

Daniela Gomes Dias

Estudo comparativo entre as RAM reportadas à UFC
e os sinais de segurança reportados ao PRAC entre
2013 e 2015

Monografia realizada no âmbito da unidade de estágio Curricular do Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas orientada pelo Professor Doutor Carlos Alves e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O Tutor,

(Prof. Dr. Carlos Miguel Costa Alves)

A estudante,

(Daniela Gomes Dias)

Eu, Daniela Gomes Dias, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011158571 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de setembro de 2016.

A estudante,

(Daniela Gomes Dias)

Resumo

A iatrogenia medicamentosa tem um impacto significativamente negativo na saúde pública, sendo necessário haver constante monitorização das reações adversas a medicamentos (RAM). Surgem assim os sistemas de farmacovigilância. Em Portugal, o sistema de farmacovigilância está sob alçada do INFARMED. A sua descentralização levou à criação das unidades regionais, entre elas a Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC). Todas as agências nacionais estão ligadas a nível europeu, através da Agência Europeia dos Medicamentos, organismo que determina as medidas de minimização de risco da utilização de medicamentos que devem ser adotadas. Através do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) são avaliados os diversos sinais de segurança detetados nos estados membros e daí saem recomendações que visam aumentar a segurança do medicamento.

A notificação espontânea constitui o método mais simples e bastante eficiente no que diz respeito à geração de sinais de segurança. Tanto profissionais de saúde como os próprios doentes são incentivados a notificar as suspeitas de RAM. Após a receção das notificações, as RAM são validadas e avaliadas relativamente à causalidade, gravidade e conhecimento prévio.

Foram avaliadas as RAM classificadas como graves, não descritas, definitivas ou prováveis notificadas à UFC e os sinais de segurança gerados com base em notificação espontânea de RAM e discutidos pelo PRAC entre 2013 e 2015.

Os medicamentos suspeitos pertencentes aos grupos dos “*Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores*” e ao grupo dos medicamentos com ação no “*Sistema nervoso Central*” foram aqueles cujas RAM foram mais frequentemente notificadas à UFC e também aqueles com mais sinais de segurança avaliados pelo PRAC. Para além destes grupos, os medicamentos englobados na categoria “*Vacinas e Imunoglobulinas*” contribuíram significativamente para o total de notificações de RAM à UFC.

As RAM pertencentes ao grupo das “*Doenças gastrointestinais*” foram aquelas notificadas com mais frequência à UFC, ao passo que as RAM dos sinais de segurança avaliados pelo PRAC pertencem na sua maioria ao grupo das “*Doenças do sistema imunitário*”.

Palavras chave

Farmacovigilância, Reação Adversa ao Medicamento, Notificação espontânea, Unidade de Farmacovigilância do Centro, Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância

Abstract

Drug iatrogenic have a significantly negative impact on public health and it is necessary a continuous monitoring of adverse drug reactions (ADR). For this reason, pharmacovigilance systems were created. In Portugal, the pharmacovigilance system is under the responsibility of INFARMED I.P. Its decentralization led to the creation of regional units, including the Pharmacovigilance Unit of the Centre Region (UFC). Every Nacional Agencies are linked in a European level by the European Medicines Agency, which is responsible for the risk minimization measures about use of medicines which should be adopted. Through the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), a great number of safety signals detected on Members States are evaluated and results in advices for medicines safety.

The spontaneous notification is the simple and efficient method to generate safety signals. Health professionals and patients themselves are encouraged to report suspected adverse reactions. Upon its receipt, notifications are evaluated for investigating whether adverse reactions are linked to drugs and what their causality and seriousness.

It was compared the serious, not described, definitive or probable ADR notified to the UFC and safety signs assessed by PRAC from the spontaneous reporting system between 2013 and 2015.

“Antineoplastic and immunomodulating agents” and medicines that act on the *“Central nervous system”* are the therapeutic groups with more ADR in both cases. In addition to these groups, *“Vaccines and Immunoglobulins”* contributed significantly to the total ADR notifications to the UFC.

In UFC cases, *“Gastrointestinal disorders”* are the more common ADR while in safety signals assessed by PRAC the majority of the ADR belongs to *“Immune system disorders”*.

Key words

Pharmacovigilance, Adverse Drug Reaction, Spontaneous notification, Pharmacovigilance Unit of the Centre Region, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Abreviaturas

AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ARS-C - Administração Regional de Saúde do Centro

CAT - *Committee for Advanced Therapies*. Comité de Terapias Avançadas

CEE – Comunidade Económica Europeia

CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*. Comité dos Medicamentos para Uso Humano

CMDh – *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – human*. Grupo de Coordenação para Procedimentos Descentralizados e de Reconhecimento Mútuo - humano

CMP - *Committee for Proprietary Medicinal Products*. Comité de Especialidades Farmacêuticas

CNF - Centro Nacional de Farmacovigilância

COMP - *Committee for Orphan Medicinal Products*. Comité dos Medicamentos Órfãos

CVMP - *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*. Comité de Medicamentos de Uso veterinário

DGAF - Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos

DGRM - Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

DIPS - *Drug Interaction Probability Scale*. Escala de Probabilidade de Interação Medicamentosa

EMA – *European Medicines Agency*. Agência Europeia do Medicamento

EU – *European Union*. União Europeia

EudraVigilance - *European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*. Autoridades Regulamentares em Farmacovigilância da União Europeia.

FI - Folheto Informativo

HMPC - *Committee on Herbal Medicinal Products*. Comité dos Medicamentos à Base de Plantas

I&D - Investigação e desenvolvimento

ICH - *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*. Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano

MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Dicionário Médico para Atividades Regulamentares

NE – Notificação Espontânea

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDCO - *Pediatric Committee*. Comité Pediátrico

PRAC - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*. Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância

PSURs – *Periodic Safety Update Report(s)*. Relatórios Periódicos de Segurança

RAM – Reação Adversa ao Medicamento

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância

SOC – *System Organ Classes*. Classes de Sistemas de Órgãos

UFC – Unidade de Farmacovigilância do Centro

UFLVT – Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo

UFN – Unidade de Farmacovigilância do Norte

UFR – Unidades Regionais de Farmacovigilância

UFS – Unidade de Farmacovigilância do Sul

UMC – *Uppsala Monitoring Centre*. Centro de Monitorização de Uppsala

Índice

1. Introdução.....	11
1.1. Farmacovigilância – o contributo para a segurança do medicamento.....	11
2. Sistemas de Farmacovigilância	12
2.1. Na Europa.....	12
2.1.1. PRAC – Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância.....	14
2.2. Em Portugal	16
2.2.1. Evolução histórica	16
2.2.2. Sistema Nacional de Farmacovigilância	17
2.2.3. Unidade de Farmacovigilância do Centro	19
3. Reação Adversa ao Medicamento	20
3.1. Classificação.....	21
3.2. Imputação de causalidade	21
3.2.1. Introspeção global.....	22
3.3. Avaliação da gravidade	23
3.4. Medicamento sujeitos a monitorização especial	23
3.5. Notificação espontânea de Reações Adversas ao Medicamento	24
3.5.2. Processamento das NE.....	27
3.6. Geração de sinal de segurança.....	28
4. Atividade da UFC	29
4.1. Casos graves, não descritos, definitivos ou prováveis recebidos entre 2013 e 2015	29
5. Atividade do PRAC.....	31
5.1. Sinais de segurança reportados ao PRAC entre 2013 e 2015.....	31
6. Estudo comparativo entre as RAM reportadas à UFC e os sinais de segurança reportados ao PRAC	33
7. Conclusões	34

ANEXOS	43
Anexo I – Exemplo de conteúdo disponível no boletim Farmacovigilância: atualizações de segurança de medicamentos (Unidade de Farmacovigilância do Centro, 2015)	43
Anexo II – Boletim <i>online</i> de notificação espontânea de RAM no portal da UFC (Unidade de Farmacovigilância do Centro, [s.d.])	46
Anexo III - Linhas gerais de processamento de uma RAM (INFARMED, 2006)	48
Anexo IV – Análise dos casos de NE descritos como graves, desconhecidos, definitivos ou prováveis reportados à UFC entre 2013 e 2015 (Fonte: base de dados UFC)	49
Anexo V – Análise dos sinais de segurança detetados pelos sistemas europeus de notificação espontânea.....	52

Índice de figuras

Figura 1 - Objetivos estabelecidos pelo INFARMED, e seus parceiros, no âmbito da Farmacovigilância (Herdeiro et al., 2012)	18
Figura 2 - Triângulo preto no RCM de um medicamento incluído na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional (CHMP, [s.d.])	24

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Evolução das NE feitas ao SNF entre 1992 e 2015 (INFARMED, 2015)	26
--	----

I. Introdução

I.1. Farmacovigilância – o contributo para a segurança do medicamento

Desde a antiguidade que são relatados em documentos de diversos mestres da medicina como Hipócrates e Galeno a ocorrência de doenças resultantes do uso de certos produtos com fins curativos (Silva, Soares e Martins, 2012). Segundo o Centro de Monitorização de Uppsala (WHO/UMC, 2002) *“não existe nenhum medicamento 100% seguro, para todas as pessoas, em todas as circunstâncias”*.

De acordo com a OMS, Farmacovigilância é *“definida como a ciência e atividades relacionadas com a deteção e prevenção de efeitos adversos e quaisquer problemas relacionados com o medicamento”* (WHO | *Pharmacovigilance*, 2015). Desta definição decorre que os objetivos da farmacovigilância são reforçar a segurança e cuidado do doente em relação ao uso do medicamento. Pretende ainda ser o suporte dos programas de saúde pública, dando informação equilibrada e sustentada para a correta avaliação do perfil de risco-benefício de cada medicamento (WHO | *Pharmacovigilance*, [s.d.]) após a sua autorização de comercialização (Neubert e Rascher, 2013).

Ainda que cada medicamento tenha de passar por diversos testes que comprovem a sua eficácia e uma relação de risco-benefício positivo, as autoridades regulamentares sabem que esses mesmos ensaios são limitados em tempo e na população alvo (Neubert e Rascher, 2013).

A relação benefício/risco do medicamento continua a ser avaliada após a sua introdução no mercado, onde o papel da farmacovigilância é fundamental, cujo propósito é atestar se o medicamento continua a ter uma relação risco-benefício favorável (alguns dos efeitos secundários podem apenas manifestar-se após um longo período de tempo), e caso encontre irregularidades proceder aos ajustes necessários, desde um alerta à comunidade médica/doentes até à retirada do medicamento do mercado (Herdeiro *et al.*, 2012).

I.1.1. O nascimento da Farmacovigilância

É a partir da década de 30 do século XX, com a ocorrência dos primeiros casos de epidemias iatrogénicas (como a que ocorreu em 1937, onde 107 mortes foram relacionadas

com o consumo de um elixir de sulfanilamida que continha na sua constituição dietilenoglicol como solvente) que se começa a perceber que é necessária legislação e controlo sobre os medicamentos existentes no mercado.

Devido ao grande impacto que esta situação teve nos Estados Unidos da América, país onde ocorreu a epidemia, as autoridades norte americanas publicam a primeira lei que exige a realização de testes que comprovem a baixa toxicidade dos medicamentos na sua pré-comercialização, a *Food, Drug and Cosmetic Act* (Silva, Soares e Martins, 2012).

Ainda que os primeiros passos para o nascimento da Farmacovigilância estivessem dados foi a pandemia iatrogénica conhecida como a “*Tragédia da Talidomida*”, reconhecida em 1962, que alertou as mais variadas autoridades para o complexo problema de saúde pública que eram as Reações Adversas ao(s) Medicamento(s) (RAM). O número de vítimas da talidomida é estimado em 10 000 (de cerca dos 60% de bebés sobreviventes), sendo a focomelia o principal dano causado por este medicamento utilizado para o tratamento de náuseas na mulher grávida (Kim e Scialli, 2011). Considerada a catástrofe de domínio farmacêutico mais importante de século XX, foi a alavanca para o desenvolvimento de sistemas nacionais e internacionais de farmacovigilância.

A segurança do medicamento tornava-se, assim, assunto primordial para as autoridades. Em 1966, durante a 19ª Assembleia Mundial da Organização Mundial de Saúde (OMS), aprovou-se um projeto que visava a criação de um Sistema Internacional de Farmacovigilância que deveria ser apoiado por unidades de farmacovigilância de cada país. Passados dois anos é criado o Centro de Monitorização de Medicamentos da OMS, atualmente designado de Centro de Monitorização de Uppsala (UMC), responsável pela recolha sistemática e a avaliação dos dados de segurança de cada sistema nacional de farmacovigilância, além do estudo e desenvolvimento de instrumentos e sistemas que permitam a classificação necessários ao estudo dos padrões de utilização de medicamentos e do seu impacto na Saúde Pública (Silva, Soares e Martins, 2012).

2. Sistemas de Farmacovigilância

2.1. Na Europa

Foi na década de 60 do século XX que a preocupação com a segurança do medicamento foi traduzida em leis regulamentares. Em 1965 foi publicada uma legislação que

visava a procura pela segurança na utilização do medicamento. A Diretiva 65/65 da Comunidade Económica Europeia (CEE) estabeleceu que apenas as especialidades farmacêuticas que comprovem o seu baixo risco de iatrogenia podem ser comercializadas (Silva, Soares e Martins, 2012).

