

FARMACOVIGILÂNCIA

Qual a percepção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância.



15 DE SETEMBRO DE 2016

Nuno Jorge Mangorrinha Henriques Amorim Romão

Índice

Conteúdo

1. Introdução.....	4
1.1 História da Farmacovigilância	4
1.2 Sistema Português de Farmacovigilância	22
1.3 Farmacovigilância.....	28
2. Métodos.....	42
3. Corpo da revisão.....	44
4. Conclusões	47
5. Agradecimentos e potencial conflito de interesses	48
6. Referências Bibliográficas	49

Índice de Figuras

Figura 1 - Resultados da avaliação de RPS e PSUSA pelo PRAC, entre setembro de 2012 e dezembro de 2014.	14
Figura 2 - Casos de RAM notificados à Eudravigilance	16
Figura 3 - Casos de RAM notificados à Eudravigilance por doentes.....	16
Figura 4 - Resultado da avaliação dos sinais detetados pelo PRAC, entre setembro de 2012 e dezembro de 2014.	18
Figura 5 - Probabilidade de uma reação adversa rara não ser detetada, consoante o número de doentes expostos ao medicamento.	29
Figura 6 - Intervenientes do Sistema de Farmacovigilância.	31
Figura 7 – Comunicações entre os vários intervenientes do Sistema de Farmacovigilância.	35
Figura 8 - Crescimento das notificações de RAMs incluídas na base de dados da OMS (VigiBase) desde o seu início.	36
Figura 9 - Notificações de RAM recebidas no SNF.....	36
Figura 10 - Notificações de RAM recebidas no SNF, por origem: médicos, farmacêuticos, enfermeiros, utentes e indústria.	37

Glossário

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CEE	Comunidade Económica Europeia
CHMP	Comité dos Medicamentos para Uso Humano
CMDh	Grupo de Coordenação existente para o Reconhecimento Mútuo e Procedimentos Descentralizados - Humano
DGAF	Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos
EM	Estado Membro
EMA	European Medicines Agency
FV	Farmacovigilância
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
MedDRA	The Medical Dictionary for Regulatory Activities
PASS	Post Authorisation Safety Study
PGR	Plano de Gestão de Risco
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR/RPS	Relatório Periódico de Segurança
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SIBUL	Sistema integrado das bibliotecas da Universidade de Lisboa
SNF	Sistema Nacional de farmacovigilância
TAIM	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
WHO/OMS	Organização Mundial de Saúde

1. Introdução

1.1 História da Farmacovigilância

Desde os primórdios dos tempos que os medicamentos constituem um dos principais recursos de saúde do Homem na luta contra a doença.

As mais antigas fontes escritas médico-farmacêuticas são provenientes precisamente das civilizações da Mesopotâmia e Egipto (1). No entanto os medicamentos tal como hoje os conhecemos são relativamente recentes. Só no século XVIII, com o desenvolvimento da química e da fisiologia, se conseguem identificar e isolar substâncias com ação terapêutica. Até então usavam-se com fins terapêuticos extratos de plantas, tecidos animais e substâncias minerais de composição indefinida. (2) No início do século XX, com o aprofundar do conhecimento da etiopatologia e patogênese das doenças, nomeadamente as que estão associadas a disfunções do organismo, permitiu estabelecerem-se metodologias a nível científico que associam algumas substâncias à evolução das doenças. A identificação de um grupo de substâncias que causa um determinado efeito no organismo, associado a determinada patologia, leva ao estabelecimento de sistemas organizados através de numerosos ensaios em animais ou *in vitro* que permitem no final selecionar muitas vezes entre milhares de hipóteses um conjunto de algumas dezenas de substâncias com alguma eficácia e efeitos secundários controláveis. (2)

Na primeira metade do século XX houve uma redução acentuada da mortalidade infantil e da mortalidade por doenças transmissíveis e infecciosas. Este facto determinou um aumento significativo da esperança de vida e o conseqüente envelhecimento das populações, o qual, por sua vez, originou um acréscimo da mortalidade por doenças crónicas e degenerativas, nomeadamente cancro e patologias cardiovasculares. Esta alteração do padrão de mortalidade e morbilidade, que implicou importantes ganhos em saúde, quer na quantidade de anos de vida, quer na qualidade de vida das populações, resultou, pelo menos parcialmente, da sua maior acessibilidade a um arsenal terapêutico mais efetivo e diversificado. (3)

