

O Sistema Português de Farmacovigilância



The Portuguese Pharmacovigilance System

Maria Teresa HERDEIRO, Mónica FERREIRA, Inês RIBEIRO-VAZ, Jorge JUNQUEIRA POLÓNIA, Altamiro COSTA-PEREIRA

Acta Med Port 2012 Jul-Aug;25(4):241-249

RESUMO

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992, completando durante o ano corrente 20 anos de existência. Tendo sido estabelecido de forma centralizada, depressa se tomou consciência que a sua descentralização geográfica traria vantagens ao nível da proximidade do Sistema aos profissionais de saúde, bem como do envolvimento das Universidades no mesmo. O SNF conta, atualmente, com quatro unidades regionais de farmacovigilância, que cobrem todo o território continental, e que se tornaram centros com vocação científica, levando a cabo alguns estudos farmacoepidemiológicos na área da segurança do medicamento. Além disso, são o garante da correta recolha, processamento e avaliação das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos (RAM), bem como da permanente divulgação do Sistema junto dos profissionais de saúde e promoção da notificação espontânea. Ao longo destes 20 anos, o SNF foi-se adaptando às exigências comunitárias na área da Farmacovigilância, sendo atualmente um sistema maduro e bem implementado, tendo como objetivos basilares a avaliação do perfil de segurança dos medicamentos comercializados e o desencadeamento de ações para reduzir os riscos da utilização desses medicamentos. A partir do 2º semestre de 2012, decorrerá uma nova adaptação, com a implementação da recente legislação europeia de farmacovigilância, publicada em dezembro de 2010. De entre outras alterações, destaca-se a possibilidade de os consumidores notificarem as suas suspeitas de RAM diretamente ao SNF (exclusiva, até agora, dos profissionais de saúde). Este trabalho pretende constituir uma reflexão sobre a evolução do Sistema Nacional de Farmacovigilância e a sua crescente importância na proteção da Saúde Pública.

ABSTRACT

In Portugal, the National Pharmacovigilance System (NPS) was created in 1992, completing during this year 20 years of existence. Having been established in a centralized manner, it soon became aware that its geographic decentralization would bring advantages in terms of proximity of the System to health professionals as well as the involvement of the universities. The NPS currently has four regional pharmacovigilance centres, which cover the entire mainland, which became centers of scientific vocation, carrying out pharmacoepidemiological studies in the area of drug safety. Also, they are the guarantee of proper collection, processing and evaluation of spontaneous reports of adverse drug reactions (ADRs), as well as the continuing disclosure of the System among health professionals and promotion of spontaneous reporting. Over these 20 years, the NPS has been adapting to the EU requirements in the area of pharmacovigilance, and is currently a mature and well implemented system, with the objectives of the evaluation of the safety profile of marketed drugs and triggering of actions to reduce the risk of these drugs. From the second half of 2012, new adaptation will be run with the implementation of recent European legislation on Pharmacovigilance, published in December 2010. Among other changes, there is the possibility for consumers to report their suspicious of ADR directly to the NPS (exclusive, so far, to health professionals). This work aims to be a reflection about the evolution of the National Pharmacovigilance System and its growing importance in the protection of public health.

INTRODUÇÃO

“No drug which is pharmacologically effective is entirely without hazard” (Committee on Safety of Drugs, U.K., 1969/1970).

Evolução do conceito de Farmacovigilância

Farmacovigilância denomina a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas a medicamentos (RAM) e outros problemas relacionados com os medicamentos.¹ A farmacovigilância surge da necessidade de promover e di-

vulgar a informação relativa às RAM e baseia-se no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos. De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹ uma reação adversa a medicamentos é uma resposta prejudicial e indesejada a um medicamento, que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento, e em que existe um nexo de causalidade entre a ocorrência adversa e o medicamento. Esta definição exclui falhas terapêuticas, envenenamentos acidentais ou intencionais (ex: *overdose*) e drogas de abu-

M.T.H., I.R.-V., A.C.-P.: Unidade de Farmacovigilância do Norte. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto. & Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde. Porto. Portugal

J.P.: Unidade de Farmacovigilância do Norte. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto. Portugal.

M.F.: Centro de Biologia Celular. Aveiro. Portugal.

Recebido: 22 de Junho de 2012 - Aceite: 20 de Julho de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

so. A definição de RAM foi, entretanto, alterada pela Diretiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro² pelo que a partir de Julho de 2012 se definirá como 'uma reação nociva e não intencional a um medicamento'.

Na atualidade, é globalmente aceite que as RAM constituem um problema de saúde pública relevante, sendo uma importante causa de mortalidade e de internamento hospitalar, subjacente ao aumento do recurso aos serviços de saúde nos países desenvolvidos.³⁻⁴

Impacto na saúde pública

O impacto clínico das RAM está subjacente a elevados índices de mortalidade e morbidade associado ao consumo de medicamentos. A título exemplificativo, refira-se que Lazarou, *et al.* (1998)⁵ desenvolveram um estudo nos Estados Unidos da América no qual se estimou que as RAM estão entre a 4^a-6^a causa de morte, sendo que, anualmente, cerca de 2 milhões de pessoas sofrem RAM graves em consequência da utilização de medicamentos.⁵⁻⁶ No Reino Unido, um estudo desenvolvido por Pirmohamed, *et al.* (2004)⁴ demonstrou que 1 em cada 16 admissões hospi-

tares é causada por RAM. Num estudo de Wester, *et al.* (2007)⁷ estimou-se que, na Suécia, entre 1995 e 2004, 3% das suspeitas de RAM notificadas eram fatais. Além disso, sugere-se que sejam responsáveis por cerca de 3% das hospitalizações e possam ocorrer em 6-20% dos pacientes internados nos hospitais,⁸ acrescentando o facto de as RAM estarem relacionadas com o aumento do período de hospitalização, aumentando assim os custos associados aos cuidados de saúde.⁹