Anos mais tarde, em 1975, é publicada uma nova diretiva, no qual é criado o Comité de Especialidades Farmacêuticas (CMP) cujo propósito era partilhar informação e uniformizar disposições sobre a autorização de comercialização, de suspensão e de retirada de medicamentos nos diversos estados membros (Silva, Soares e Martins, 2012).

O interesse por parte das autoridades acerca da segurança do medicamento foi crescente ao longo dos anos. Diversos estudos apontavam para a grande percentagem de hospitalizações e mortes todos os anos devido à iatrogenia medicamentosa. Estimou-se que as reações adversas graves seriam responsáveis por 3% a 6% dos internamentos hospitalares e que incidência entre os doentes hospitalizados seria de 10 a 20% (Silva, Soares e Martins, 2012). Estes números têm vindo a manter-se ao longo dos anos. Dados de 2008 apontam para que a taxa de hospitalizações provocadas por RAM sejam responsáveis por 3% a 10% das hospitalizações, o equivalente a entre 2,5 e 8,4 milhões de admissões às urgências hospitalares (Johnson e Hutchinson, 2015).

Uma melhor avaliação à segurança do medicamento permitiria evitar hospitalizações e mortes bem como a diminuição dos gastos ao nível das hospitalizações, o que representaria uma melhoria da eficácia dos sistemas de saúde e conseqüentemente uma redução de gastos.

Com a notória preocupação das autoridades em criar um sistema europeu de Autorização de Medicamentos nasce, em 1995, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) (*European Medicines Agency - About Us - History of EMA*, [s.d.]). Este organismo foi criado com o objetivo de harmonizar e congregar os recursos científicos das agências dos diversos estados. Com pouco mais de 20 anos de existência, a EMA tem como principais funções coordenar os recursos científicos das agências regulamentares nacionais, recomendar programas de investigação e desenvolvimento (I&D), dar informações a utentes e profissionais, gerir os processos centralizados e controlar a segurança dos medicamentos, defendendo sempre a saúde pública e animal.

A EMA é ainda responsável pelo desenvolvimento e manutenção da *EudraVigilance* (*European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*) e *EudraVigilance* veterinária. A *EudraVigilance* é uma rede de processamento de dados, um sistema de gestão de informação e avaliação de suspeitas de reações adversas durante o desenvolvimento e após a autorização de comercialização de medicamentos no Espaço Económico Europeu.

Na sua crescente evolução destaca-se a criação dos comités, especializados em áreas particulares do medicamento (*European Medicines Agency - About Us - History of EMA*, [s.d.]):

- Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP);
- Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC);
- Comité de Medicamentos de Uso veterinário (CVMP);
- Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP);
- Comité dos Medicamentos à Base de Plantas (HMPC);
- Comité de Terapias Avançadas (CAT);
- Comité Pediátrico (PDCO).

2.1.1. PRAC – Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

O PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (em português, Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância), foi criado em 2010 e é composto por especialistas dos estados membros da União Europeia (EU) além de representantes dos doentes e dos profissionais de saúde (Neubert e Rascher, 2013).

Este comité tem como missão a deteção, avaliação, minimização e comunicação relacionada com as reações adversas ao medicamento tendo em conta o efeito terapêutico do medicamento, a conceção e avaliação de estudos de segurança pós-autorização e de auditorias de farmacovigilância (*European Medicines Agency - Committees - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*, [s.d.]). É também responsabilidade do PRAC o fornecimento de recomendações ao Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ou ao Grupo de Coordenação em todos os aspetos de farmacovigilância na pós-comercialização do medicamento (Lisa e Agency, 2011) bem como responder a qualquer questão relacionada com as atividades de farmacovigilância de medicamentos de uso humano e dos sistemas de gestão de risco. Deve ainda ser o responsável pela monitorização da efetividade desses mesmos sistemas.

Tanto o CHMP (no caso de medicamentos autorizados por procedimentos centralizados) como o Grupo de Coordenação de Procedimentos Descentralizados e de Mútuo Reconhecimento - CMDh (quando os medicamentos estão autorizados apenas em alguns estados membros) se baseiam nas recomendações e avaliações científicas do PRAC de modo a cumprir as suas obrigações no âmbito da farmacovigilância (*European Medicines Agency*

- *Committees - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*, [s.d.].

Fazem parte das atividades do PRAC (Lisa e Agency, 2011):

- Sistemas de gestão de risco: aceitação do Plano de gestão de risco e monitorização da sua eficácia;
- Relatórios periódicos de segurança (PSURs): lista harmonizada da frequência de submissão e das substâncias, avaliação e recomendação;
- *EudraVigilance* e Repositório dos PSURs: especificações funcionais, alguma mudança substancial;
- Medicamentos sujeitos a monitorização adicional (triângulo preto invertido): adição/remoção da lista, extensão do tempo de permanência na lista;
- Detecção de sinais: análise inicial, priorização da avaliação e recomendações;
- Procedimentos de segurança urgentes para a EU: avaliação, audições públicas, recomendações;
- Estudos de segurança pós-autorização: consultas dos pedidos, avaliação dos protocolos e recomendações, avaliação dos resultados e recomendações;
- Monitorização das RAM que aparecem na literatura: consulta da lista das substâncias ativas e literatura médica sujeita a monitorização;
- Anúncios de segurança: avisos.

A primeira reunião do PRAC realizou-se em julho de 2012 e desde aí, todos os meses (com exceção de agosto), este comité reúne-se todos os meses na EMA (Borg *et al.*, 2015) para discutir os aspetos relacionados com a farmacovigilância. Sendo um comité pertencente à EMA, o Sistema Integrado de Gestão da Qualidade é aplicado ao PRAC bem como aos seus grupos de trabalho e de aconselhamento científico. Todas as condutas referentes à constituição do comité, responsabilidades de cada cargo e os procedimentos a seguir nas várias ações desempenhadas pelo PRAC encontram-se devidamente clarificadas no *site* da EMA para consulta pública (EMA, 2013).

Embora as reuniões do PRAC não sejam públicas, a Agência torna públicos os programas e os sumários das reuniões. Após o término de cada reunião do PRAC, é disponibilizado um ficheiro que sumaria as decisões mais relevantes tomadas na reunião (EMA, 2013).

2.2. Em Portugal

2.2.1. Evolução histórica

Até ao final da década de 80, Portugal ainda não tinha implementado um sistema de farmacovigilância, tendo sido dos últimos países da EU a implementar um sistema de farmacovigilância (Herdeiro *et al.*, 2012). Ainda que os casos de iatrogenia medicamentosa que ocorreram no distrito de Castelo Branco em 1957 (alguns casos fatais associados ao consumo de antibióticos) tenham fomentado a publicação uma legislação pioneira no espaço europeu (Lei 41448/57) que condicionava a introdução de novos medicamentos no mercado sem avaliação prévia, o papel dado à segurança dos medicamentos não evoluiu (Silva, Soares e Martins, 2012).

A entrada na CEE (antiga designação dada à EU) foi a alavanca para a criação de um sistema de farmacovigilância nacional. A entrada na comunidade europeia obrigou à transposição das Diretivas Europeias, na qual se encontrava os decretos relativos ao medicamento. O primeiro diploma oficial acerca deste assunto foi o Decreto-Lei n.º 72/91, de 08/02/91 (conhecido como *Estatuto do Medicamento*), refere no seu artigo 94.º que “os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, diretores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde, devem comunicar à Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) as reações adversas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamento, criando um Sistema Nacional de Farmacovigilância” (Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro - *Estatuto do medicamento*, 1991). Este documento foi revogado em 2006 (pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30/08/06) (Herdeiro *et al.*, 2012). Em 1992, o despacho normativo 107/92, de 27 de junho, criou oficialmente o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), definindo uma Comissão Permanente de Farmacovigilância, com competência consultiva (Silva, Soares e Martins, 2012).

No ano seguinte é criado o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, INFARMED I.P. (anteriormente denominado de Instituto Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.) através do Decreto-Lei n.º 10/93, de 15/01/93 (Portugal, 1993).

Sob tutela do Ministério da Saúde, é instituindo no INFARMED I.P. o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) e a atual Direção de Gestão de Risco e estudos Epidemiológicos, com um departamento de Farmacovigilância, cujo objetivo é continuar a implementação do SNF.

Neste período, iniciou-se a divulgação do Sistema junto dos profissionais de saúde e são elaboradas as primeiras “*Normas de Notificação para a Indústria Farmacêutica*” visando promover a notificação de reações adversas. Os primeiros resultados deste programa foram muito reduzidos. Para contrariar a falta de notificações por parte dos profissionais de saúde, em 1999, através da portaria 605/99, de 5 de agosto, são aprovadas diversas alterações ao Decreto-lei em vigor. O CNF passou a ser designado por Serviço de Farmacovigilância do INFARMED, I.P., foram criadas as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF). Realça-se a criação da figura dos Delegados de Farmacovigilância, profissionais de saúde a quem compete divulgar o Sistema junto das estruturas prestadoras de cuidados de saúde a que pertençam e promover a notificação de reações adversas (Silva, Soares e Martins, 2012).

Com a chegada do novo milénio são criadas 4 Unidades Regionais de Farmacovigilância: a Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), a Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS), a Unidade de Farmacovigilância dos Açores (atualmente desativada) e a Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), ao abrigo da portaria nº 605/99, de 05/08/99. O SNF tornou-se um sistema descentralizado, aproximando-se dos profissionais de saúde, envolvendo as universidades (sedes das URF) para promover as suas competências técnicas e científicas, divulgando o sistema e incitando a notificação. Em 2003, ocorreu uma reorganização ao nível da UFS e esta passou a denominar-se Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo (UFLVT). Foi criada uma nova URF agregada à Administração Regional de Saúde do Sul, denominada de UFS. Em 2006, aprovou-se o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30/08/06, que revoga o Decreto-Lei nº 242/2002, unificando a legislação da área do medicamento de uso humano (Herdeiro *et al.*, 2012). Por sua vez, este decreto já foi alterado, estando em vigor o Decreto-Lei n.º 51/2014 de 25 de agosto (Portugal, 2014).

2.2.2. Sistema Nacional de Farmacovigilância

Como supradito, a sede do SNF português encontra-se no INFARMED I.P., mais especificamente no Departamento de Farmacovigilância. Através deste organismo é coordenada a atividade no âmbito da farmacovigilância no nosso país. É ainda da responsabilidade deste departamento o *Boletim de Farmacovigilância*. De publicação trimestral, este boletim informativo destina-se a médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde. Contém informação relativa a RAM e a alertas de segurança emitidos pelo INFARMED IP, entre outros assuntos relevantes na área da farmacovigilância.

A Comissão de Farmacovigilância é um órgão consultivo do INFARMED em matéria de Farmacovigilância, estando essencialmente envolvida nas questões de segurança dos medicamentos.

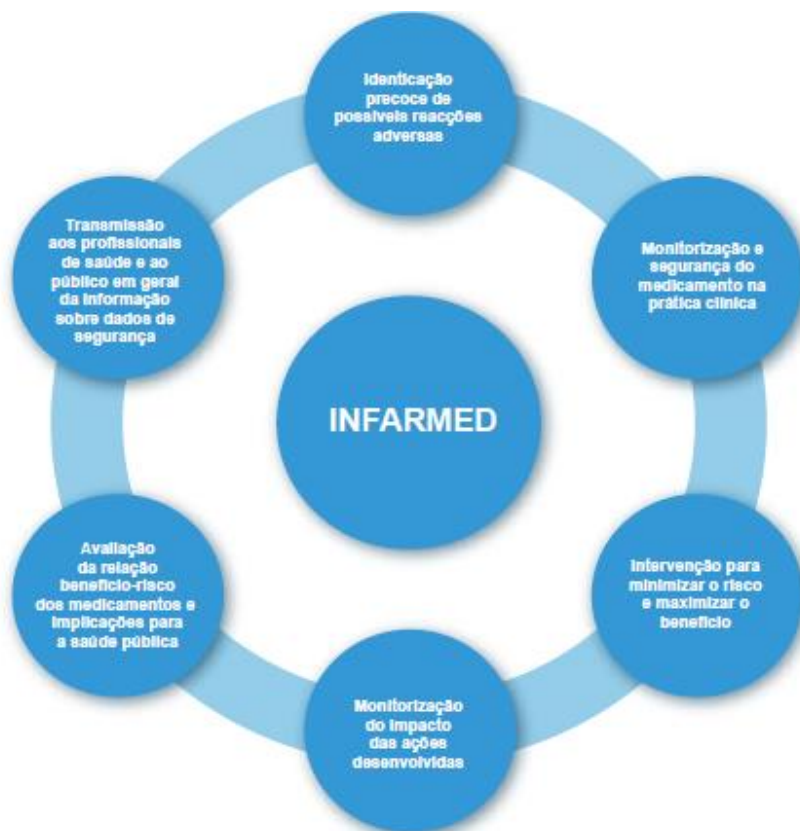


Figura 1 - Objetivos estabelecidos pelo INFARMED, e seus parceiros, no âmbito da Farmacovigilância (Herdeiro et al., 2012)

É da competência das URF, a receção, classificação, processamento e validação das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas, incluindo a determinação do nexo de causalidade. Outra das suas missões é divulgar e promover, nas áreas geográficas que lhes são agregadas, atividades de farmacovigilância e apresentar propostas para a realização de estudos de farmacoepidemiologia no âmbito do sistema (Silva, Soares e Martins, 2012).

