

# Fortalecendo o Sistema de Farmacovigilância para a introdução de novos medicamentos para a tuberculose no Brasil

---

## Introdução

Em 2009, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil mudou seu esquema de tratamento inicial para a tuberculose, introduzindo o Etambutol como a quarta droga na fase intensiva, e introduziu esse esquema com doses fixas combinadas (4 em 1) 2RHZE/4RH, de acordo com as dosagens recomendadas internacionalmente. A USAID (United States Agency for International Development) financiou o Programa SPS (Strengthening Pharmaceutical Systems) / MSH (Managements Sciences for Health) e a Fundação Bill e Melinda Gates pelo Projeto IncoTB, que trabalharam em estreita colaboração com o PNCT (Programa Nacional de Controle da Tuberculose) apoiando a implementação do novo esquema terapêutico de primeira linha, desenvolvendo metodologia de treinamento e apoiando as capacitações dos profissionais de saúde para a disseminação das novas recomendações, garantindo assim o pleno uso do novo esquema terapêutico em todo o país.

O Brasil também introduziu novos esquemas terapêuticos para casos de TB resistente aos fármacos, e está para introduzir drogas de segunda linha que não são usadas no país. Algumas iniciativas de colaboração foram realizadas pelo PNCT e parceiros para monitorar essas mudanças: estudo retrospectivo comparando os desfechos dos tratamentos com o novo esquema e com o esquema antigo; programa de controle de qualidade para todas as drogas usadas para todos os tratamentos da TB no país (incluindo as novas drogas que serão introduzidas); internalização da produção de doses fixas combinadas de 2 em 1 e 4 em 1 por laboratórios nacionais, incluindo estudos de bioequivalência.

Muitos medicamentos para a tuberculose estão no mercado há décadas, e seus potenciais efeitos adversos e interações estão bem descritos na literatura. Embora muitos clínicos conheçam bem as moléculas e a maioria das suas reações adversas, há poucas iniciativas implementadas para uma abordagem sistemática de farmacovigilância e sistema de informação consistente para as reações adversas, especialmente para os medicamentos usados nos longos tratamentos para TBMDR (tuberculose multidrogarresistente) e em esquemas para a comorbidade TB/HIV, onde os médicos relatam que pelo menos dois terços dos pacientes tiveram seus esquemas modificados ou interrompidos temporariamente ou permanentemente devido aos problemas com as reações adversas. Com o potencial desenvolvimento de novas classes de medicamentos para a TB, a necessidade de uma abordagem sistemática e consistente das reações adversas trará benefícios quanto ao registro oportuno e verificação dos potenciais efeitos adversos das novas drogas, previstas para uso no país.

Farmacovigilância é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “ciência e atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas ou qualquer problema relacionado aos medicamentos”.

Uma iniciativa potencial nesse propósito é o fortalecimento do sistema nacional de farmacovigilância vigente para o monitoramento estreito da segurança e efetividade desses novos fármacos para a TB que serão introduzidos no Sistema Único de Saúde (SUS). O Brasil tem sido considerado um pioneiro na implementação de um sistema de informação baseado na web para a TB resistente, com módulos integrados para o gerenciamento de casos e de medicamentos, acompanhamento do tratamento e vigilância epidemiológica (Sistema TBMR/e-TB Manager/SITETB). Esse sistema oferece a possibilidade de registro de reações adversas e um monitoramento em tempo real de qualquer reação adversa que ocorra durante o longo curso do tratamento para tuberculose drogarresistente (TBDR) ou qualquer tratamento especial, e até mesmo para o tratamento das micobacterioses não tuberculosas (MNT). No entanto, o monitoramento sistemático das reações adversas às drogas usadas nos tratamentos iniciais com drogas de primeira linha não está ainda implementado pelos programas vigentes.