Monitorização de RAM

A informação existente acerca da segurança do medicamento, quando este é aprovado para comercialização, é muito limitada,¹⁰⁻¹¹ apesar de ter sido anteriormente submetido a uma série de estudos, com vista ao conhecimento do seu perfil de segurança e eficácia. Efetivamente, a identificação de reações adversas (RA) associadas ao medicamento, no decorrer da fase experimental, está limitada, uma vez que a população exposta apresenta características peculiares, dado tratar-se de uma população selecionada, contrastante com a população que é exposta ao medicamento, num contexto real, após a sua comercialização.

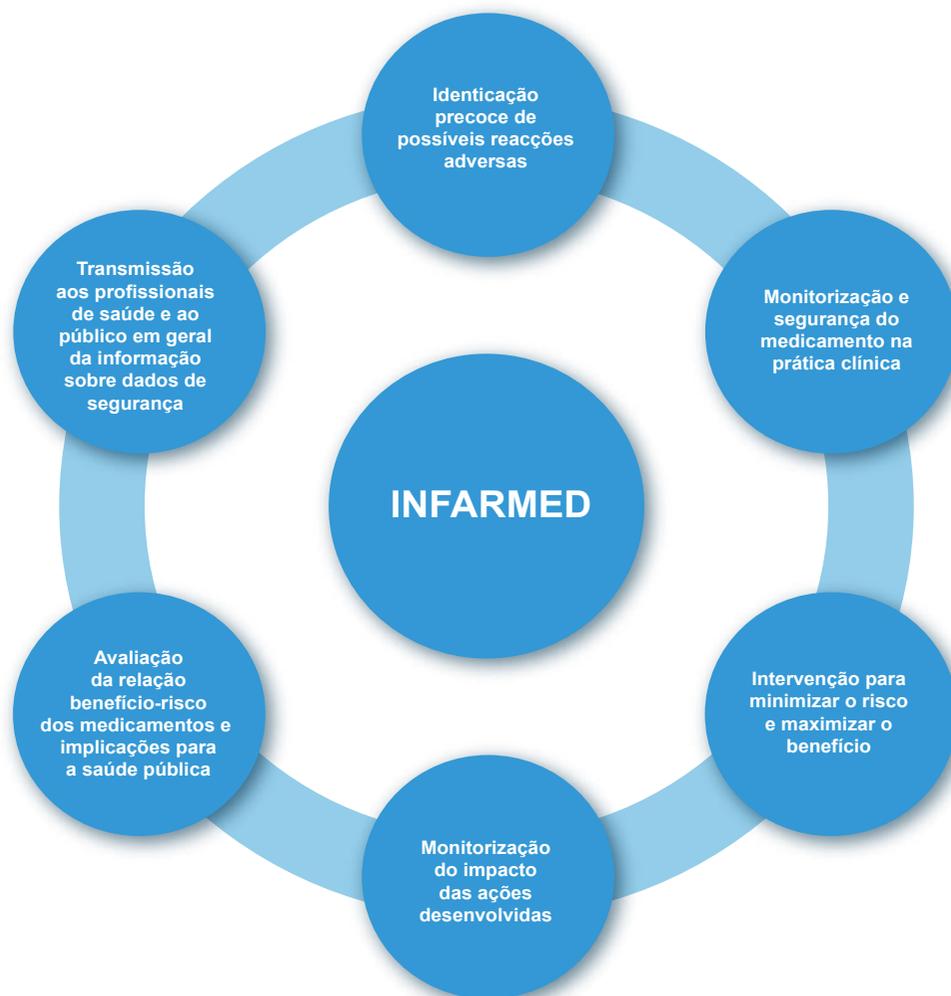


Fig. 1 – Objetivos estabelecidos pelo INFARMED, e seus parceiros, no âmbito da Farmacovigilância. [Adaptado de Farmacovigilância em Portugal, Lisboa: INFARMED, 2003].

Durante os ensaios clínicos, são excluídos indivíduos com patologias e medicação concomitante, ou em condições específicas (grávidas, lactantes, doentes polimedicados, idosos, crianças). Além disso, determinados eventos de baixa incidência ou que se manifestam a longo prazo, são difíceis de detetar durante as fases de ensaio clínico, que antecedem a comercialização do medicamento.¹¹⁻¹²

O 'verdadeiro' ensaio clínico ocorre após a obtenção da Autorização da Introdução no Mercado (AIM), dado que nesta fase podem ocorrer RA relevantes, não identificadas na fase de pré-comercialização. Esta fase revela-se, assim, de extrema importância uma vez que o medicamento é utilizado num contexto real e numa população alargada e heterogénea, sendo que a maioria das RAM é efetivamente detetada nesta fase.¹⁰ Assim, no contexto da Farmacovigilância, a existência de um sistema de vigilância constante do medicamento, na fase de pós-comercialização, é fundamental para a identificação de novas RAM.¹³⁻¹⁴

Aspetos históricos da Farmacovigilância

A criação de Sistemas de Farmacovigilância, a nível mundial, teve início na década de 60, como resultado da tragédia provocada pela administração da talidomida a grávidas, conhecida como Tragédia da Talidomida, que consistiu em milhares de casos de focomélica em crianças expostas ao fármaco durante o período de gestação. A inexistência de sistemas organizados de monitorização da segurança do medicamento, após a sua introdução no mercado, levou a que decorressem 4 anos (desde 1957-1961) até à deteção da teratogenicidade da talidomida, numa altura em que os casos de focomélica já acresciam a largas centenas.