Na segunda parte do século passado iniciou-se a produção em larga escala de medicamentos que tiveram grande impacto na luta contra as doenças predominantes de então, nomeadamente os antibióticos. A produção industrial democratizou o acesso ao medicamento, que deixou de constituir um bem escasso, só ao alcance de alguns, para se

tornar na tecnologia de saúde mais utilizada e mais eficiente na redução da morbidade e da mortalidade evitável. (3) Em Portugal a esperança de vida à nascença passou de 64 anos em 1960 para 81,3 anos em 2014. (4)

No entanto, a crescente utilização de medicamentos pela população teve também um efeito perverso, que se traduziu na ocorrência mais frequente de doenças ou síndromes associadas ao uso de medicamentos. Na verdade, os medicamentos sendo moléculas xenobióticas e biologicamente ativas, podem desencadear efeitos nocivos, mais ou menos graves, na saúde dos seus utilizadores. Assim, o uso de medicamentos pode também gerar um impacto negativo na saúde do Homem. (3)

A percepção de que os “medicamentos” podem comportar riscos potenciais para a saúde dos seus utilizadores é tão antiga quanto o seu uso, que remonta à pré-história. O Homem da antiguidade já percecionava que algumas das “mezinhas” disponíveis¹ na época poderiam ter efeitos perversos, originando outras doenças, por vezes fatais. Alguns documentos produzidos na antiguidade, nomeadamente o código de Hammurabi (2.200 AC)², Homero (950 A.C.)³ e alguns escritos de Hipócrates (Século V A.C.)⁴ e de Galeno (Século II DC)⁵, entre outros mestres da medicina, fazem referência à ocorrência de doenças resultantes do uso de “remédios” ou de produtos utilizados para fins curativos.

Na verdade, os medicamentos não são inócuos nem absolutamente seguros, o que significa que a sua utilização pode originar, em determinadas circunstâncias, e em alguns dos seus utilizadores, reações adversas graves e por vezes fatais. Recordemos que Paracelso (Século XVII)⁶ alertava para o facto do efeito terapêutico ou tóxico de um medicamento só depender da sua dose. No século XVII foi pela primeira vez proibida a utilização de um fármaco (1ª “Retirada do Mercado”) devido à sua toxicidade⁷, mas é só a partir dos meados do século XX, quando se regista o grande desenvolvimento da produção industrial farmacêutica, que o potencial iatrogénico⁸ dos medicamentos se assume como um problema de Saúde Pública. (3) (5)

¹ Como o Papiro de Ebers data de c. 1550 a.c., tem mais de 20 metros de comprimento e inclui referências a mais de 7000 substâncias medicinais incluídas em mais de 800 fórmulas.

² “Quem infligir dano ao seu doente deverá ter as suas mãos amputadas” (5)

³ “Muitas drogas são excelentes quando misturadas e muitas outras são fatais” (5)

⁴ “Primum non nocere” i.e. “Primeiro, não prejudicar”. (5)

⁵ Alertava contra “os perigos das prescrições mal escritas e obscuras” (5)

⁶ “A toxicidade das substâncias é condicionada pela sua dose” (5)

⁷ Antimónio: proscrito da prática médica devido à sua toxicidade (5)

⁸ Por iatrogenia considerava-se toda a reação adversa medicamentosa não desejada e causada indiretamente pelo médico de forma não intencional. (17)

O aumento da utilização de medicamentos pela população originou a incidência crescente de efeitos adversos. Além disso, como anteriormente referimos, o aumento progressivo da esperança de vida e o envelhecimento das populações, particularmente na Europa e na América do Norte, originou uma maior prevalência de doenças crônicas e degenerativas e conseqüentemente uma utilização mais prolongada de medicamentos, particularmente por idosos, uma população com vulnerabilidade acrescida para a ocorrência de reações adversas. (3)