A indústria farmacêutica deve contribuir ativamente para a promoção da farmacovigilância, visto representar um papel essencial no circuito do medicamento. Fazem parte das suas responsabilidades enquanto promotores da segurança do medicamento o dever de notificação de todas as RAM que decorram da monitorização dos medicamentos bem como a submissão regular ao INFARMED dos PSUR.

2.2.3. Unidade de Farmacovigilância do Centro

A Unidade de Farmacovigilância do Centro foi criada no ano de 2000, através do Decreto-Lei que promoveu a descentralização do SNF. Sediada no AIBILI (Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem), compete à UFC atuar no que diz respeito às questões de Farmacovigilância nos distritos de Aveiro, Castelo Branco, Coimbra, Guarda, Leiria e Viseu.

A grande missão da UFC é a receção das notificações de RAM com a sua posterior validação. Este passo desempenhado pelos profissionais que constituem a unidade é fundamental uma vez que permite que se tome conhecimento se as Notificações Espontâneas (NE) devem ser alvo de um estudo mais aprofundado. A informação recebida pela UFC deve ser comunicada aos órgãos responsáveis pela farmacovigilância, tanto a nível nacional (INFARMED), como a nível europeu (EMA).

Para que a NE seja cada vez mais uma ferramenta usada por todos quando se detetam reações não espectáveis com o uso dos medicamentos, compete também à UFC sensibilizar a população para a importância da notificação destas mesmas reações. Neste contexto, a UFC é responsável por ações de formação junto de diversas entidades, nomeadamente Centros de Saúde, Hospitais, Associações de Doentes, entre outras ligadas ao medicamento.

Outra das atividades da UFC é a publicação trimestral do boletim de farmacovigilância. Com a primeira publicação em fevereiro de 2014, o boletim *Farmacovigilância: atualizações de segurança dos medicamentos* (Anexo I), tem como principais objetivos a educação para a notificação das suspeitas de RAM, mostrando em simultâneo os alertas de segurança (que podem surgir através de NE). Face aos alertas de segurança são também emitidas as disposições a adotar pelos profissionais de saúde. Por fim, esta publicação conta ainda com os resultados da atividade da UFC para que a comunidade em geral possa conhecer a atividade deste centro. Esta publicação encontra-se exclusivamente *online*, no site <http://www.aibili.pt/pressreleases.php>. (Unidade de Farmacovigilância do Centro, 2014).

3. Reação Adversa ao Medicamento

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 agosto definia Reação Adversa ao Medicamento como “Qualquer reação nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou recuperação, correção ou modificação de funções fisiológicas”. Em 2010, a Diretiva 2010/84/EU, alterou a definição para “uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos” (definição adotada pelos Estados-Membros apenas em 2012). Esta nova definição de RAM passou a contemplar um RAM de diversas origens, “por forma a garantir que não se limite a cobrir os efeitos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado [uso off-label], incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo”. (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2010).

As RAM podem não interferir gravemente com a saúde ou com o quotidiano do indivíduo. No entanto, existem casos que podem levar a hospitalizações, causar danos permanentes e até mesmo provocar morte. São múltiplas e heterogêneas, vulgarmente designadas por iatrogenia medicamentosa, muitas vezes não são detetadas e quando o são existe uma grande percentagem que não é notificada.

Os corticosteroides adrenais, antibióticos, anticoagulantes, medicamentos antineoplásicos e imunossuppressores, medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, anti-inflamatórios não esteroides e os opiáceos são as classes de medicamentos que mais RAM causam nos adultos. Nas crianças, as classes de medicamentos mais prevalentes a causar RAM são os medicamentos anti-infecciosos, medicamentos para o sistema respiratório e as vacinas. (Schatz e Weber, 2015).

Qualquer pessoa pode sofrer uma RAM, mas existem fatores que aumentam a probabilidade de ocorrência de RAM, nomeadamente (Vaz, 2015):

- Polimedicação - a incidência de RAM e interações medicamentosas aumenta com o número de fármacos administrados;
- Idade - indivíduos de idade avançada (normalmente polimedicados) e jovens são mais propícios a RAM;
- Género - as mulheres são mais suscetíveis ao desenvolvimento de RAM do que os homens (não relacionado com uma maior/menor exposição a fármacos);
- Doença Subjacente - doentes com insuficiência renal ou hepática têm um risco aumentado de desenvolverem RAM a medicamentos eliminados por estas vias;

- Raça e polimorfismo genético - fatores hereditários que afetam a farmacocinética de numerosos fármacos são de grande importância na determinação do risco individual a RAM.

3.1. Classificação

A classificação original das reações adversas por Rawlins e Thompson em dois grupos referidos como tipo A e tipo B, foi mais tarde atualizada por outros autores, que incluíram mais três grupos, o tipo C, o tipo D, o tipo E e o tipo F (Vaz, 2015).

- Tipo A (*augmented*) - São explicadas pelo mecanismo de ação farmacológico, tal como o efeito terapêutico, mas indesejáveis. São previsíveis, dose-dependentes, com elevada frequência (geralmente detetadas antes da comercialização) e alvo de elevada morbidade. Apresentam normalmente uma sequência temporal sugestiva, de acordo com as propriedades farmacêuticas, farmacodinâmicas ou farmacocinéticas do medicamento. Sendo experimentalmente reprodutíveis, o seu estudo é acessível por diversos métodos epidemiológicos.
- Tipo B (*bizarre*) - São farmacologicamente inesperadas. São imprevisíveis, dose-independentes, com pequena frequência, mas alvo de elevada mortalidade. Apresentam normalmente uma sequência temporal sugestiva com a exposição ao fármaco e pequena frequência de base, pelo que a notificação espontânea é especialmente efetiva na sua deteção (Macedo, 2004).
- Tipo C (*chronic*) – ocorrem por tratamento prologado.
- Tipo D (*delayed*) – reações que ocorrem muito depois do fim do tratamento.
- Tipo E (*end of use*) – ocorrem após a suspensão do tratamento.
- Tipo F (*failure of therapy*) – ocorre por ausência de eficácia do medicamento.

3.2. Imputação de causalidade

Após a receção das NE, é da competência do SNF avaliar a causalidade para a RAM em questão. Este processo representa a avaliação da responsabilidade do medicamento pela RAM notificada. Desta avaliação surgem consequências ao nível da avaliação risco-benefício de um determinado medicamento pelo que é uma etapa crítica em na atividade de farmacovigilância.

Existem vários métodos utilizados para Imputação de Causalidade: Introspeção Global, Algoritmos e Árvores Decicionais, Modelos Bayesianos e Sistemas de Inteligência Artificial (Macedo, 2004).

3.2.1. Introspeção global

O método da Introspeção Global é um método pelo qual um conjunto de peritos avalia a relação causal entre a exposição a um medicamento e a ocorrência de um evento adverso, considerando todos os dados disponíveis relevantes para o caso (Mendes, Alves e Marques, 2012).

Em 1991, a OMS definiu graus de probabilidade para a avaliação da causalidade de uma RAM. Os Graus de Probabilidade da OMS dividem-se em:

- Definitiva - Evento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal plausível e que não é explicado por doenças concomitantes nem por outros fármacos. A resposta à suspensão do fármaco deve ser justificável clinicamente. O acontecimento deve ser aceitável do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico, utilizando dados de reexposição se necessário.
- Provável - Acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável e em que onexo de causalidade com doenças concomitantes ou outros fármacos é pouco provável. A evolução após a suspensão do fármaco é aceitável do ponto de vista clínico. A informação sobre o resultado da reexposição não é necessária para a atribuição deste grau de probabilidade.
- Possível - Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável, mas que pode também ser explicada por doenças ou outros fármacos. A informação sobre a evolução após a suspensão do fármaco pode não estar disponível ou ser inconclusiva.
- Improvável - Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna improvável onexo de causalidade com o fármaco e em que a associação com outros fármacos ou doenças concomitantes constitui uma explicação plausível.
- Condicional / Não classificada - Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial notificado como uma reação adversa, mas em que é necessária informação adicional para uma avaliação de causalidade adequada ou em que o processo de avaliação ainda está em curso.

- Não Classificável - Uma notificação que sugere uma reação adversa mas em que não é possível fazer uma avaliação de causalidade porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser complementada ou confirmada.

Para se estabelecer uma relação causal deve-se ter em conta os critérios de Bradford Hill: força, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia (Mendes, Alves e Marques, 2012).

3.3. Avaliação da gravidade

Uma reação adversa é considerada grave quando, qualquer que seja a dose utilizada, provoque consequências negativas que (*Glossary of terms used in Pharmacovigilance, 2015*):

- Resultem em morte;
- Requeiram a hospitalização ou o prolongamento da mesma;
- Resultem em incapacidade persistente ou significativa;
- Colocam o doente em risco de vida (este termo refere-se ao evento/reação no qual o doente estava em risco de morte no momento do evento/reação e não ao evento/reação que poderia ter causado a morte do doente se fosse mais grave) (*Post approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2D, 2003*).
- Resultem em anomalias congénitas;

Uma reação também pode ser considerada grave se for considerada clinicamente relevante pelo clínico.

3.4. Medicamentos sujeitos a monitorização especial

Desde o último trimestre de 2013 que a EU introduziu um novo processo para identificar os medicamentos que estão sujeitos a uma monitorização especial por parte das autoridades regulamentares. Estes medicamentos são descritos como “*medicamentos sujeitos a monitorização especial*”. Todos os medicamentos caracterizados como tal serão identificados por um triângulo preto invertido no Folheto Informativo (FI) e no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

Figura 2 - Triângulo preto e texto do RCM de um medicamento incluído na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional (CHMP, [s.d.])

Deve -se alertar que a presença do triângulo invertido não significa que o medicamento é inseguro para o utilizador. A inclusão do medicamento na lista tem o propósito de alertar que este está a ser alvo de monitorização mais pormenorizada e, por isso, em caso de ocorrência de RAM, estas são de especial importância para notificação (tanto pelos profissionais de saúde como pelos utentes) (INFARMED, 2013).

A lista de medicamentos sujeitos a uma monitorização adicional foi inicialmente publicada em abril de 2013 pela EMA, sendo revista mensalmente pelo PRAC. Os medicamentos poderão ser incluídos na lista caso se justifique, em qualquer altura do seu ciclo de vida ou após a sua autorização. Os medicamentos da lista constarão desta durante cinco anos ou até decisão em contrário pelo PRAC (INFARMED, [s.d.]). No site da EMA pode ser consultada a lista atualizada de medicamentos sujeitos a monitorização adicional (European medicines agency, 2015).

3.5. Notificação espontânea de Reações Adversas ao Medicamento

Em Portugal, o sistema de NE nasceu em 1992, com a criação do SNF. A primeira versão da ficha de notificação de RAM foi inspirada no “yellow card” do sistema britânico (impressa em papel amarelo) e que estava apenas destinada a notificações realizadas por médicos. Só em 1995 foi desenvolvida uma ficha de notificação (em papel roxo) destinada a farmacêuticos. Em 1999 também os enfermeiros passam a ter a responsabilidade de notificar RAM tendo surgindo uma ficha de notificação espontânea de RAM branca para estes profissionais. Em 2009 surge a ficha de notificação de RAM única para todos os profissionais de saúde (Herdeiro *et al.*, 2012).

O ano de 2012 trouxe algumas mudanças. Além da já referida alteração de definição de RAM, a diretiva europeia passou a incluir os consumidores de medicamentos no sistema de NE de RAM. Deste modo, desde julho de 2012 os utentes podem notificar RAM diretamente ao SNF (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2010) . Perante a mudança do paradigma, o INFARMED criou uma plataforma (Portal RAM) na qual as RAM

poderão ser notificadas através de uma ficha de notificação (disponibilizada pelo INFARMED) ou via *online*, pelos profissionais de saúde e utentes.

O Estatuto do Medicamento refere que todas as suspeitas de reações adversas devem ser notificadas dando particular atenção às suspeitas de RAM graves ou de RAM inesperadas.

Uma RAM grave é aquela que resulta em morte ou risco de morte, leva a uma hospitalização ou prolongamento desta, causa incapacidade temporária ou definitiva, provoca uma anomalia congénita ou aquela que necessita de intervenção de um profissional de saúde para impedir os eventos mencionados anteriormente. Uma RAM inesperada é aquela que não se encontra descrita no RCM. Esta definição inclui as reações cuja natureza, intensidade, gravidade ou consequências não é consistente com o RCM (Infarmed, 2012).

Uma RAM já conhecida, descrita no FI e no RCM deve ser também notificada, pois estas notificações vão igualmente contribuir para estudos de prevalência.