A Tragédia da Talidomida foi abordada, primeiramente, em 1961,¹⁵ suscitando a necessidade de fomentar a vigilância constante aos medicamentos após a sua comercialização. Decidiu-se, neste âmbito, durante o 16º encontro da OMS, em 1963, a implementação da monitorização mundial de RAM, que objetivou a criação e implementação da deteção, registo e avaliação de RAM, com a finalidade de minimizar o risco associado ao uso de medicamentos.

Deste modo, foi desenvolvido em 1968 um projeto-piloto de investigação e monitorização internacional, coordenado pela OMS, que visou a criação de um Sistema Internacional de Farmacovigilância. Este Sistema tinha o objetivo de desenvolver o sistema de deteção das RAM, denominado Programa Internacional de Monitorização de Reações Adversas, tendo sido inicialmente constituído pelos seguintes países: Reino Unido, Estados Unidos da América, República Federal da Alemanha, Canadá, Holanda, Irlanda, Suécia, Nova Zelândia, Austrália e Checoslováquia, que criaram os respetivos Centros Nacionais de Farmacovigilância.¹⁶ Este programa é coordenado, desde 1978, pelo centro de monitorização do medicamento, em Uppsala, na Suécia. Neste Centro - Uppsala Monitoring Centre (UMC) - são recolhidas, processadas e armazenadas as notificações espontâneas de todos os estados membros e é também a partir daqui que são emitidos alertas às autoridades reguladoras de cada país membro, relacionados com os

potenciais problemas de segurança dos medicamentos. Cada país apresenta, atualmente, os seus próprios sistemas de monitorização de medicamentos comercializados.¹⁶ Em suma, o projeto-piloto, criado na década de 60, levaria ao surgimento de diferentes sistemas nacionais de farmacovigilância que ainda hoje vigoram em todo o mundo, e que em Portugal é coordenado pelo INFARMED. Na figura 1 encontram-se sumariados os objetivos prosseguidos pelo INFARMED, em colaboração com diferentes parceiros, no âmbito da farmacovigilância.¹⁷

Sistema Nacional de Farmacovigilância Enquadramento Legal e Regulamentar

Até aos finais da década de 80, a farmacovigilância ainda não havia sido implementada em Portugal. O primeiro diploma oficial acerca deste assunto foi o Decreto-Lei nº 72/91, de 08.02.91, que 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...'. Este documento foi revogado em 2006 (pelo Decreto-Lei nº 176/2006, de 30.08.06).

O despacho normativo nº 107/92, de 27.06.92, anuncia a criação do SNF neste mesmo ano, bem como o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF). A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., anteriormente chamada Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento - INFARMED - emerge em 1993, pelo Decreto-Lei nº 10/93, de 15.01.93.¹⁸

Em 2000, são criadas quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): a Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), a Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS), a Unidade de Farmacovigilância dos Açores (atualmente desativada) e o Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC).¹⁷ Estas unidades foram constituídas após um concurso público e ao abrigo da portaria nº 605/99, de 05.08.99. O SNF torna-se, assim, um sistema descentralizado, aproximando-se dos profissionais de saúde, envolvendo as universidades para promover as suas competências técnicas e científicas, difundindo o sistema e incrementando a notificação. Em 2003, ocorre uma reorganização ao nível da UFS e esta passa a denominar-se Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo (UFLVT), surgindo neste ano uma nova unidade regional: a Unidade de Farmacovigilância do Sul, adstrita à Administração Regional de Saúde do Sul.

No ano de 2002, foi aprovado o Decreto-Lei nº 242/2002, de 05.11.02, e revogada a Portaria nº 605/99, de forma a regularizar, em Portugal, as normas de acordo com as constantes na Diretiva nº 2001/83/CE, de 06.11.01, da Comunidade Europeia.

Em 2006, aprovou-se o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30.08.06,¹⁹ que revoga o Decreto-Lei nº 242/2002, unificando a legislação da área do medicamento de uso humano,

de modo a transpor a legislação comunitária e agrupando a legislação sobre esta matéria.

O estatuto do medicamento refere que todas as reações adversas e suspeitas de RAM graves¹⁹ (sendo uma RAM grave aquela que provoca a morte, que coloca a vida em risco, que motiva ou prolonga hospitalização, que motiva incapacidade e/ ou que provoca anomalia congénita) ou de RAM inesperadas^{18,20} (RAM inesperadas são aquelas que não estão referidas no resumo das características do respetivo medicamento) devem ser documentadas às URF ou ao INFARMED por parte dos profissionais de saúde. Ao abrigo da legislação nacional e da comunidade europeia, também a indústria farmacêutica tem responsabilidades acrescidas na notificação de RAM.^{17,19}

Os Sistemas de Farmacovigilância são, assim, capazes de monitorizar a segurança dos medicamentos através de diversos métodos, tais como: (a) métodos geradores de hipóteses (sinais), que englobam a notificação espontânea e a publicação de casos (*case-reports/case-series*); (b) métodos geradores e verificadores de hipóteses, como é o caso da monitorização prescrição-evento e (c) métodos verificadores de hipóteses, que abrangem estudos de coorte, estudos de caso-controlo e ensaios clínicos controlados e aleatorizados.²¹ A notificação espontânea é o método mais utilizado pelos profissionais de saúde.