Em 1937, ocorreu nos Estados Unidos da América, a primeira grande epidemia de iatrogenia medicamentosa, originando 107 mortes devido ao consumo de um elixir de sulfanilamida que utilizava o dietilenoglicol como solvente. O seu impacto político, sanitário e social originou a publicação da primeira lei, a Food, Drug and Cosmetic Act, exigindo a realização de testes comprovativos da baixa toxicidade dos medicamentos antes da sua comercialização. (3) (5)

A comprovação da crescente associação entre o uso de medicamentos e a ocorrência de reações adversas graves e fatais, como o consumo de cloranfenicol e a anemia aplástica, originou, nalguns países, ainda na década de 1950 o registo de reações adversas a medicamentos e a publicação do primeiro tratado de Reações Adversas, “*Meyler, L. – Side Effects of Drugs. Amsterdam, Elsevier*” em 1952. (5)

No entanto, foi a tragédia da Talidomida⁹ comercializada em 46 países desde 1957 que tornou evidente a importância das Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) como problema de Saúde Pública. (5) A utilização daquele medicamento provocou milhares de casos de malformações congénitas (\pm 10.000 crianças com malformações graves), centenas de mortes neonatais e um número indeterminável de abortos espontâneos em 49 países, entre 1958 e 1962. (3) (5) Foram necessários 4 anos e o médico australiano McBride enviar uma carta ao editor do Lancet em 1961¹⁰ para que esta reação adversa grave (efeito teratogénico raro) fosse identificada e finalmente reconhecida em 1962. (3) (5) Face a esta pandemia iatrogénica a lei Food, Drug and Cosmetic Act foi complementada por uma adenda, a Kefauver Harris Amendments, exigindo também a comprovação da eficácia terapêutica dos medicamentos. Assim, os Estados Unidos da América tornaram-se o primeiro país a ter regulamentação específica visando garantir a segurança e a eficácia de novos medicamentos. (5) (6)

⁹ Hipnótico utilizado para a prevenção dos enjoos matinais na gravidez. (5)

¹⁰ McBride WG.: TheLancet1961;2:1358

Em 1963, devido à gravidade da situação e a tomada de consciência da população, incrédula face à dimensão do problema, a OMS durante a 16ª Assembleia Mundial da Organização Mundial de Saúde (OMS) aprovou um programa de investigação e ensino sobre a inocuidade e eficácia de medicamentos e definiu a Farmacovigilância como uma prioridade para a saúde no mundo. (5) (6)

Em 1965, a Europa publica legislação semelhante, estabelecida pela Diretiva 65/65/CE da Comunidade Económica Europeia (CEE), que condicionava a comercialização de especialidades farmacêuticas à comprovação do seu baixo risco iatrogénico. (3)

Em 1966, a 19ª Assembleia Mundial da OMS aprovou um projeto visando a criação de um Sistema Internacional de Farmacovigilância apoiado por Centros Nacionais. Os primeiros 10 países que integraram aquele sistema foram: Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, Irlanda, Reino Unido, Holanda, Checoslováquia, Nova-Zelândia, República Federal da Alemanha e Suécia. Dois anos depois foi criado o Centro de Monitorização de Medicamentos da OMS, atualmente designado por Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring), que tem como principais funções a recolha sistemática e a avaliação dos dados de segurança e efetividade, provenientes dos programas nacionais de farmacovigilância dos países membros¹¹, bem como o desenvolvimento de instrumentos e sistemas de classificação necessários ao estudo dos padrões de utilização de medicamentos e do seu impacto na Saúde Pública. (3)

Em suma, as décadas de 60 e 70 do passado século XX constituem um período fulcral para o desenvolvimento metodológico e conceptual no âmbito da epidemiologia das reações adversas a medicamentos e da sua vigilância. A Organização Mundial de Saúde (OMS) adota o conceito de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), que define como “reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorreu com a dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica”, e o de Farmacovigilância referido como “Conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das Reações Adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos”. (3) (7)

¹¹ Até Maio de 2016 o Centro de Monitorização de Uppsala tinha 124 países membros efectivos e 29 países membros associados (a aguardar a compatibilidade entre os relatórios nacionais e internacionais) do Programa da OMS. Portugal é membro efetivo desde 1993. (31)