A notificação espontânea é considerada cientificamente pouco robusta em relação a outros métodos de vigilância pós-comercialização (monitorização de prescrição-evento, estudos de coortes ou de caso-controlo e ensaios clínicos controlados aleatorizados). Contudo, a notificação espontânea de RAM é eficaz em termos de geração de um sinal de segurança, uma vez que cada notificação constitui uma fonte de informação do risco dos medicamentos comercializados. (Ribeiro-Vaz *et al.*, 2011). Para além de ter como objetivo geral a garantia da saúde pública, o impacto das NE de RAM leva a consequências diretas no medicamento em causa. Inicialmente, quando se justifica, há uma geração de sinal de segurança com informação aos profissionais de saúde e/ou titulares de AIM. Após avaliação detalhada há uma alteração no RCM e FI, uma restrição da sua utilização, suspensão temporária da AIM, podendo mesmo levar à revogação da AIM. Outras das características positivas associadas à NE é a simplicidade e o baixo custo associado à sua obtenção, uma vez que este tipo de ação é totalmente voluntário.

Uma das grandes limitações apontadas à efetividade da NE é a subnotificação de casos (estima-se que apenas 10% das reações são notificadas), que se traduz na limitação do processo de avaliação do risco dos medicamentos e consequente atraso na geração de sinais de segurança. A qualidade da informação (relatos inconclusivos e falsos positivos) e a inexistência de uniformidade são também desvantagens das NE. Um estudo francês demonstrou que um médico de medicina geral observa em média 2 RAM por dia e notifica menos de 0,02% por ano (Macedo, 2004). São apontadas como barreiras à notificação os seguintes os fatores (Neres, Barão e Ferreira, 2015):

- *Complacency* - crença de que as RAM graves já são bem conhecidas aquando da introdução do medicamento no mercado;
- *Insecurity* - crença de que é quase impossível responsabilizar um medicamento por uma RAM;
- *Diffidence* - crença de que a notificação só deverá ser feita se existir certeza na relação causal da RAM com o medicamento;
- *Indifference* - crença de que uma notificação isolada em nada pode contribuir para aumentar o conhecimento;
- *Ignorance* - crença de que apenas devem ser notificados os casos graves e não descritos;
- *Fear* - medo da responsabilização e consequências legais;
- *Lack of time*.

O número de NE tem crescido ao longo dos anos, fruto da sensibilização feita pelas entidades competentes para a importância destas para a saúde pública. No ano seguinte à criação do SNF, em 1993, registaram-se 79 notificações, sendo 62 de médicos (ainda que validadas por médicos podiam ter sido notificadas por farmacêuticos), 8 da indústria e 9 provenientes de ensaios clínicos. Atualmente, em Portugal, a notificação de RAM encontra-se próxima dos valores recomendados pela OMS, sendo eles de 200 notificações/milhão de habitantes. De notar o aumento do número de NE a partir do ano de 2000, altura em que o SNF sofreu o processo de descentralização.

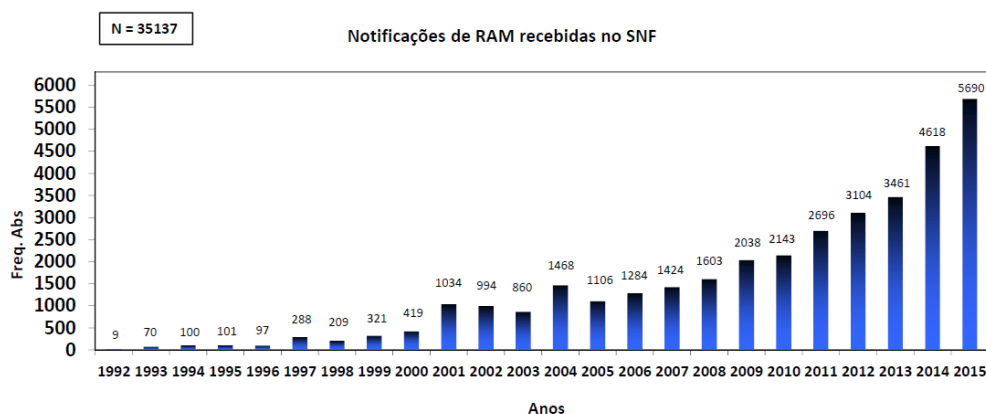


Gráfico 1 - Evolução das NE feitas ao SNF entre 1992 e 2015 (INFARMED, 2015)

3.5.1. Como reportar uma suspeita de RAM

As suspeitas de RAM devem ser notificadas por profissionais de saúde a uma das quatro unidades de farmacovigilância ou à Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) do INFARMED, através do envio de boletins de notificação por correio postal ou eletrónico, telefone ou através dos sítios da internet das URF. Em alternativa, os profissionais de saúde podem recorrer aos sítios da internet para inserir *online* os dados relativos às RAM, através do PORTAL RAM do INFARMED ou nos *sites* das UFR (Mendes, Alves e Marques, 2012). Existem também fichas de notificação específicas para doentes, cujo modelo pode ser consultado no *site* do INFARMED e posteriormente enviado para o contato da URF ou da DGRM. Para a notificação é necessário descrever a RAM, identificar o medicamento do qual há suspeita de RAM, identificar a pessoa em que ocorreu a RAM e dados do notificador.

As NE podem ser enviadas à UFC através do preenchimento do boletim *online* (Anexo II) no *site* <http://ufc.aibili.pt/>. Em alternativa, o boletim de NE pode ser enviado para o *e-mail* ufc@aibili.pt.

3.5.2. Processamento das NE

As notificações de reações adversas a medicamentos são tratadas no INFARMED/URF através de um sistema sequencial (Anexo III) de receção, validação, obtenção de informação adicional, averiguação de duplicações, codificação, registo em base de dados, análise técnico-científica com imputação de causalidade e deteção de problemas, com eventual geração de sinais de segurança (INFARMED, 2006).

Numa fase inicial, as NE são verificadas no que diz respeito aos critérios de inclusão primários (identificação de doente, medicamento suspeito, acontecimento adverso e notificador) e secundários (informação completa sobre nível de causalidade imputada, conhecimento prévio avaliado e gravidade documentada).

Por forma a haver uma harmonização dos termos utilizados, a codificação das RAM é feita de acordo com a terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). A codificação MedDRA é uma terminologia médica específica e padronizada, desenvolvida pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH), para facilitar a partilha de informação entre as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica sobre regulamentação de produtos médicos. É utilizada para registo, documentação e monitorização da segurança de produtos médicos nas fases de investigação e desenvolvimento e pós-comercialização dos

medicamentos. Os medicamentos são classificados de acordo com o Prontuário Terapêutico e que segue a Classificação Farmacoterapêutica Portuguesa.

O nível de imputação de causalidade entre a RAM e a exposição ao medicamento suspeito é classificado segundo os critérios da OMS, pelo método de introspeção global. A gravidade é também atribuída segundo os critérios da OMS. As RAM descritas nos RCM dos medicamentos são sempre classificadas de conhecidas (Mendes, Alves e Marques, 2012).

3.6. Geração de sinal de segurança

Um sinal de segurança é gerado pelo conhecimento de um efeito adverso (já conhecido ou não) que é potencialmente causado por um medicamento e que é alvo de futura investigação para apurar se o efeito é passível de ser relacionado com o medicamento. Estes sinais podem ter origem em diversas fontes, nas quais as NE e dados obtidos na literatura (como estudos de meta-análise). Os sinais são avaliados pelo conjunto de peritos da EMA, dos estados membros da EU e pelos titulares de AIM dos medicamentos em questão.

De realçar que a geração de um sinal de segurança não implica necessariamente que o efeito adverso notificado se relacione com o medicamento em causa. Este pode ser causado por outra doença ou até por outro medicamento que o doente tenha tomado. Daí a necessidade de investigação futura para a avaliação da relação efeito adverso-medicamento.

A avaliação dos sinais de segurança é parte integrante da atividade da farmacovigilância e é essencial para garantir que as autoridades reguladoras têm as informações mais atualizadas sobre os benefícios e riscos de um medicamento.

As recomendações do PRAC acerca de medicamentos com autorizações centralizadas ou apenas autorizadas em alguns estados membros seguem para aprovação no CHMP ou no CMDh, respetivamente. Estes organismos emitem os comunicados oficiais onde emitem as alterações (caso as haja) a fazer em termos regulatórios. Os dois comités ficam à espera da resposta dos titulares de AIM, que geralmente passa pela alteração do RCM e FI do medicamento em questão. Quando a decisão dos comités decide que a relação risco-benefício de um medicamento não é favorável em qualquer circunstância a AIM pode ser revogada, levando a que o medicamento em questão tenha de ser retirado do mercado. Quando a recomendação do PRAC é de pedido de informação adicional este pedido é comunicado diretamente com os titulares de AIM. (European Medicine Agency, [s.d.]

4. Atividade da UFC

Como referido anteriormente, é da competência dos peritos UFC a análise das NE recebidas dos profissionais e doentes da área geográfica que abrange a Administração Regional de Saúde do Centro (ARS-C). De todas as NE recebidas, existem algumas que são imediatamente excluídas por falta de validação (quer seja primária ou secundária). A estas notificações não validadas podem ser requeridos mais detalhes que possam contribuir para a futura validação da mesma. Após a sua validação é avaliado o seu conhecimento prévio (descrição ou não no RCM do medicamento), o nível de imputabilidade bem como a gravidade da reação adversa. Para uniformização dos dados apresentados, as RAM são apresentadas pela terminologia medDRA e os medicamentos suspeitos são classificados de acordo com o Prontuário Terapêutico. Os critérios para a determinação do nível de causalidade e gravidade são os adotados pela OMS.

4.1. Casos graves, não descritos, definitivos ou prováveis recebidos entre 2013 e 2015

Entre as NE enviadas à UFC no período compreendido entre janeiro de 2013 e dezembro de 2015, apenas vão ser alvo de estudo os casos que após avaliação foram avaliados como graves, isto é, reações que ameaçaram diretamente a vida do doente, provocando hospitalização e podendo mesmo ter causado sequelas permanentes, não descritas (não constam do RCM do medicamento) e classificadas de definitivas ou prováveis. Os dados que apresentarei foram retirados da base de dados da UFC com o consentimento do Professor Doutor Francisco Batel Marques.

No período correspondente a janeiro de 2012 e dezembro de 2015, dos casos reportados à UFC, 195 foram classificados como casos graves, não descritos, com imputabilidade definitiva ou provável.

A grande maioria dos casos (171), embora classificados como graves, teve uma evolução favorável havendo cura das reações negativas provocadas pelos medicamentos suspeitos. Há apenas a lamentar dois casos em que as vítimas acabaram por falecer, estando a RAM associada ao medicamento suspeito classificada de provável.

Na maioria dos casos reportados (146), os doentes não faziam medicação concomitante ao medicamento suspeito de RAM, pelo que nesses casos se podia excluir de imediato a possibilidade de reação adversa potenciada por interação medicamentosa.

Dos casos analisados, os médicos são o grupo notificador com mais expressão no total dos notificadores (além dos médicos distinguem-se enfermeiros, farmacêuticos e ainda os próprios utentes). Em relação à população alvo das reações adversas, não existe uma diferença significativa entre o sexo dos doentes, onde 52% dos casos (correspondente a 102 casos) ocorreram no sexo masculino e os restantes 48% ocorreram no sexo feminino (93 casos). A grande maioria dos casos ocorreram na população mais jovem (até aos 20 anos), havendo um pequeno número de casos em todas as faixas etárias (Anexo IV).

Estes dados contrariam em parte alguns dos fatores que aumentam a probabilidade de ocorrência de uma RAM, nomeadamente a polimedicação (os doentes polimedificados têm maior probabilidade de ocorrência de RAM e interações medicamentosas), a idade (ainda que os jovens tenham representado a maioria dos casos reportados, a população idosa tem pouca expressão nos casos reportados). Aponta-se também como fator de risco para a ocorrência de um maior número de casos de reações adversas a população do sexo feminino (enquanto que os dados apontam para uma maior prevalência no sexo masculino).

Em 2013 o número de casos notificados foi muito elevado em comparação com os restantes anos. Dos 195 casos notificados ao longo dos três anos, 130 estavam relacionados com a vacina contra o sarampo, papeira e a rubéola. Um surto de parotidite ocorrido na região centro entre 2012 e 2013 levou a que fossem realizadas muitas NE em relação a esta vacina, alegando a sua ineficácia. Estudos posteriores ao surto apontam como razões do surto a efetividade parcial da vacina, a perda de imunidade ao longo do tempo ou ainda a discordância entre os genótipos vacinal e circulante causador de doença (Cordeiro *et al.*, 2015). Este anormal número de casos provocado por um medicamento que faz parte do Plano Nacional de Vacinação (que abrange a grande maioria da população no nosso país) teve influência nos resultados apresentados e possivelmente será a explicação para as diferenças que se observaram entre os casos reportados e os fatores teóricos conhecidos que fomentam a ocorrência de RAM.

Os Grupos Terapêuticos que originaram mais notificações foram as “*Vacinas e Imunoglobulinas*”, “*Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores*” e ainda os medicamentos que atuam no “*Sistema Nervoso Central*”, representando 88% dos casos (Anexo IV). Em parte, estes dados aproximam-se com os grupos que geralmente apresentam mais casos de RAM. Apenas 2 dos medicamentos implicados pertencem à lista de medicamentos que requerem monitorização adicional.