Notificação espontânea

A vigilância dos medicamentos baseia-se sobretudo na notificação espontânea de RAM efetuada pelos profissionais de saúde à Autoridade Nacional, através de preenchimento de formulário *on-line* ou em suporte de papel (enviado por correio, fax ou e-mail) ou ainda através de telefone. O sistema de notificação espontânea de suspeita de RAM pelos profissionais de saúde apresenta diversas vantagens, constituindo um recurso efetivo para a deteção de RAM, sendo primeiramente designado para a deteção precoce de RAM raras ou inesperadas, permitindo a geração de sinais de alerta que, posteriormente deverão

ser testados estudos epidemiológicos subsequentes.^{21,22} A principal limitação respeitante à efetividade do sistema de notificação espontânea de RAM é a subnotificação das suspeitas de RAM, com a consequente limitação na avaliação do risco do medicamento e atraso na geração de sinais de risco, acarretando graves repercussões na saúde pública.¹³ Efetivamente estima-se que apenas 6% de todas as reações adversas ocorridas sejam notificadas.²³ Mesmo em França, que apresenta um sistema de farmacovigilância considerado eficiente, estima-se que apenas 5% das RAM graves sejam notificadas.²⁴

Para tentar perceber as razões subjacentes à subnotificação de RAM em Portugal, surgiu a necessidade de identificar as atitudes e conhecimentos dos profissionais de saúde associados à subnotificação de RAM, com base nas razões propostas por Inman.^{25,26} Este trabalho foi feito através de dois estudos de caso-controlo²⁷⁻²⁹ levados a cabo em médicos e farmacêuticos cujos resultados permitiram, posteriormente, desenhar intervenções educativas com vista a incrementar a taxa de notificação espontânea. Estas intervenções foram levadas a cabo de acordo com um desenho de estudo aleatorizado por *clusters*.^{27,30,31}

Na Figura 2 encontra-se sumariada, sob a forma de cronograma, a evolução destes estudos implementados na Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), cuja região de atividade é a que está adstrita à área geográfica da Administração Regional de Saúde do Norte. As intervenções educativas aumentaram o número de notificações na UFN e no próprio Sistema Nacional de Farmacovigilância (Figuras 3 e 4). Posteriormente, têm vindo a ser conduzidas intervenções de reforço, através de estudos cruzados usando como intervenção entrevistas telefónicas ou *workshops* com aleatorização por *clusters*.^{32,33}

Um estudo de revisão sistemática³⁴ refere que os conhecimentos e atitudes dos profissionais de saúde estão mais relacionados com a notificação espontânea de RAM do que os fatores pessoais e profissionais, reforçando a premissa de que os conhecimentos e atitudes são poten-

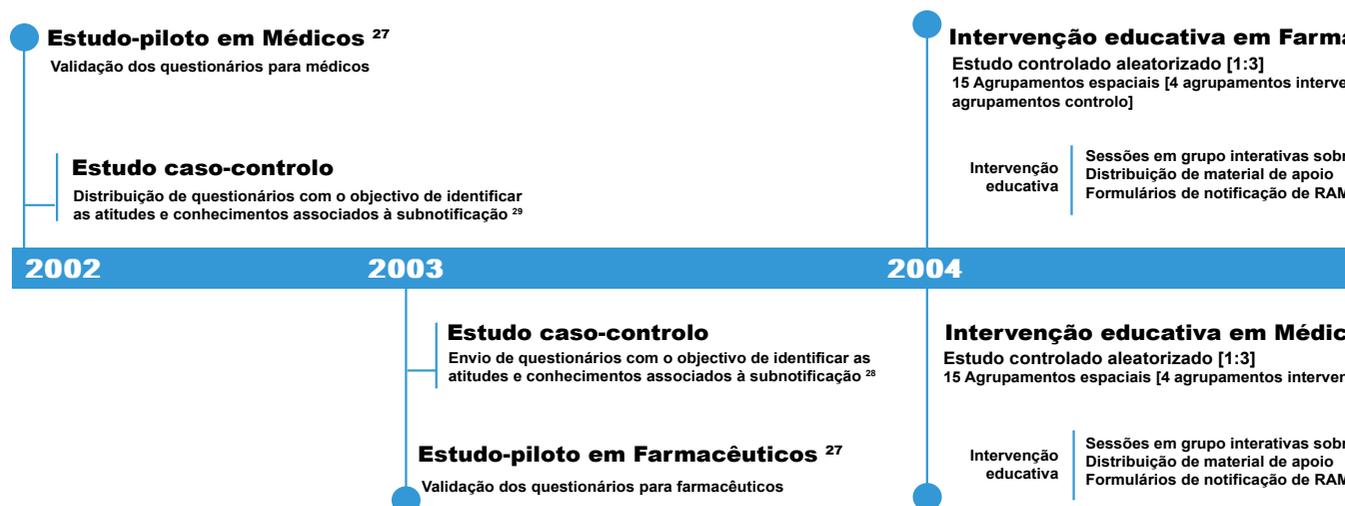


Fig. 2 – Intervenções educativas desenvolvidas pela Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN) desenhadas com o objetivo de melhorar a notificação de Reações Adversas a Medicamentos por parte dos profissionais de saúde.

cialmente modificáveis, pelo que intervenções educativas desenhadas com base nas lacunas detetadas nos conhecimentos e atitudes dos profissionais de saúde podem melhorar favoravelmente a notificação.^{30-33,35}

