notificações referentes à vancomicina, porém após a análise detalhada foram excluídas 735 notificações, pois não atendiam aos critérios do estudo. Atenderam ao critério de inclusão e fizeram parte do estudo, o total de 42 notificações eram relacionadas à nefrotoxicidade de vancomicina.

Em relação aos pacientes, as notificações estão distribuídas entre os sexos, conforme indicado na Tabela 1, demonstrando que não houve discrepância entre os sexos.

Tabela 1. Notificações por sexo.

Sexo	Total	% do Total
Feminino	22	52,38%
Masculino	20	47,62%
Total	42	100,00%

Quanto ao sexo, se evidenciou que 20 notificações que foram relatadas eram de pessoas do sexo masculino e 22 notificações do sexo feminino, a média de desvio padrão de idade destes é de 49,55 anos e 38,72 anos, respectivamente. Na Tabela 2, evidenciou-se que o maior número de notificações está representado por pessoas com idade entre 45 a 64 anos, corroborando com os estudos realizados por Menegat¹¹, que indica que além de substâncias nefrotóxicas serem fator de risco para nefropatias, a idade avançada (≥ 65 anos) e comorbidades crônicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, DRC prévia, hiperlipidemia, síndromes cardíacas e neoplasia), indicam outros fatores para o desenvolvimento desta. Ainda em relação à idade, outro estudo¹² realizado no interior de Santa Catarina, apresentou média oscilando entre 60 e 70 anos em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva, sendo que a frequência da ocorrência de nefropatias foi diretamente proporcional a faixa etária dos pacientes.

Tabela 2. Notificação por faixa etária.

Faixa Etária	Total	% do Total
Menor que 1 ano	2	4,76%
01 - 11 anos	2	4,76%
12 - 17 anos	1	2,38%
18 - 44 anos	11	26,19%
45 - 64 anos	16	38,10%
Maior que 65 anos	10	23,81%
Total	42	100,00%

Conforme identificado na Tabela 3, que a região norte do Brasil não possui notificações de nefropatias como eventos adversos, já as regiões Sul e Centro-Oeste possuem apenas um representante cada, e as regiões Nordeste e sudeste possuem mais notificações, sendo esta última com número maior, representada por São Paulo. Evidenciou-se que cinco notificações não obtiveram informações sobre seu estado de origem. Em um relatório, publicado pelo Conselho Federal de Farmácia em 2015¹³, nota-se que os farmacêuticos da região Norte do Brasil, representa o menor número de farmacêuticos inscritos no conselho, comparado a outras regiões do país, a qual pode fundamentar-se a falta de notificações de eventos adversos à vancomicina referente a nefrotoxicidade, nesta região.

Tabela 3. Notificação por estado.

Estado	Total	% do Total
São Paulo	16	38,10%
Não informado	5	11,90%
Distrito Federal	4	9,52%
Goiás	4	9,52%
Espírito Santo	3	7,14%
Rio de Janeiro	3	7,14%
Ceará	2	4,76%
Paraná	2	4,76%
Rio Grande do Norte	2	4,76%
Bahia	1	2,38%
Total	42	100%

Os dados apresentados na Tabela 4, indicando o farmacêutico como principal notificador no sistema de farmacovigilância do Brasil, legitima-se juntamente ao estudo¹⁴ visando identificar o perfil dos profissionais que notificam ao sistema de farmacovigilância do Brasil, no período de 2009 a 2018 (NOTIVISA), evidenciou-se que o farmacêutico foi responsável por 75,6% das notificações, seguido dos profissionais da enfermagem (14,8%), da medicina (7,9%) e odontologia (0,34%).

Em um estudo aponta que as principais causas apontadas às subnotificações são a falta de conhecimento sobre eventos adversos a medicamentos e seu impacto, a importância de notificá-lo e como fazê-lo, a falta de tempo para preenchimento da documentação necessária, a falta de percepção e compreensão dos incidentes e o receio de punições¹⁵.

Outro estudo, que identifica o perfil das notificações concluiu que iniciativas voltadas para disseminar o conhecimento sobre o EAM e o serviço de farmacovigilância a todos os profissionais de hospitalares está relacionado a melhores práticas de notificação¹⁶.

Tabela 4. Notificação por tipo de notificador.

Notificador	Total	% do Total
Farmacêutico	34	80,95%
Outro profissional da saúde	6	14,29%
Sem informação	2	4,76%
Total	42	100,00%

Estratégias educativas demonstraram resultados eficazes quanto ao aumento do número de notificações, aos melhores níveis de conhecimento dos profissionais e à adoção de boas práticas de farmacovigilância¹⁷.

Ao serem reanalisadas, as notificações que atendiam ao critério, apenas 22 foram relatadas de uso concomitante a outros medicamentos, em sua maioria eram outros antibióticos.

Tabela 5. Notificações associados ao uso de outros antibióticos.

Antibióticos	Total
Amicacina	2
Cefepime	1
Ceftriaxona	2
Daptomicina	1
Meropenem	4
Piperacilina	2
Piperacilina + tazobactam	5
Polimixina b	1
Sulfametoxazol/trimetoprim	2
Sulf. de polimixina B	1
Total geral	21

A tabela 5 mostra que houve 21 notificações de vancomicina com outros antibióticos, dados corroborados por Sales⁷, mostrando que a epidemiologia da LRA relacionada à toxicidade medicamentosa chega a 25% dos casos. Aproximadamente 20% dos casos necessitam de terapia renal substitutiva, o que está relacionado ao aumento da mortalidade, com taxas superiores a 60% nos países em desenvolvimento. Na prática clínica, é comum termos pacientes sépticos, hipotensos, com sinais de desidratação e com uso de medicamentos possivelmente tóxicos, causas comuns de lesão renal.