Destes casos resultaram 697 RAM (cada caso pode ter uma ou mais RAM), a sua maioria classificada como definitiva (601 RAM) (Anexo IV). As RAM são designadas de acordo com a classificação medDRA, que é realizada com base numa hierarquia de termos que descrevem com maior ou menor especificidade a reação. O nível mais abrangente é chamado Primary System Organ Classes (SOC), que

agrupa as reações por etiologia (MedDRA, [s.d.]). Agrupando as RAM pela SOC, pode-se afirmar que as “Afeções gastrointestinais” (como náuseas e vômitos), “Perturbações gerais e alterações no local de administração” (são exemplos febre, dor no local da injeção) bem como “Lesões, intoxicações e complicações de intervenção” (a falha na vacinação foi a RAM com mais expressão nesta categoria) foram as áreas que os medicamentos afetaram negativamente, constituindo motivo para notificar a reação adversa.

5. Atividade do PRAC

Sendo o comité responsável pela área de farmacovigilância, cabe ao PRAC avaliar e priorizar os sinais de segurança que lhe são reportados através das diversas fontes. A cada sinal de segurança é descrito um ou mais medicamento(s) e o que pensa ser uma reação adversa causada por este(s). Após uma análise sobre os sinais, o PRAC decide se necessita de mais informação para fazer a sua recomendação final ou se dispõe de dados suficientes para emitir a recomendação.

Quando os dados que dispõe são insuficientes, o PRAC pode fazer um pedido ao detentor de AIM para que apresente mais dados (geralmente num prazo de 60 dias). Após a entrega dos dados, o caso será reanalisado e será emitida uma recomendação. Quando o PRAC recomenda que haja alterações do campo regulatório, como é o caso da alteração das informações que constam no RCM/FI do medicamento, estas recomendações são submetidas ao CHMP ou ao CMDh. Subsequentemente, é esperado que os detentores da AIM procedam de acordo com as recomendações do PRAC. (EMA, 2014). O PRAC pode ainda fornecer informação a ser distribuída aos doentes/profissionais de saúde a fim de esclarecer aspetos acerca da utilização do medicamento que possam originar RAM.

Tal como após cada reunião do PRAC são disponibilizadas as atas, são também disponibilizadas as recomendações do PRAC nos sinais analisados nessas mesmas reuniões. Os dados a seguir apresentados têm como fonte as atas e outros documentos disponibilizados no site da EMA relativos à atividade do PRAC.

5.1. Sinais de segurança reportados ao PRAC entre 2013 e 2015

Nas reuniões do PRAC feitas entre janeiro de 2013 e dezembro de 2015 foram detetados 150 novos sinais de segurança provenientes dos sistemas europeus de notificação

espontânea. 2013 foi o ano em que mais sinais foram analisados pelo PRAC, num total de 58 casos ao passo que no ano seguinte, em 2014, foram apenas apresentados 36 novos sinais.

Dos 150 sinais detetados, 11 referem-se a reações adversas por interação entre medicamentos. Estes casos devem ser avaliados por forma a verificar se esta interação tem uma relação causal em face ao efeito adverso reportado e daí seguem as recomendações como nos restantes sinais. Existem ainda vários medicamentos que ao longo dos três anos geraram vários sinais de segurança (com diferentes RAM associadas). Estes medicamentos foram contabilizados para o estudo dos dados tantas quantas as vezes que são implicados nos diversos sinais de segurança.

Os medicamentos pertencentes aos grupos de “*Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores*” (61 medicamentos), “*Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas*” (27) e ainda os medicamentos que atuam no “*Sistema Nervoso Central*” (26) são aqueles que mais vezes foram alvo de geração de sinais de segurança ao longo dos três anos (Anexo V). Estes três grupos terapêuticos, que representam 66% de todos os medicamentos implicados.

As RAM presentes nos sinais de segurança foram agrupadas de acordo com o SOC a que pertenciam. Constatou-se que, ao longo dos três anos, as RAM sinalizadas afetaram a grande maioria dos sistemas de órgãos, estando equilibradas em número de reações adversas notificadas. Ainda assim, existem classes mais afetadas, a destacar as “*Doenças do sangue e sistema linfático*” (16 RAM), “*Doenças do sistema imunitário*” (12 RAM) e ainda as “*Doenças do metabolismo e nutrição*” (11 RAM) (Anexo V).

De entre os sinais de segurança, 31 novos sinais têm como medicamento suspeito um medicamento que consta na *Lista de medicamentos sobre monitorização adicional*. A estes medicamentos é requerida uma especial atenção no que diz respeito a reação adversas já que estão sob monitorização mais apertada.

Ao avaliar os novos sinais de segurança, é função do PRAC emitir recomendações relativas ao mesmo. Muitos foram os casos em que o PRAC pediu ao titular de AIM do medicamento suspeito que enviasse informação mais detalhada para posterior emissão de recomendação. Considerando também os casos em que fora pedido mais informação e essa mesma informação já fora analisada, as recomendações do PRAC iam ao encontro de duas decisões: uma recomendava que o RCM e o FI do medicamento fossem alterados de modo a incluir como reação adversa/interação a RAM que levou à geração do sinal de segurança. Esta recomendação segue posteriormente para os comités correspondentes. Por outro lado, outra das grandes recomendações do PRAC é que avaliação da RAM se realizava no próximo PSUR.

Esta recomendação não implica qualquer mudança em termos regulatórios. Dos diversos casos analisados, 53 tiveram como recomendação final do PRAC a alteração do RCM/FI do medicamento. É espectável que os titulares de AIM façam as alterações o mais rapidamente possível para que a informação transmitida ao doente sobre o medicamento seja o mais completa possível.

6. Estudo comparativo entre as RAM reportadas à UFC e os sinais de segurança reportados ao PRAC

Comparando os Grupos Terapêuticos dos medicamentos que provocaram mais notificações por reações adversas vemos que dois dos três grupos com maior expressão são comuns: *Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores* e os medicamentos com ação no *Sistema nervoso Central*. É descrito na literatura que ambos os grupos contêm medicamentos com grande potencial de reações adversas pelo que é expectável a sua visibilidade nos casos da UFC e do PRAC. Uma grande diferença em relação aos dados da UFC e do PRAC são os medicamentos sujeitos a monitorização adicional que são reportados. Os casos da UFC contêm apenas 2 medicamentos presentes na lista ao invés da lista de sinais do PRAC, que possui 31 medicamentos assinalados com o triângulo preto invertido.

No que diz respeito às RAM provocadas pelos medicamentos reportados às duas entidades, as RAM dos casos da UFC encontram-se maioritariamente em três classes. Todos os outros SOC constituem uma minoria em relação a estas três classes. Por sua vez, a distribuição das RAM dos sinais do PRAC é feita de forma muito mais homogénea ao longo das classes. Neste aspeto, os grupos com mais RAM não coincidem nas duas entidades. O número de RAM é significativamente maior nos casos da UFC uma vez que a maioria dos casos tem mais do que uma RAM e os sinais de segurança do PRAC têm, na maioria dos casos, apenas uma RAM a reportar.

De entre todos os medicamentos envolvidos nas NE feitas à UFC e os sinais de segurança que chegaram ao PRAC, apenas 8 medicamentos são comuns às duas entidades. Mas feita a comparação das RAM que levaram a que estes medicamentos fossem sinalizados, nenhum deles apresenta RAM semelhantes na NE ou no sinal de segurança.

7. Conclusões

São inegáveis os benefícios e a melhoria na qualidade de vida que o medicamento trouxe à saúde pública. Mas, desde sempre, é reconhecido ao medicamento, um lado menos positivo. Surge, deste modo, a Farmacovigilância, área cuja atividade passa pela deteção de reações adversas ao medicamento e qualquer outro problema relacionado com o medicamento. O seu objetivo primordial é reforçar a segurança dos doentes que utilizam o medicamento, contribuindo para saúde pública.

Na Europa, em 1995, é criado um organismo responsável por acompanhar todo o ciclo de vida do medicamento, a Agência Europeia do Medicamento. Posteriormente, é criado um comité responsável pela Farmacovigilância, o PRAC, cujas missões são detetar, avaliar e emitir recomendações acerca das RAM bem como elaborar e avaliar os estudos relativos à segurança dos medicamentos em comercialização

A transposição das diretivas europeias levou à criação do Sistema Nacional de Farmacovigilância e, posteriormente, à implementação do organismo responsável pelo medicamento, o INFARMED I.P. A UFC, sediada no AIBILI, atua na área correspondente à ARS-C analisando as NE enviadas desta área geográfica e ainda promove a formação de profissionais de saúde e outros ligados ao medicamento em matéria de Farmacovigilância.

Atualmente, define-se RAM como todas “*respostas nocivas e não intencionais*” ao medicamento. A NE de RAM é a medida mais simples e barata de obtenção de dados de Farmacovigilância, dado o seu caráter voluntário. Atualmente, qualquer profissional de saúde e até o próprio doente são incentivados a notificar qualquer RAM, especialmente aquelas que se considerem graves e desconhecidas. É considerada eficaz em termos de geração de sinais de segurança, tendo como limitação a subnotificação.

Os números de NE reportadas em Portugal aproxima-se dos objetivos da OMS. As RAM podem ser notificadas através de boletins de notificação ou através dos portais *online* disponíveis no site do INFARMED e das URF. Estas notificação são validadas e avaliadas pelos peritos, podendo originar sinais de segurança. Estes sinais são avaliados por especialistas do PRAC para emitir recomendações. As recomendações podem passar pela alteração do RCM/FI e em casos em que há comprometimento da segurança, recomendar a retirada do mercado.

Foram avaliadas as RAM reportadas à UFC e os sinais de segurança reportados ao PRAC no período entre 2013 e 2015. Os *Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores* e os medicamentos com ação no *Sistema nervoso Central* são os grupos terapêuticos com mais

medicamentos notificados por RAM nos dois grupos de comparação. A distribuição das RAM dos sinais do PRAC é feita de forma muito mais homogênea ao longo das classes face aos casos da UFC. Neste aspeto, os grupos com mais RAM não coincidem nas duas entidades.

De todos os medicamentos com autorização de comercialização, existem alguns que necessitam de monitorização adicional, isto é, deve ser dada maior atenção à potencial iatrogenia causada pelos mesmos. Os sinais analisados pelo PRAC contém uma expressiva quantidade destes medicamentos, pelo que se pode concluir que estes medicamentos podem provocar efeitos adversos e que a sua segurança deve ser analisada. Por sua vez, o caso português tem apenas dois medicamentos que integram esta lista, o que pode representar uma subnotificação de casos potencialmente graves. Deste modo, é essencial reforçar o apelo para que os profissionais de saúde e outros possíveis notificadores tenham especial atenção a possíveis RAM causadas por medicamentos sinalizados com o triângulo preto invertido.

Comparando os medicamentos sinalizados nos casos portugueses e a nível do PRAC, foram poucos os medicamentos em comum. E destes, as RAM reportadas nunca foram coincidentes. A subnotificação das suspeitas de RAM podem levar a que muitos medicamentos não sejam sinalizados e, por isso, não haja paralelismo entre os medicamentos sinalizados nos casos portugueses e nos sinais de segurança avaliados pelo PRAC.

Compreende-se, deste modo, a importância na NE, como peça fundamental da Farmacovigilância. Todas as alterações de RCM/FI que decorreram das recomendações do PRAC nos sinais de segurança avaliados (que têm como base a NE) e que puderam permitir uma melhor informação aos utilizadores dos medicamentos (podendo mesmo evitar algumas RAM) também só foram possíveis graças à implementação deste sistema. É, por isso, essencial, amplificar e recomendar a NE para que todos possamos contribuir ativamente para a Farmacovigilância e para uma melhor saúde pública. Como especialista do medicamento e agente de saúde pública, o farmacêutico tem um papel preponderante nesta área. Deve estar atento, seja qual a área em que desenvolve a sua atividade, e quando o achar necessário, recorrer dos meios disponíveis para que possa contribuir para a melhoria da segurança do medicamento.

Referências bibliográficas

BORG, John Joseph *et al.* - European Union pharmacovigilance capabilities: potential for the new legislation. **Therapeutic advances in drug safety**. . ISSN 2042-0986. 6:4 (2015) 120–40. doi: 10.1177/2042098615591802.

CORDEIRO, Eugénio *et al.* - Mumps Outbreak among Highly Vaccinated Teenagers and Children in the Central Region of Portugal, 2012-2013. **Acta Médica Portuguesa**. . ISSN 1646-0758. 28:4 (2015) 435–441.

Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro - Estatuto do medicamento. (91-

EMA - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee Rules of Procedure. 2004:726 (2013) 1–14.

EMA - **Minutes of the 8-11 July 2013 meeting** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/09/WC500150071.pdf>.

EMA - **Minutes of the PRAC meeting 2-5 September 2013** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/10/WC500152672.pdf>.

EMA - **PRAC minutes of the meeting on 7-10 October 2013** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/11/WC500154424.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 4-7 November 2013** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting – 7-10 January 2013** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/02/WC500139251.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 4-7 February 2013** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/03/

WC500140486.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 4-7 March 2013** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/04/WC500142504.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 8-11 April 2013** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500143964.pdf>.