Evolução da notificação de RAM e o papel dos notificadores

O Sistema Nacional de Farmacovigilância assenta sobretudo na notificação espontânea de RAM, método considerado bastante eficiente em termos de geração de sinais. Em Portugal, a notificação espontânea de RAM tem vindo a evoluir favoravelmente, aproximando-se bastante do valor de 200 notificações/ milhão de habitantes recomendado pela OMS, o que coloca o país numa posição ativa no que respeita a esta matéria.¹⁶

Em Portugal, o sistema de notificação de RAM foi introduzido em 1992^{13,17,18} sendo, nessa altura, a notificação espontânea de RAM efetuada através do preenchimento de um formulário (em suporte de papel) elaborado pelo INFARMED, designado de Ficha de Notificação de RAM. Estas fichas de notificação eram inicialmente amarelas e destinavam-se apenas aos médicos. As fichas de notificação roxas foram introduzidas em 1995 com a incorporação dos farmacêuticos no Sistema e, mais tarde, em 1999, surgiram as fichas brancas para a notificação por parte dos enfermeiros que, até 2002, apenas notificavam RA a vacinas. Assim, a ficha apresentava 3 cores diferentes, de acordo com a classe de profissional, tendo sido, em Outubro de 2009, reestruturada para o formato único (Fig. 5), dirigida a todos os profissionais de saúde. Esta ficha apresenta formato A4, e é solicitado o seu preenchimento com dados relativos a: (a) reação adversa ao medicamento; (b) medicamento(s) suspeito(s); (c) medicamento(s) concomitante(s); (d) doente e (e) profissional de saúde. Adicionalmente, são solicitados dados complementares para a avaliação da notificação e, sempre que possível, referências a eventuais antecedentes da RA. Todas as notificações de suspeita de RAM são avaliadas, sendo-lhe atribuído um grau de pro-

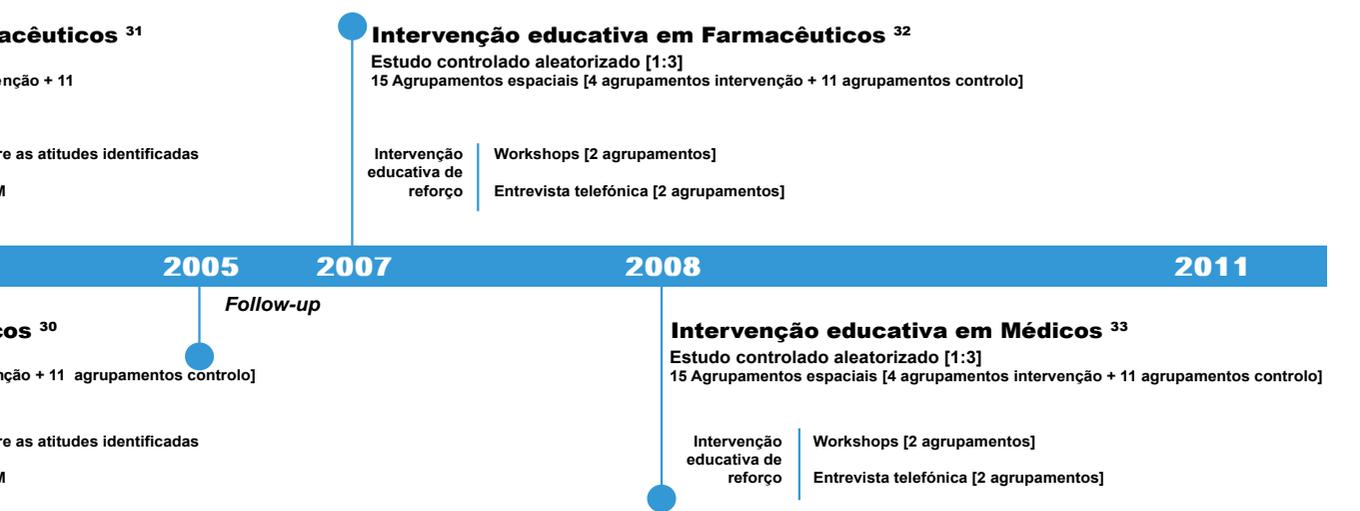
babilidade. Os graus de probabilidade recomendados pela OMS e pela União Europeia são uma forma de harmonizar a avaliação das notificações espontâneas de suspeitas de RAM. A imputação de causalidade das suspeitas de RAM em Portugal é realizada através do método de introspeção global¹⁶ ou diagnóstico clínico diferencial, havendo no entanto outras abordagens probabilísticas, algoritmos e árvores decisionais.³⁶⁻³⁸

O número de notificações de RAM recebidas pelo SNF, entre 1992 e 2011, oriundas das diferentes classes de profissionais de saúde (farmacêuticos, médicos e enfermeiros), bem como da indústria farmacêutica, tem vindo a aumentar consideravelmente (Fig. 3). Verifica-se um pico de notificações espontâneas em 2004, aproximando-se pela primeira vez das 1500 notificações anuais (1468 notificações). Para este efeito contribuiu a classe médica, com um aumento de 497 notificações registadas no ano de 2002, para 775 notificações em 2004 (Fig. 4), refletindo o resultado da intervenção educativa desenvolvida na UFN.³⁰

Em 2008, o SNF recebeu um total 1603 notificações sendo 840 provenientes dos profissionais de saúde,³⁹ sendo que em 2011, o número de notificações totalizou as 2694 das quais 1303 foram provenientes dos profissionais de saúde. Verificou-se ainda um maior envolvimento dos detentores de AIM na notificação de RAM, a partir de 2004, sendo em 2010 muito semelhante à contribuição por parte dos profissionais de saúde (Fig. 4).