O objetivo desse projeto é apoiar o PNCT no desenvolvimento de um programa de farmacovigilância específico para os medicamentos da TB juntamente com o sistema de farmacovigilância gerenciado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o NOTIVISA. O PNCT usa o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) para o registro e emissão de relatórios de casos de TB sensíveis ao medicamentos do Esquema Básico), e o SITETB para o registro e emissão de relatórios de casos de TB com esquemas especiais e resistências, que usam medicamentos de segunda linha. Não haverá desenvolvimento de nenhum novo aplicativo para monitorar as reações adversas às drogas para TB, mas uma específica e estratégica abordagem focada nos medicamentos da TB será elaborada para transferir importantes informações sobre o registro das reações adversas para o fortalecimento da atual rede de farmacovigilância. Essa abordagem estará alinhada com as recomendações da OMS, na sua mais recente publicação “*A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient*” WHO – 2012- ([WHO - www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/)). Esse projeto é também uma oportunidade para tornar o país um futuro potencial colaborador com a OMS e outros interessados no acompanhamento de iminente introdução de novas drogas (ver o portfólio da *Global TB Alliance*), estruturando um ambiente racionalmente estabelecido como um modelo de monitoramento da introdução de medicamentos no nível nacional.

## As maiores questões da farmacovigilância para a TB

O peso dos eventos adversos por baixa qualidade de produtos, reações adversas às drogas e erros de prescrição limita o pleno alcance dos benefícios dos medicamentos e leva a grandes desafios em assegurar a segurança e a credibilidade dos sistemas de saúde. Reações adversas às drogas ocorrem mais frequentemente conforme o aumento do número de pacientes expostos aos

medicamentos. A coinfeção TB/HIV, também conhecida como a sinergia nociva, predispõe pacientes a ocorrência de mais efeitos adversos, morbidade e mortalidade. Esses eventos devem incluir as reações adversas, interações medicamentosas e toxicidade, e podem levar a substancial mudanças de dosagens ou de esquemas. Alguns desses efeitos não estão sendo bem estudados, quantificados e caracterizados de modo a permitir a identificação de fatores de risco, e informações sobre segurança e tolerabilidade, que darão subsídios para guiar os esquemas de tratamento e as decisões regulatórias. Quase todos os pacientes em tratamento para TBMDR e TBXDR irão relatar efeitos colaterais às drogas de segunda linha. Um monitoramento estreito é necessário para garantir que tais efeitos sejam identificados e resolvidos rapidamente. Um oportuno e agressivo gerenciamento dos efeitos adversos às drogas de segunda linha facilitará a adesão dos pacientes ao tratamento. O uso de quimioterapia combinada pelos pacientes com TBMDR e TBXDR dificulta a determinação de qual medicamento é a causa de um efeito indesejável, assim como a interação droga-droga também pode produzir efeitos adversos. Medicações combinadas para tratamento de comorbidades como TB/HIV e a crescente TB/Diabetes e outras doenças não têm uma adequada resolução, resultando em interrupções de tratamento e piores desfechos.

A totalidade de novos produtos farmacêuticos que estão atualmente sob estudos clínicos estarão brevemente disponíveis nos países, reforçando a necessidade de uma adequada implementação de modelos de farmacovigilância que possam ser aplicados em diferentes cenários para monitorar o potencial de efeitos desfavoráveis das drogas. Os primeiros modelos terão que ser testados e tornados eficientes em sua potencial resposta aos atuais desafios da TB. Programas Nacionais de Controle da TB, OMS e iniciativas globais como a *Global TB Alliance* serão capazes de trabalhar conjuntamente com as indústrias farmacêuticas, numa perspectiva de saúde global, para monitorar de perto a segurança e a efetividade dessas novas drogas no seu estágio inicial de uso para reduzir os riscos de um impacto negativo.

## Objetivos

O objetivo dessa proposta é apoiar os atuais mecanismos vigentes no país, e propor estratégias para o fortalecimento dos sistemas de farmacovigilância no Brasil, no contexto da introdução de novos fármacos para a TB.

Esse desenho de projeto foi adaptado da proposta anterior desenvolvida pelo Projeto MSH num eventual mecanismo de subcontrato entre Projeto MSH e Fundação Ataufo de Paiva. O mecanismo de subcontrato não pode ser estabelecido entre as duas organizações. Todavia, ex-funcionários e consultores da MSH, como indivíduos, têm a permissão de usar essa proposta de base para redesenhar a implementação de um projeto similar para farmacovigilância com o Programa IncoTB.

## **Estratégias e recomendações para o fortalecimento dos sistemas de farmacovigilância para melhorar os desfechos dos tratamentos**

### 1- Realizar uma rápida avaliação e análise de opções

- Uma avaliação dos sistemas e da capacidade do PNCT e outros parceiros em monitorar os efeitos adversos terá que ser conduzida. Os achados dessa avaliação ajudarão a desenhar um apropriado sistema de intervenção.
- Incluímos exemplos de intervenção abaixo como ilustração. A aplicação na prática dependerá dos achados dessa rápida avaliação e análise de opções. Baseado em experiências já aplicadas, algumas dessas intervenções seriam de imediata prioridade.