EMA - **Minutes of the 13-16 May 2013 meeting** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf>.

EMA - **Minutes PRAC 10-13 June 2013** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016]. Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/07/WC500146567.pdf>.

EMA - **PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2014** [Em linha] [Consult. 10 ago. 2016]. Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/04/WC500165809.pdf>.

EMA - **PRAC minutes of the meeting on 2-5 December 2013** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016]. Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/01/WC500159614.pdf>.

EMA - **Minutes of the PRAC meeting 6-9 October 2014** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016]. Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/11/WC500177868.pdf>.

EMA - **Minutes of the PRAC meeting 8-11 September 2014** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016]. Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/10/WC500175797.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 7-10 July 2014**

EMA - **Minutes of the meeting on 10-13 June 2014** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/07/WC500169997.pdf>.

EMA - **Minutes of the 6-9 January 2014 meeting** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/02/WC500161892.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 3-6 November 2014** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/12/WC500179045.pdf>.

EMA - Minutes of the PRAC meeting 5-8 May 2014. (2014).

EMA - **Minutes of the meeting on 3-6 February 2014** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/03/WC500163384.pdf>.

EMA - **Minutes of the PRAC meeting 7-10 April 2014** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/05/WC500167389.pdf>.

EMA - Minutes of the meeting 3-6 March 2014. (2014).

EMA - **Minutes of the meeting on 1-4 December 2014**

EMA - **meeting 30 November - 3 December 2015** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/02/WC500200971.pdf>.

EMA - **Minutes of the PRAC meeting 3-6 November 2015** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/01/WC500199609.pdf>.

EMA - **Minutes of the PRAC meeting 5-8 October 2015;**

EMA - **Minutes of the PRAC meeting 7-10 September 2015;** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].

Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/10/

WC500196245.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 6-9 July 2015** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/09/
WC500194105.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 08-11 June 2015** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/07/
WC500190189.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 04 - 07 May 2015** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/06/
WC500188655.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 6-9 January 2015** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/02/
WC500183280.pdf>.

EMA - **Minutes of the meeting on 09-12 March 2015** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/04/
WC500185968.pdf>.

EMA - **Minutes of the PRAC meeting 9-12 February 2015** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/03/
WC500184892.pdf>.

EMA - **Minutes PRAC 7-10 April 2015** [Em linha] [Consult. 11 ago. 2016]. Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/05/
WC500187016.pdf>.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY - **Signal management** [Em linha] [Consult. 5 jun. 2016].
Disponível em
WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/genera
l_content_000587.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1b>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - List of medicinal products under additional monitoring.
EMA/245297/2013 Rev. 26. 44:October 2013 (2015).

European Medicines Agency - About Us - History of EMA - [Em linha] [Consult. 23 abr. 2016]. Disponível em

WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000628.jsp&mid=WC0b01ac058087addd>.

European Medicines Agency - Committees - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - [Em linha] [Consult. 11 abr. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18>.

Glossary of terms used in Pharmacovigilance - 2015).

HERDEIRO, Maria Teresa *et al.* - O sistema Português de farmacovigilância. **Acta Medica Portuguesa**. . ISSN 16460758. 25:4 (2012) 241–249.

HERDEIRO, Maria Teresa *et al.* - Acta Médica Portuguesa. **O Sistema Português de Farmacovigilância**. . ISSN 1646-0758. 25:4 (2012) 241–249. doi: 10.20344/amp.67.

INFARMED - **Medicamentos sujeitos a monitorização adicional** [Em linha] [Consult. 25 jun. 2016]. Disponível em

WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_US_O_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/MED_SUJEITOS_MONIT_ADICIONAL>.

INFARMED - O que acontece às notificações de RAM quando chegam ao INFARMED? **Boletim de Farmacovigilância**. Lisboa. [Em linha]2006). [Consult. 1 jul. 2016]. Disponível em

WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/farmac_4tr_1 port.pdf>.

INFARMED - Saiba mais sobre. **I.P. (Infarmed)**. 2012).

INFARMED - Boletim de Farmacovigilância. Lisboa. 17:2013).

JOHNSON, Christian L.; HUTCHINSON, James A. - Pharmacovigilance in Europe: **Transplantation**. . ISSN 0041-1337. 99:8 (2015) 1542–1543. doi: 10.1097/TP.0000000000000862.

KIM, James H.; SCIALLI, Anthony R. - Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. **Toxicological Sciences**. . ISSN 10966080. 122:1 (2011) 1–6. doi: 10.1093/toxsci/kfr088.

LISA, Roberto De; AGENCY, European Medicines - New Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC The Mandate shall cover **Assessment**. June (2011).

List of signals discussed at PRAC since September 2012 - 2016).

MACEDO, Ana Filipa Pereira Amaral - **Desenvolvimento e Validação de um**

instrumento de avaliação da imputabilidade de medicamentos a reações adversas. [S.l.] : Universidade de Coimbra, 2004

MEDDRA - **MedDRA Hierarchy | MedDRA** [Em linha] [Consult. 13 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>.

MENDES, Diogo; ALVES, Carlos; MARQUES, Francisco Batel - Iatrogenia grave desconhecida, notificações e notificadores: resultados da actividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. . ISSN 2182-5173. 28:1 (2012) 34–40.

NERES, Ana Tereza; BARÃO, Paula; FERREIRA, S. - Farmacovigilância e Notificação Espontânea. **Unidade de Farmacovigilância do Sul**. 2015).

NEUBERT, A.; RASCHER, W. - The new EU Pharmacovigilance legislation. **European Patients' Forum Guidance on Pharmacovigilance**. 161:4 (2013) 308–315.

DIRECTIVA 2010/84/UE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO. **Jornal Oficial da União Europeia** [Em linha] (10- [Consult. 27 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf>.

Decreto-Lei n.º 10/93 de 15 de Janeiro. (93- 4.

Lei n.º 51/2014, de 25 de Agosto (versão actualizada). [Em linha] (14- Disponível em WWW:<URL:http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_print_articulado.php?tabela=leis&artigo_id=&nid=2210&nversao=&tabela=leis>.

Post approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2D - **ICH Harmonized tripartite guideline**. 2003).

RIBEIRO-VAZ, Inês *et al.* - Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. **Revista de Saude Publica**. . ISSN 00348910. 45:1 (2011) 129–135. doi: 10.1590/S0034-89102011000100011.

SCHATZ, Stephanie N.; WEBER, Robert J. - Adverse Drug Reactions. **PSAP - CNS/Pharmacy Practice**. 2015).

SILVA, J.Cabrita Da; SOARES, MA; MARTINS, S. - Reações Adversas a Medicamentos-Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG). **INFARMED**. Lisboa. 2012) 6–9.

UNIDADE DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CENTRO - **Ficha notificação RAM** [Em linha]. [S.l.] : AIBILI, [s.d.] [Consult. 29 mai. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://ufc.aibili.pt/>.

UNIDADE DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CENTRO - **FARMACOVIGILÂNCIA : Atualizações de segurança de medicamentos** [Em linha]. UFC ed. Coimbra : UFC, 2014

Disponível em
WWW:<URL:http://www.aibili.pt/ficheiros/Boletim_de_farmacovigilancia.pdf>. ISBN a
aguardar atribuição.

UNIDADE DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CENTRO - UNIDADE DE
FARMACOVIGILÂNCIA DO CENTRO FARMACOVIGILÂNCIA : Atualizações de
segurança de medicamentos Encontro Regional de Farmacovigilância. 2:2015) 1–10.

VAZ, Inês - **Sistema Nacional de Farmacovigilância Notificação Espontânea de
RAM** [Em linha]. Porto : [s.n.], atual. 2015. [Consult. 15 mai. 2016]. Disponível em
WWW:<URL:http://ofporto.org/upload/documentos/903428-Farmacovigilancia__05-05-
2012_PDF.pdf>.

WHO/UMC - **Viewpoint, Watching for Safer Medicines**. 1. ed. Uppsala : WHO
Collaborating Centre, 2002. ISBN 91-631-2099-2.

WHO | Pharmacovigilance - [s.d.]).

WHO | Pharmacovigilance - **WHO**. 2015).

ANEXOS

Anexo I – Exemplo de conteúdo disponível no boletim Farmacovigilância: atualizações de segurança de medicamentos (Unidade de Farmacovigilância do Centro, 2015)

FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos, Volume 2, Número 1

Notas de Segurança

Medicamentos contendo valproato: risco teratogénico

As crianças expostas, *in utero*, ao valproato apresentam um risco elevado de perturbações de desenvolvimento graves (até 30-40% dos casos), tais como atrasos na fala e/ou locomoção, menor capacidade intelectual, pobre competência linguística e problemas de memória, e/ou malformações congénitas (em, aproximadamente, 10% dos casos).

Risco teratogénico

O valproato está associado a um risco teratogénico dependente da dose, quer em monoterapia quer em combinação com outros medicamentos. Os dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepiléptica que inclui valproato está associada a um aumento deste risco, comparativamente à monoterapia com valproato.

Os dados disponíveis indicam que as crianças expostas, *in utero*, ao valproato, têm um risco acrescido de perturbações do espectro do autismo (aproximadamente três vezes superior) e autismo infantil (aproximadamente cinco vezes superior) comparativamente à população em geral. Existem dados que sugerem que as crianças expostas, *in utero*, ao valproato, podem ser mais propensas a desenvolver sintomas de perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA).¹⁻³

Tratamento durante a gravidez

Deve ser considerado um tratamento alternativo em mulheres tratadas com o valproato que engravidem ou planeiem engravidar.

- Deverá ser usada a menor dose eficaz e a dose diária deve ser dividida em frações menores a serem tomadas ao longo do dia – o uso de uma formulação de libertação prolongada pode ser preferível a outras formas de tratamento;
- Deve ser iniciada vigilância pré-natal especializada, a fim de acompanhar o desenvolvimento fetal, incluindo a possível ocorrência de anomalias no tubo neural e outras malformações;
- A administração de suplementos de ácido fólico antes da gravidez pode diminuir o risco de anomalias no tubo neural, comuns a todas as gestações. No entanto, não existe evidência científica que demonstre que a utilização do ácido fólico previna o desenvolvimento de anomalias congénitas ou malformações decorrentes da exposição ao valproato.

Informação adicional
Uma revisão⁴ da Cochrane, publicada em Novembro de 2014, avaliou 22 estudos coorte prospectivos e 6 estudos de registo. Os resultados desta revisão sustentam as conclusões da revisão Europeia, ou seja, as crianças expostas, *in utero*, ao valproato, têm um risco acrescido de desenvolvimento neuronal menor, tanto na infância como em idade escolar, comparativamente à população em geral.

Referências:

1. Christensen J et al. JAMA. 2013; 309(16):1696-703.
2. Cohen MJ et al. Epilepsy Behav. 2013;29(2):308-15.
3. Cohen MJ et al. Epilepsy Behav. 2011; 22(2):240-245.
4. Bromley R et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014, Issue 10.

Recomendações para o profissional de saúde:

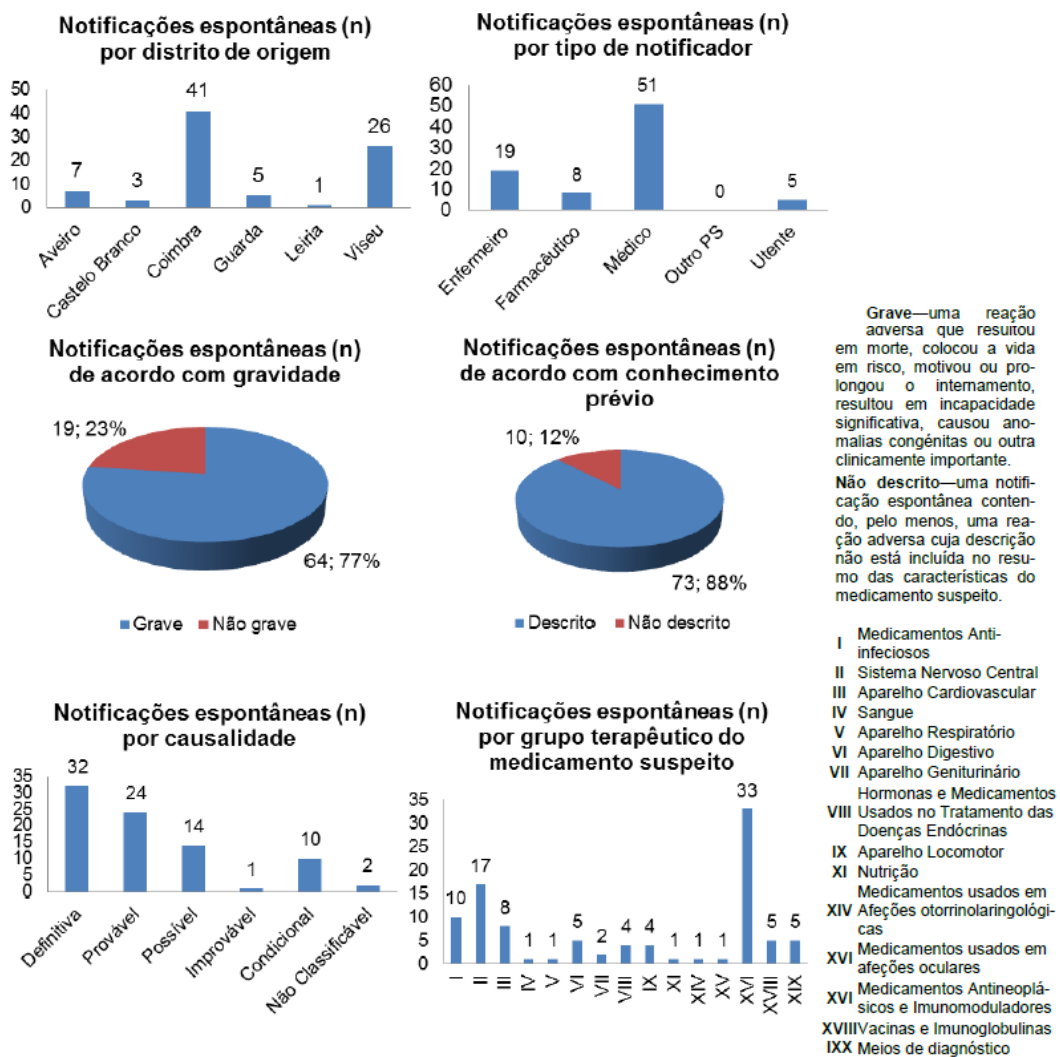
- ♦ O valproato não deve ser prescrito a crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil ou mulheres grávidas, exceto se os outros tratamentos não forem ineficazes ou tolerados;
- ♦ A relação benefício-risco do tratamento deve ser cuidadosamente avaliada quando o valproato for prescrito pela primeira vez; em revisões regulares do tratamento; quando uma criança do sexo feminino atinge a puberdade; e quando uma mulher engravida ou planeia engravidar;
- ♦ Deve assegurar que todos os doentes do sexo feminino estão informados acerca dos riscos associados ao uso de valproato durante a gravidez; a necessidade de usar contraceptivos eficazes, de revisão periódica do tratamento e de consultar um médico em caso de gravidez ou intenção de engravidar.