Salienta-se ainda o facto de os farmacêuticos constituírem atualmente os profissionais de saúde que mais notificam (Fig. 4), mas cuja participação nos sistemas de farmacovigilância é bastante variável, dependendo do país em questão.⁴⁰ Assume-se, no entanto, que estes têm um papel fundamental na monitorização dos eventos de RAM, uma vez que estabelecem a ligação com o paciente antes, durante e após o tratamento.

A estratégia de promoção da notificação espontânea de RAM tem passado também pela utilização da tecnologia como facilitador do ato de notificar. Desta forma, as URF



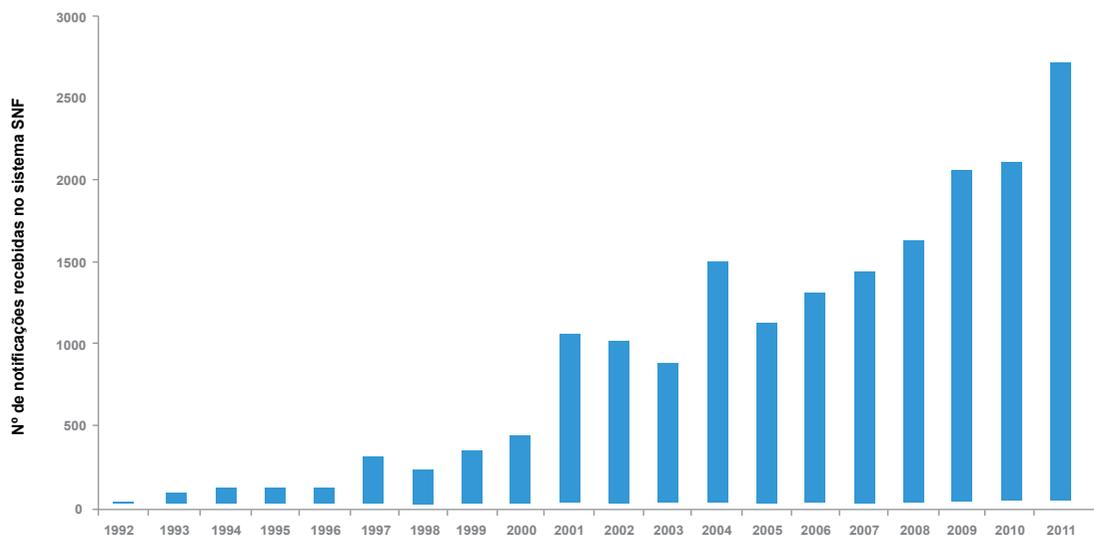


Fig. 3 – Notificações de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) totais recebidas no SNF entre 1992 e 2011 (Adaptado de: <http://www.infarmed.pt>)

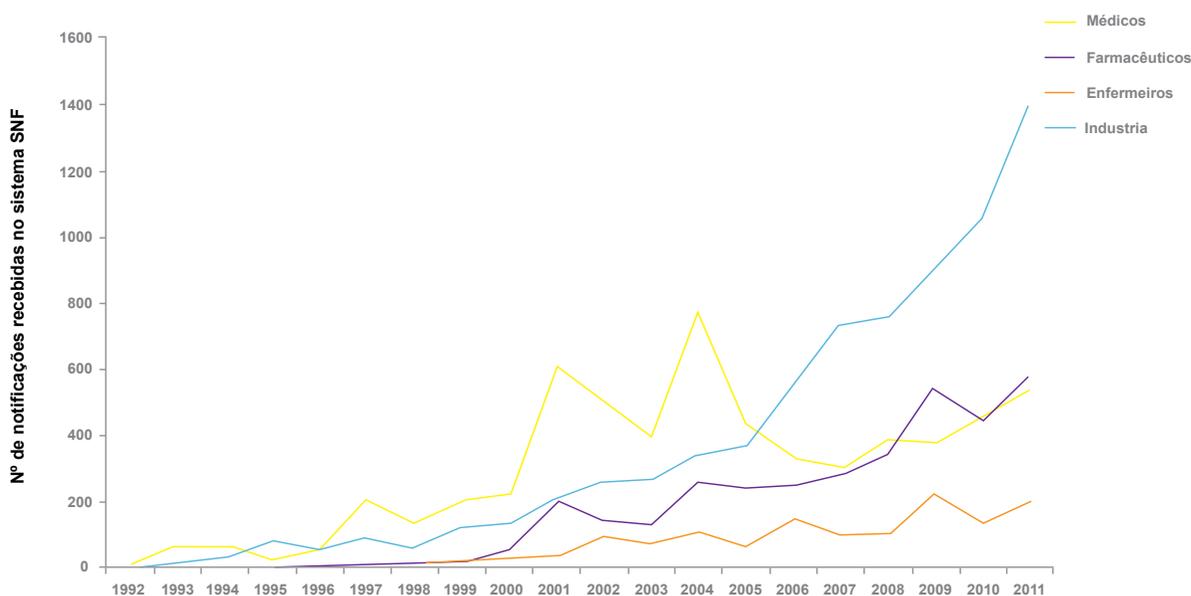


Fig. 4 – Notificações de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) recebidas no SNF entre 1992 e 2011, por origem: médicos, farmacêuticos, enfermeiros e indústria farmacêutica (Adaptado de: <http://www.infarmed.pt>)

foram criando os seus formulários de notificação *on-line*, estando o próprio INFARMED, atualmente, a desenvolver a sua ferramenta de notificação *on-line*. Este meio de notificação de suspeitas de RAM tem as vantagens de ser mais célere a enviar e mais simples de preencher.