2- Iniciar atividades de vigilância para monitorar a segurança dos medicamentos da TB (esquemas com doses fixas combinadas com novas dosagens e novos esquemas de tratamento para TBDR, recentemente introduzidos no sistema de saúde, segundo o novo Manual de Recomendações para o controle da TB no Brasil), e também monitorar o tratamento da TB/HIV em unidades selecionadas.

- Desenvolver um protocolo de vigilância ativa para monitorar as reações adversas que possam ocorrer durante a introdução de novas formas farmacêuticas em doses fixas combinadas (4 em 1 e 2 em 1 em comprimidos) e para drogas de segunda linha (Capreomicina, PAS), e também para outros fármacos classificados no grupo 5. Essa atividade de vigilância ativa irá monitorar também os eventos adversos que ocorrerão devido ao tratamento da coinfeção TB/HIV. Um sistema de vigilância ativa é um sistema por meio do qual medidas para detecção de eventos adversos e coleta de informação sobre a segurança dos medicamentos, em um processo contínuo pré-organizado.
- Colaborar com a ANVISA na implementação das atividades de vigilância ativa. O desenvolvimento colaborativo das atividades de vigilância ativa com esses importantes parceiros e as lições aprendidas dessa implementação irão permitir aos parceiros desenvolverem um modelo de implementação da vigilância ativa dentro de programas de saúde pública e replicá-los para outras doenças e situações.

### 3- Desenvolver uma estratégia de gerenciamento de riscos

- Está bem documentado que as drogas de segunda linha em geral e as drogas usadas no tratamento da TB/HIV quando usadas sozinhas e em conjunto podem ocasionar alguns efeitos adversos desfavoráveis aos pacientes. Com novos medicamentos surgindo, torna-

se mais crítico garantir que estratégias efetivas de gerenciamento de risco venha a prevenir reações adversas, monitorar a segurança dos medicamentos e promover uma melhor adesão dos pacientes aos tratamentos. Serão desenvolvidos algoritmos para o gerenciamento de riscos para TB e TB/HIV para fortalecer o relatório de informações e tomada de decisão para a prevenção de efeitos adversos.

4- Fortalecer a notificação espontânea, definir estratégias para grupos-alvo e vigilância ativa para construir um modelo específico de farmacovigilância

- Explorar o uso de ferramentas da web para o fortalecimento dos registros dos eventos adversos. Algumas ferramentas inovadoras já desenvolvidas e implementadas, como a do Sistema TBMR/SITETB, permite o registro da informação em tempo real e fornece uma base programática sólida para atender às demandas da farmacovigilância. A possibilidade do registro espontâneo no Sistema TBMR/SITETB poderá melhorar o relatório de eventos adversos, podendo servir de modelo para a incorporação dessa prática nos registros médicos eletrônicos no Brasil.

5- Fase de implementação: coleta de dados, análise dos dados e monitoramento

- O processo de coleta de dados é um conjunto de atividades que engloba: definição de critérios mínimos para relatório, de acordo com as recomendações da OMS e a padronização usada no país (alinhados com a ANVISA); guias e ferramentas para orientar os usuários como relatar, quais os meios apropriados para o relato (baseado em fichas em papel ou meio eletrônico usando o modelo já definido pela ANVISA e pelo PNCT, com o necessário suporte para adaptações); o que relatar, quando, quem, fluxos de informações, quando o dado será consolidado, analisado; quais os responsáveis pelo acompanhamento e monitoramento, pelos relatórios finais para a melhor estratégia de tomada de decisão no nível do PNCT e da ANVISA.
- Essa fase requer definições precisas e coordenação entre os principais interessados, estabelecendo objetivos claros, processos, regras e responsabilidades para cada etapa da farmacovigilância (coleta de dados, análise dos dados e coleta de monitoramento de eventos), compartilhando os resultados com todos os níveis.

6- Documentação e publicação de resultados

- A metodologia usada no fortalecimento do sistema de farmacovigilância será publicada, destacando os principais achados e lições aprendidas durante o processo. A análise dos resultados será também publicada em parceria entre os principais interessados.