Adaptado de Drug Safety Update volume 8 issue 6 January 2015: 1

Página 3

Resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) recebeu um total de 83 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de janeiro e 31 de março de 2015. A Figura seguinte apresenta a distribuição das notificações espontâneas de acordo com o local de origem, o tipo de notificador, a gravidade, o conhecimento prévio, a imputação de causalidade atribuída à relação entre a ocorrência da reação adversa e a exposição ao medicamento suspeito e o grupo terapêutico do medicamento suspeito.



Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail ufc@aibili.pt para colocarem questões relacionadas com a segurança de medicamentos. As questões serão respondidas por e-mail e/ou através de publicação nas próximas edições deste boletim.

Como notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos à UFC?

Portal RAM (online)

<https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)

<http://www.ufc.aibili.pt/>

Boletins de notificação para imprimir

<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/>

[MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM)

Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: ufc@aibili.pt

http://www.aibili.pt/ufc_about.php



Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

AIBILI

Azinhaga de Santa Comba - Celas

3000-548 Coimbra

Portugal

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: ufc@aibili.pt

Ficha técnica

Título: FARMACOVIGILÂNCIA - Atualizações de segurança de medicamentos

Editor: Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

Conselho Científico da UFC: Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Isabel Jesus Oliveira, José Cunha-Vaz, Luiz Miguel Santiago, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Patrícia Dinis Dias, Tice Macedo.

Coordenação: Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro.

Produção/Edição: Diogo Mendes, Carlos Alves, Ana Penedones.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056.

Anexo II – Boletim *online* de notificação espontânea de RAM no portal da UFC (Unidade de Farmacovigilância do Centro, [s.d.]

UFC // Pharmacovigilance Unit of the Centre Region

Nº da ordem Médico Enfermeiro Farmacêutico Médico Dentista Outro

Assinale toda a medicação concomitante dos últimos 3 meses incluindo auto-medicação.
Assinale todas as interações medicamentosas suspeitas.
Nunca deixe de notificar por falta ou incerteza de alguns detalhes.

Medicamento Comercializado
 Ensaio Clínico

Nº de Protocolo E. Clínico

UFC - Pharmacovigilance Unit of the Centre Region

Francisco Batel Marques
or Carlos Fontes Ribeiro
Phone: +351 239480138
Fax: +351 239480117
E-mail: ufc@abili.pt

Doente

Nome (iniciais)

Sexo Masculino Feminino

Data Nasc.

Peso (kg) Altura (cm)

Local de Observação

Hospital Centro de Saúde Outro

Identificação

Nome

Especialidade

Local de trabalho

Email

Melhor meio de contacto

Telefone

Morada

Outro

Data 30-06-2016

Reacção Adversa

Descrição	Data de início	Duração
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> Dias ▼

Gravidade

Morte

Pós em perigo a vida

Motivou ou prolongou hospitalização

Motivou incapacidade

Anomalias congénitas

Outra

Não grave

Evolução

Cura

Cura com sequelas

Persiste sem recuperação

Em recuperação

Morte possivelmente relacionada com a R.A.

Morte sem relação com R.A.

Desconhecida

Medicamento suspeito

Nome de marca	Data de início	Data de suspensão	Via de administração	Dose diária	Indicação terapêutica	1ª Utilização?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Lote Em caso de suspensão do medicamento a reacção adversa Melhorou Manteve-se

Tomou outros medicamentos nos ultimos 3 meses? Sim Não

Informação adicional

Reacções anteriores ao mesmo medicamento Sim Não Desconhece-se

Reintrodução do mesmo medicamento Sim Não Desconhece-se

Reacção idêntica quando da reintrodução Sim Não Desconhece-se

Reacções anteriores a outros medicamentos* Sim Não Desconhece-se * Especificar nos comentários

Tratamento da reacção

Suspensão do medicamento

Redução da posologia

Tratamento específico da reacção

Suspeita de interacção

Suspeita de interacção? Sim Não

Em caso afirmativo, qual?

Parecer clínico quanto à relação causal

Definitiva (certa) Possível Provável Improvável

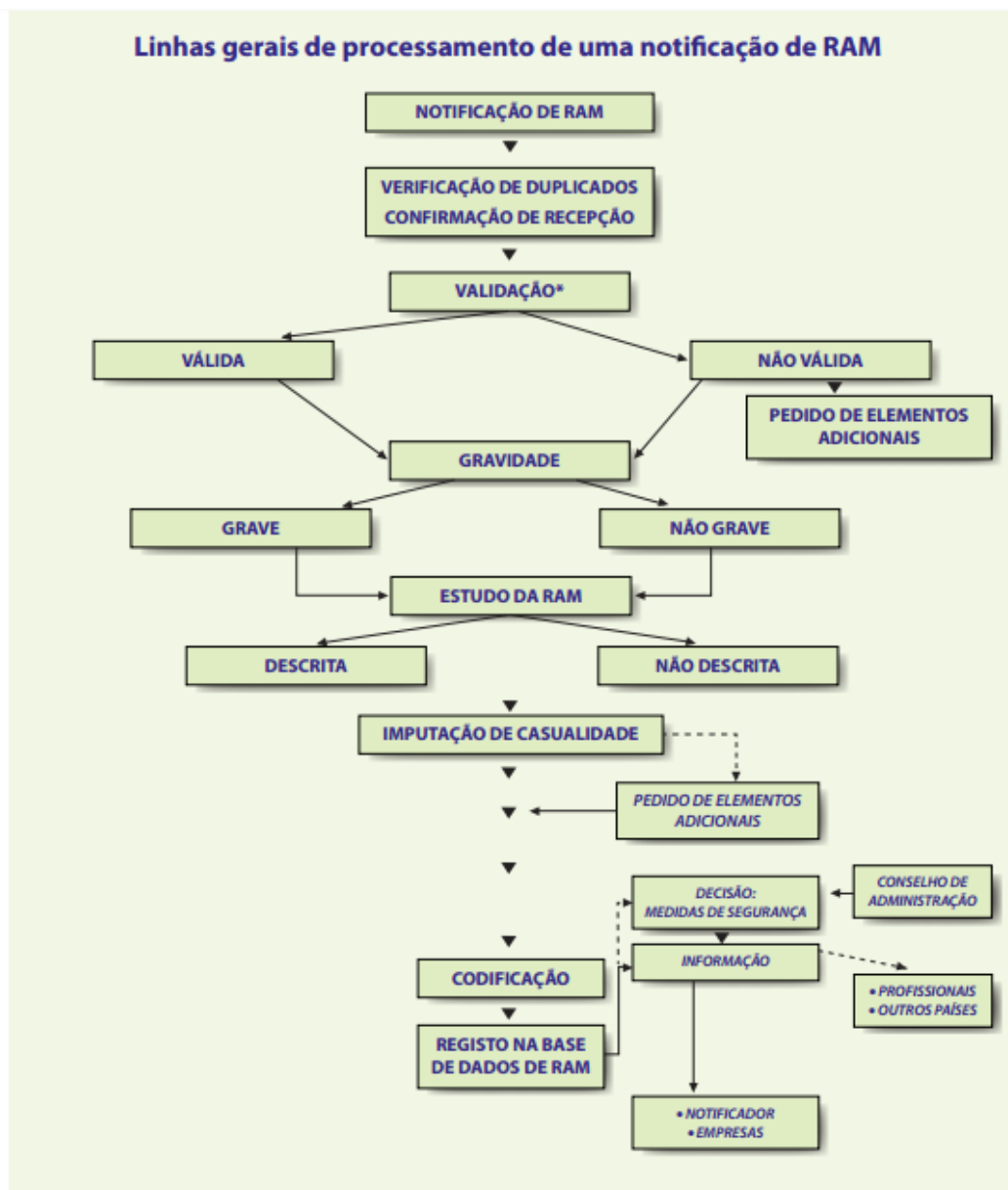
Comentários

Dados relevantes de:

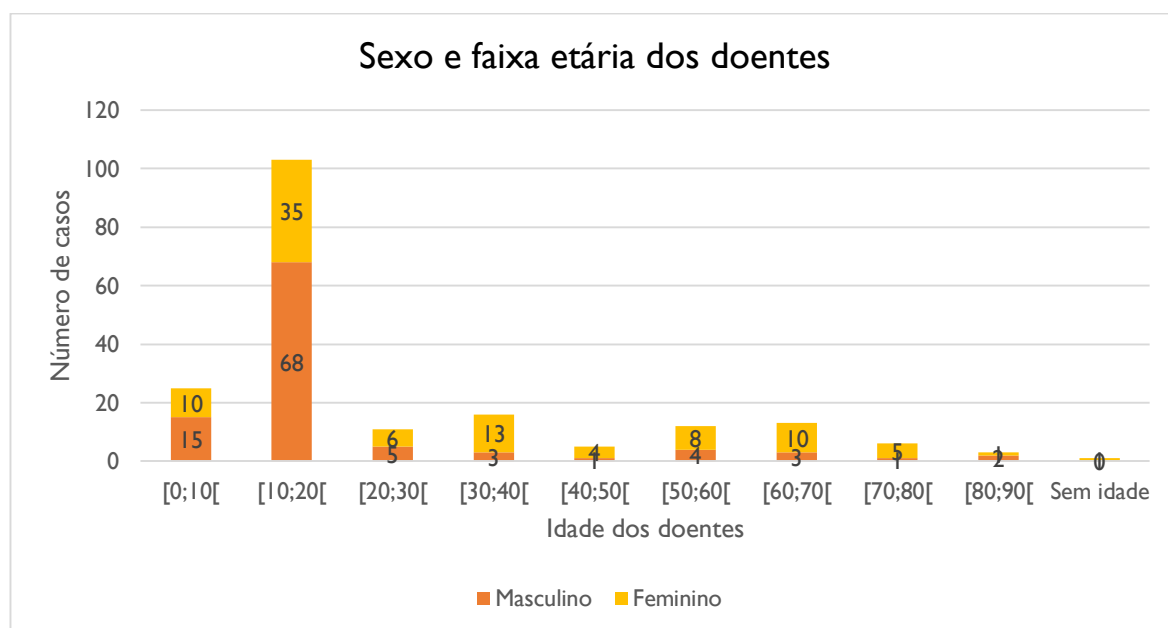
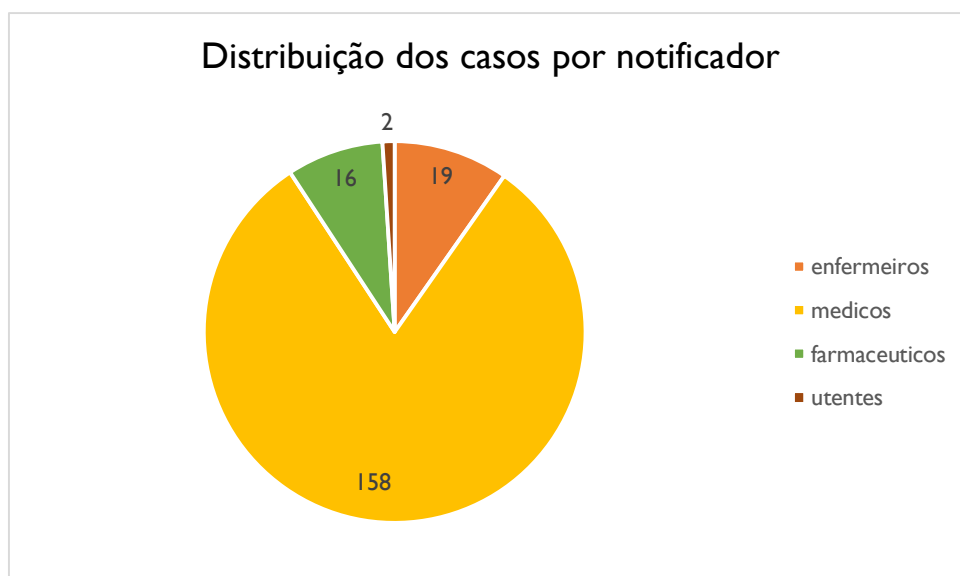
anamnese, exames auxiliares de diagnóstico, alergias, gravidez ou outras e evolução da reacção adversa.