Em 2008, e com o objetivo de promover a notificação espontânea de RAM pelos profissionais de saúde a exercer nos hospitais da região Norte de Portugal, foi proposta a inclusão de *hyperlinks* diretos para o formulário de notificação *on-line* da UFN nos registos clínicos eletrónicos utilizados. Desta forma, pretendeu-se avaliar o impacto da inclusão desses *hyperlinks* na quantidade e relevância das

notificações espontâneas de RAM efetuadas, obtendo-se resultados positivos nesse sentido.⁴¹ Posteriormente, e para resolver a limitação de alguns profissionais de saúde não terem acesso permanente à internet, foi desenvolvido um sistema informático, denominado *webservice*, para recolha de suspeitas de reação adversa diretamente dos sistemas de prescrição e registos clínicos.

Nova Diretiva Europeia

A nova legislação europeia de farmacovigilância (Diretiva 2010/84/EU), publicada em dezembro de 2010, vem trazer grandes mudanças ao SNF. Desde logo, altera a



SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

Notificação de Reacções Adversas a Medicamentos



Notifique sempre que suspeitar de uma reacção adversa

Confidencial

A. Reacção adversa a medicamento (RAM)

Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM se < 1 dia
	/ /	/ /	h min
	/ /	/ /	h min
	/ /	/ /	h min
	/ /	/ /	h min

Considera a reacção adversa (ou o caso, se mais do que uma reacção)² grave? Sim Não

Se sim, porque considera grave?

Resultou em morte Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)

Colocou a vida em risco Causou anomalias congénitas

Motivou ou prolongou internamento Outra³ (especifique em F.)

Tratamento da reacção adversa: _____

B. Medicamento(s) suspeito(s)

Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#1						
#2						

O medicamento foi suspenso devido à reacção A reacção melhorou após suspensão Ou manteve-se

Houve redução da posologia (especifique em F.) Suspeita de interacção⁴ entre medicamentos (especific. em F.)

O mesmo fármaco foi reintroduzido Ocorreu reacção adversa idêntica quando da reintrodução

São conhecidas reacções anteriores ao mesmo fármaco São conhecidas reacções anteriores a outros fármacos

Considera a relação causal: Definitiva (certa) Provável Possível Improvável

C. Medicamentos concomitantes, incluindo auto-medicação (e outro tipo de produtos)

Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#3					
#4					
#5					
#6					
#7					

D. Doente

Iniciais do nome _____ Feminino Masculino Peso _____ Kg Altura _____ cm

Data de nascimento _____/_____/_____ Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____

Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?

Cura Em recuperação Persiste sem recuperação Morte sem relação com a reacção

Cura com sequelas Desconhecida Morte com possível relação com a reacção

E. Profissional de saúde

Nome _____

Profissão _____ Especialidade _____

Local de trabalho _____

Contactos⁵: Telefone/Telemóvel _____ e-mail _____

Data _____/_____/_____ Assinatura _____

Fig. 5 – Ficha de notificação de Reações Adversas a Medicamentos. (Adaptado de: <http://www.infarmed.pt>)

definição de Reação Adversa trazendo para a alçada da farmacovigilância qualquer efeito prejudicial provocado por medicamentos. Com efeito, sendo agora considerado como reacção adversa 'qualquer reacção nociva e involuntária a um medicamento', passam a estar incluídos os casos de erro terapêutico, de utilização *off-label*, de abuso, de mau uso

e de exposição ocupacional. Pretende-se assim congregar na farmacovigilância todas as vertentes do risco associado ao uso dos medicamentos.

Por outro lado, é objetivo deste diploma tornar a segurança dos medicamentos mais transparente, com informação de qualidade acessível a todos, envolvendo inclusiva-

mente os consumidores na tomada de decisão, incluindo-os no sistema de notificação espontânea de suspeitas de RAM.

Desta forma, a partir da data da adoção das novas medidas previstas na diretiva para a realidade nacional (previsivelmente, em julho de 2012), qualquer cidadão terá a possibilidade de notificar as suas suspeitas de RAM diretamente à Autoridade Nacional, sem ter de as relatar primeiro a um profissional de saúde. Este processo será feito através de um portal nacional sobre segurança dos medicamentos, da responsabilidade do INFARMED, e que estará ligado ao portal europeu.

O diploma traz ainda alterações no que diz respeito às obrigações dos titulares de AIM, numa tentativa de consolidar os seus sistemas de farmacovigilância, em constante aperfeiçoamento, e ao mesmo tempo reduzir os encargos administrativos associados a esta atividade.

Gestão de Risco

A decisão de aprovar um medicamento é baseada num balanço benefício-risco satisfatório, de acordo com as condições estudadas durante o seu desenvolvimento e definidas nas características do medicamento para uma população específica. Após a comercialização, verifica-se que nem todos os riscos foram identificados e que as condições de utilização reais do medicamento podem influenciar negativamente a relação benefício-risco.

Após a retirada do mercado da Cerivastatina (agosto de 2001) e do Rofecoxib (setembro de 2004), foi repensada uma estratégia de gestão de risco europeia, através da revisão da legislação farmacêutica comunitária (em vigor desde novembro de 2005).