O uso simultâneo de um ou mais antibióticos, possui um fundamento, e é recomendado em situações especificamente definidas. Entretanto, o conhecimento de interações entre os antibióticos é preciso ser considerado, já que pode ter efeitos tanto na bactéria, quanto no paciente¹⁸.

O presente estudo permitiu traçar o perfil das notificações suspeitas de reações adversas à vancomicina, porém algumas limitações próprias comprometeram o maior rendimento. O

viés de seleção pode ter sido derivado das estratégias de busca e critérios de inclusão e exclusões dos artigos selecionados.

CONCLUSÃO

Essas subnotificações são indícios de que há uma lacuna nos ensinamentos para os profissionais de saúde, já que as notificações na educação profissional são essenciais para prevenir EAM e melhorar a qualidade dos cuidados.

Portanto, esses achados podem alertar gestores da área da farmacovigilância para a importância de aprimorar ou desenvolver sistemas de notificações de EAM mais acessíveis ao modo de trabalho de outros profissionais de saúde.

Sendo assim, os sistemas de informações são ferramentas importantes para as práticas de vigilância, e o VigiMed surge como elemento estratégico de gestão, a fim de possibilitar a maior visibilidade da informação por parte de todos os entes profissionais de saúde. É por meio destas informações obtidas pelo sistema que é possível adotar medidas adequadas de controles e aprimorar protocolos.

REFERÊNCIAS

- Santos JFR, Xavier RMF. Nefrotoxicidade em notificações de suspeita de eventos adversos a medicamento: estudo descritivo de dados reportados ao sistema VigiMed em 2019. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 10(3):22-28, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02018>
- Sousa LAO de, Fonteles MM de F, Monteiro MP, Mengue SS, Bertoldi AD, Pizzol T da SD, et al.. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2018;34(4):e00040017. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00040017>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. VigiMed - Saiba mais; 8 out 2020 [citado 15 fev 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/vigimed-saiba-mais>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. Notificações de farmacovigilância; 10 fev 2021 [citado 15 fev 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>
- Evento adverso: o que a Anvisa faz com a sua notificação [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 2021 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/evento-adverso-o-que-a-anvisa-faz-com-a-sua-notificacao>
- Gomes, Vanessa Rossato. Eventos adversos a medicamentos em idosos de unidades de terapia intensiva [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem; 2017 [citado 2024-02-15]. doi:10.11606/D.7.2018.tde-27042018-143325.
- Heckler AM, Hahn SR. Implementation of a vancomycin therapeutic monitoring protocol in adults. *Rev Epidemiol Control Infect* [Internet]. 7º de julho de 2020 [citado 7º de fevereiro de 2024];10(3). Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/14582>
- Sales, Gabriel Teixeira Montezuma, and Renato Demarchi Foresto. "Drug-induced nephrotoxicity." *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992) vol. 66Suppl 1,Suppl 1 s82-s90. 13 Jan. 2020, doi:10.1590/1806-9282.66.S1.82
- Silva JA da, Santos LSC. Monitorização da função renal de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva em uso de antimicrobianos [Internet]. Arquivos Médicos dos Hospitais da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. 2020 ; 65[citado 2024 fev. 07] Available from: <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2020.65.032>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. VigiMed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2024[acesso 02 jan 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>
- Guia Introdutório MedDRA Versão 26.1. 2023 Sep [cited 2024 Jan 13];26.1:14. Available from: <https://dados.gov.br/dados/conjuntos-dados/notificacoes-em-farmacovigilancia>.
- Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2007Dec;41(6):1042-8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006005000049>
- Lima Menegat K, Pires de Oliveira T. LESÃO RENAL AGUDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA. *Rev Pat Tocantins* [Internet]. 24º de julho de 2021 [citado 8º de fevereiro de 2024];8(2):15-9. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/10294>
- Luft J, Adair Boes A, Delacanal Lazzari D, Pereira do Nascimento E. R, de Amorim Busana J, , Pedroso Canever B. LESÃO RENAL AGUDA EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS. *Cogitare Enfermagem* [Internet]. 2016;21(2) Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=483653650010>
- Serafin C, Correia Júnior D, Vargas M. Perfil do Farmacêutico no Brasil: relatório. Brasília: Conselho Federal de Farmácia; 2015. 44 p.
- Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provin MP, Amaral RG, Lima DM. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. *Rev bras educ med* [Internet]. 2016Jul;40(3):401-10. Available from: <https://doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e01502015>
- CANDIDO KL, GROLL SV, CALDEIRA LF, SANCHES AC. Pharmacovigilance: profile and notifications of the adverse drug reaction in a teaching hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude* [Internet]. 2023Jun.27 [cited 2024Mar.15];14(2):932. Available from: <https://rbfhss.emnuvens.com.br/sbrafh/article/view/932>
- Macêdo GGC, Oliveira-Figueirêdo DST de, Andrade LL de, Carvalho MAP de. Factors related to the knowledge of nursing professionals about pharmacovigilance. *Rev Rene* [Internet]. 2020 Aug. 18 [cited 2024 Feb. 9];21:e44118. Available from: <http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/view/44118>