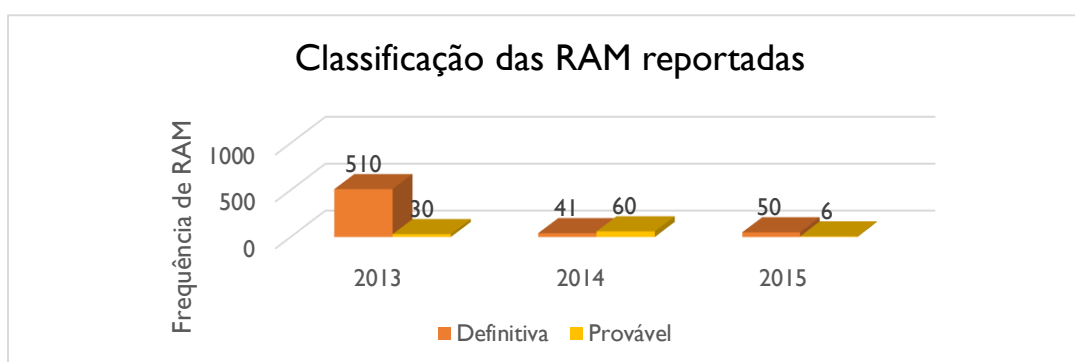
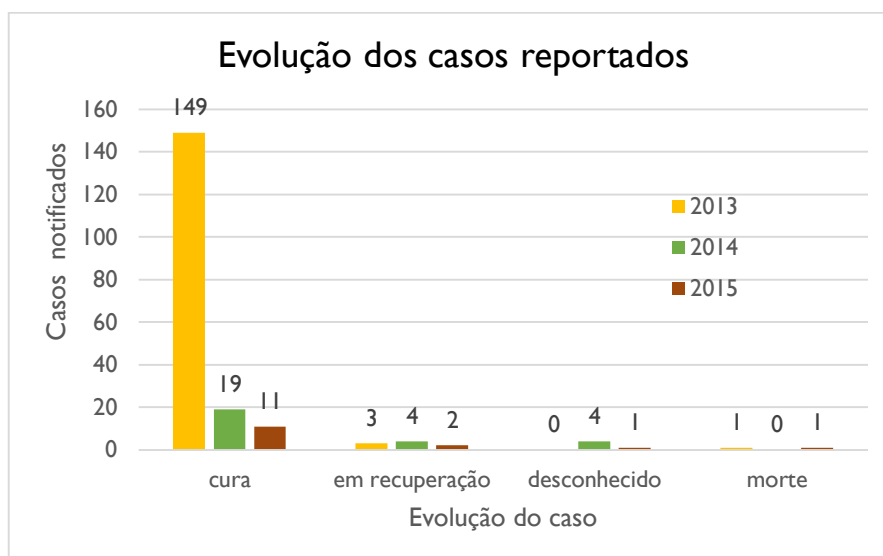
Enviar »

Anexo III - Linhas gerais de processamento de uma RAM (INFARMED, 2006)



Anexo IV – Análise dos casos de NE descritos como graves, desconhecidos, definitivos ou prováveis reportados à UFC entre 2013 e 2015 (Fonte: base de dados UFC)

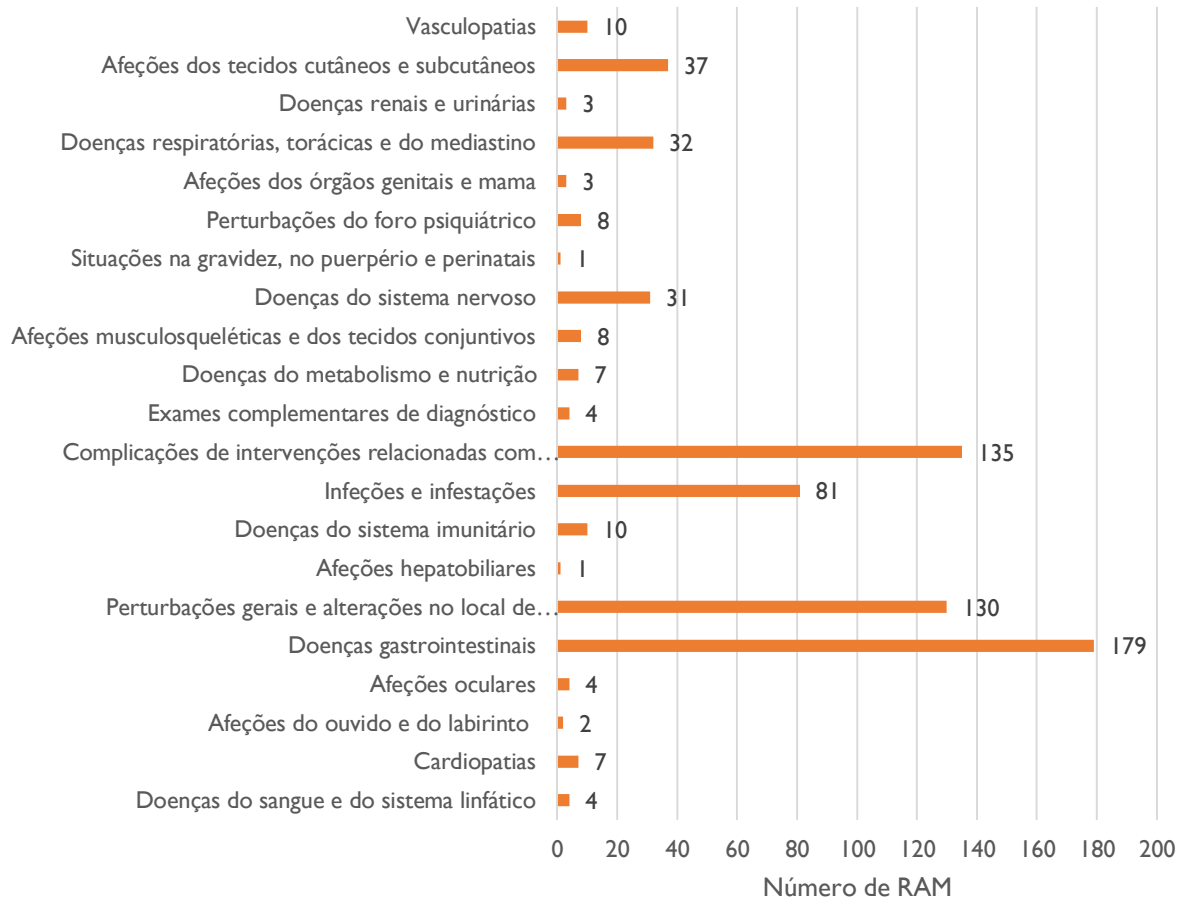




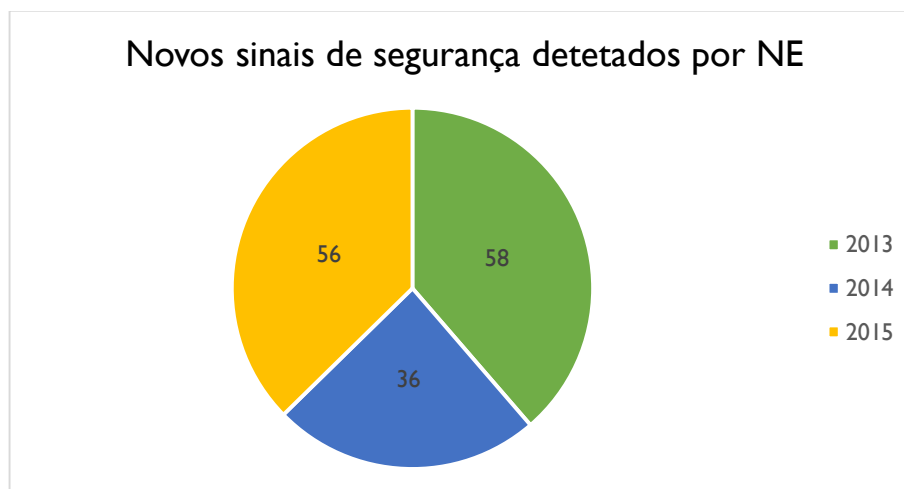
Número de casos notificados por Grupo Terapêutico dos medicamentos suspeitos

Grupo Terapêutico	Número de casos		
	2013	2014	2015
Medicamentos anti-infecciosos	1	0	1
Sistema Nervoso Central	4	2	1
Aparelho cardiovascular	2	1	2
Sangue	0	2	0
Aparelho respiratório	0	0	1
Aparelho digestivo	1	0	1
Aparelho geniturinário	0	1	0
Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas	0	3	1
Aparelho locomotor	1	0	1
Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores	11	8	2
Vacinas e imunoglobulinas	131	7	5
Meios de diagnóstico	2	3	0
Enzimas	0	0	1
Total	153	27	16

Distribuição das RAM verificadas nos casos notificados de acordo com o SOC



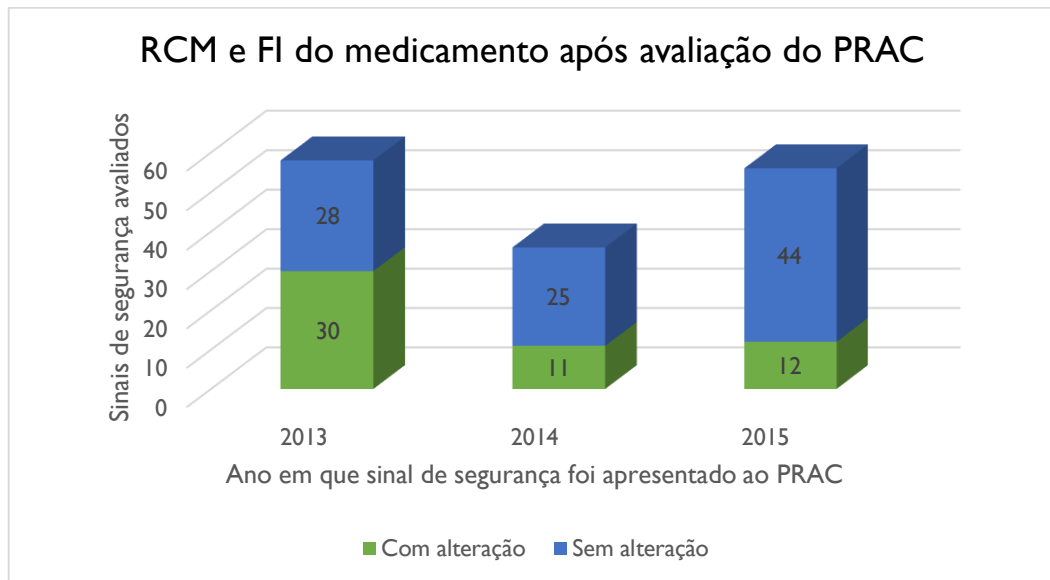
Anexo V – Análise dos sinais de segurança detetados pelos sistemas europeus de notificação espontânea



Grupos Terapêuticos dos medicamentos implicados na geração de sinais de segurança

Grupo Terapêutico	Ano da geração do sinal		
	2013	2014	2015
Medicamentos anti-infecciosos	8	3	6
Sistema Nervoso Central	13	6	7
Aparelho cardiovascular	3	1	3
Sangue	5	1	2
Aparelho respiratório	2	1	0
Aparelho digestivo	2	0	0
Aparelho geniturinário	2	0	3
Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas	6	6	15
Aparelho locomotor	3	2	4
Medicamentos usados em afeções otorrinolaringológicas	0	1	0
Medicamentos usados em afeções oculares	1	1	0
Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores	19	17	25
Medicamentos usados no tratamento de intoxicações	0	0	1
Vacinas e imunoglobulinas	2	0	1
Material de penso, hemostáticos locais, gases medicinais e outros produtos	0	0	1
Total	66	39	68

Fonte: (EMA, 2013, 2013, 2014, 2014, 2014, 2014, 2014, 2014, 2014, 2014, 2014, 2014, 2013, 2014, 2015, 2015, 2015, 2015, 2015, 2015, 2015, 2015, 2015, 2015, 2013, 2015, 2015, 2015, 2013, 2013, 2013, 2013, 2013)



Fonte: (List of signals discussed at PRAC since September 2012, 2016)