Pode ler-se no Decreto-Lei nº 176/2006, de 30.08.06, no artigo 15º respeitante às normas de concessão de AIM a obrigatoriedade de uma (...) descrição pormenorizada do

sistema de farmacovigilância, acompanhada de prova da existência de um responsável pela farmacovigilância e da posse dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reação adversa e, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar'.

A nova legislação em Farmacovigilância decorrente da aplicação da nova diretiva (Diretiva 2010/84/EU)² de dezembro de 2010 e do regulamento (No 1235/2010)⁴² de dezembro de 2010 que alteram em matéria de Farmacovigilância respetivamente a diretiva (2001/83/EC) e o regulamento (No 726/2004)⁴³ entram em vigor em julho de 2012. As principais alterações introduzidas de forma sumária são as seguintes: planos de gestão de risco necessários para todos os novos pedidos de AIM e proporcionais aos riscos, papel chave do Comité de Avaliação do risco em farmacovigilância (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee); os estudos de segurança e eficácia pós-autorização (PASS - Post-Authorisation Safety Studies e PAES - Post-Authorisation Efficacy Studies); tornar público o sumário do plano de gestão de risco e monitorização da efetividade na minimização do risco.

O objetivo final de todas estas alterações é a proteção da saúde pública e maior transparência para os cidadãos. Pretende-se prevenir ou reduzir a probabilidade da ocorrência de uma RA associada à exposição ao medicamento ou, no caso de esta ocorrer, minimizar a sua gravidade.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Importance of Pharmacovigilance. Geneve 2002.
- DIRETIVA 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:PT:PDF> [Acedido em 04/06/2012].
- Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;27:832-840.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-19.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-1205.
- Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24:46-54.
- Wester K, Jonsson A, Spigset O, Hagg S. Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: a 10-year survey from Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:173-180.
- Classen D. Medication safety: moving from illusion to reality. *JAMA* 2003;289:1154-1156.
- Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf* 2000;22:161-168.
- Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002;287:2215-2220.
- Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. *JAMA* 2004;292:2622-2631.
- Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA* 1999;281:824-829.
- Gomes S. Notificação de reacções adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2001;19(2).
- Vaz A. Farmacovigilância em Portugal : um projecto, uma certeza. . *Mundo Médico* 1999;4:14-15.
- McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*. 1961;278:1358.
- World Health Organisation. The Uppsala Monitoring Centre. 2008. Disponível em <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=725&mn3=7322&mn4=7324> [Acedido em 04/06/2012].
- INFARMED. Farmacovigilância em Portugal. Lisboa;2003.
- Corrêa-Nunes AM. The pharmacovigilance system in Portugal (establishment and development). *Cad Saude Publica* 1998;14:725-

- 733.
19. INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto in Legislação Farmacêutica Compilada. 2006. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf [Acedido em 24/05/2012].
 20. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. 2006. Disponível em http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2005/12-05/draft_of_volume_9a_12_2005_en.pdf [Acedido em 24/05/2012].
 21. Farmacoepidemiologia Xunta de Galicia - Santiago de Compostela; 1995.
 22. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Data sources on drug safety evaluation: a review of recent published meta-analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:21-33.
 23. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385-396.
 24. Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*. 2002;288:1588.
 25. Inman W. Assessment drug safety problems. Gent MSI. Epidemiological issues in reported drug-induced illness. Honolulu: McMaster University Library Press 1976;17-24.
 26. Inman WH. Attitudes to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:434-435.
 27. Herdeiro MT. Improving Adverse Drug Reaction Reporting in Portuguese Health Professional: case-control studies and cluster-randomized trial. in: Departamento de Psiquiatria, Radioloxía e Saude Pública, Faculdade de Medicina e Odontoloxía, Universidade de Santiago de Compostela. 2005.
 28. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf* 2006;29:331-340.
 29. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf* 2005;28:825-833.
 30. Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:1086-1093.
 31. Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf* 2008;31:335-344.
 32. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polonia J, Figueiras A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Rev Saude Publica* 2011;45:129-135.
 33. Herdeiro M, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, Polónia J, Falcão A, Figueiras A. Workshop- and Telephone-based Interventions to Improve ADR Reporting: a Cluster-Randomized Trial in Portugal. *Drug Saf* 2012;35:655-665.
 34. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32:19-31.
 35. Gony M, Badie K, Sommet A, Jacquot J, Baudrin D, Gauthier P, *et al.* Improving adverse drug reaction reporting in hospitals: results of the French Pharmacovigilance in Midi-Pyrenees region (PharmacoMIP) network 2-year pilot study. *Drug Saf* 2010;33:409-416.
 36. Theophile H, Arimone Y, Miremont-Salame G, Moore N, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, *et al.* Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. *Drug Saf* 2010;33:1045-1054.
 37. Macedo AF, Marques F, Ribeiro C. Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs. *Drug Saf* 2006;29:697-702.
 38. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:885-890.
 39. Ribeiro-Vaz I. Estratégias de combate à sub-notificação de Reações Adversas a Medicamentos in: Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. 2009.
 40. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacist's role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:457-464.
 41. Ribeiro-Vaz I, Santos C, da Costa-Pereira A, Cruz-Correia R. Promoting spontaneous adverse drug reaction reporting in hospitals using a hyperlink to the online reporting form: an ecological study in Portugal. *Drug Saf* 2012;35:387-394.
 42. Regulamento (UE) N. o 1235/2010 do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010, (2010).
 43. Article 9(4) of Regulation (EC) No 726/2004 (2004).