Nas décadas seguintes são criados no espaço europeu os Serviços Nacionais de Farmacovigilância de Itália (1970), França (1976), Bélgica (1976), Espanha (1983), Grécia (1985) e Portugal (1992). (3) (5)

Em 1993, o Conselho da Europa criou a Agência Europeia do Medicamento (EMEA – European Agency for Evaluation of Medicinal Products, atualmente designada por EMA – European Medicines Agency), a qual tem como função, entre outras, definir os procedimentos necessários para a autorização e a vigilância dos medicamentos de uso humano e veterinário, estabeleceu a obrigatoriedade para o titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) a elaboração de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), indicando as reações adversas ocorridas e avaliando em base científica a respetiva relação benefício/risco. Neste contexto, foi também criada uma rede de farmacovigilância no espaço europeu envolvendo os Sistemas Nacionais de Farmacovigilância de cada Estado-Membro. (3)

A evidência científica do risco iatrogénico levou as autoridades sanitárias, a nível nacional e internacional, a assumir o compromisso de monitorizar o impacto positivo e negativo para a saúde das populações inerente à utilização de cada molécula terapêutica, de forma a otimizar a sua relação benefício-risco. (3)

Com o intuito de cumprir com este compromisso foi criada a legislação Europeia necessária para implementar a Farmacovigilância. Assim, foi criada a Diretiva 2001/83/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano e que no seu Título IX definiu as obrigações legais da Farmacovigilância. Foi também criada a regulamentação destas obrigações legais através do Regulamento n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004, que tem por objetivo estabelecer procedimentos comunitários de autorização, fiscalização e farmacovigilância no que respeita aos medicamentos para uso humano e veterinário.

Esta legislação fez com que fosse criada a base de dados *Eudravigilance*, um sistema para gerir e processar a informação recebida, permitindo avaliar as reações adversas que possam ter ocorrido durante o desenvolvimento da autorização de introdução no mercado (AIM), e após a comercialização dos medicamentos, em dezembro de 2001 pela Comunidade Europeia. A agregação dos casos de RAM, numa base de dados central tem tido um contributo importante para as Autoridades Regulamentares Nacionais, para melhorar o perfil de segurança dos medicamentos e ajudar as Autoridades Regulamentares a evitar novas catástrofes como a da talidomida. (6)

A legislação europeia sobre farmacovigilância foi inicialmente baseada na observação de RAMs, definida como uma reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorreu com a dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica. (8)

Entre os diversos estudos que evidenciavam a incidência e mortalidade associada ao consumo de medicamentos mereceu grande destaque o de Lazzarou¹² que concluiu que nos Estados Unidos da América, um dos países com legislação mais rigorosa sobre a segurança dos medicamentos, a iatrogenia medicamentosa se situava entre a 4^a e 6^a causa de morte em meio hospitalar. (3) (9) (10) (11) As informações disponíveis indicam que as RAMs são responsáveis por 3 % a 6 % dos internamentos hospitalares e que a incidência entre os doentes hospitalizados seria de 10 a 20 %. (3) Em alguns países, os Hospitais chegam a gastar 15-20 % dos seus orçamentos para resolver as complicações relacionadas com RAMs. (11) A EMA estima que as RAMs sejam responsáveis por cerca de 197.000 mortes por anos na Europa. (8)

Desde modo e considerando a importância dos medicamentos e o impacto negativo das RAMs para a população¹³, assim como as constantes evoluções científicas e técnicas, a legislação europeia identificou a necessidade de avaliar periodicamente a execução das atividades de farmacovigilância¹⁴ e poder adaptar-se ao progresso científico e técnico¹⁵. Por conseguinte em 2005, a Comissão Europeia iniciou uma revisão do sistema de farmacovigilância implementado que incluiu o patrocínio de um estudo independente e consultas públicas durante os anos 2006 e 2007. Desta revisão resultou a implementação da nova Diretiva 2010/84/UE e do novo Regulamento n.º1235/2010 do Parlamento Europeu e Conselho de 15 de Dezembro de 2010 que vieram alterar a Diretiva 2001/83/UE e o Regulamento 726/2004 respetivamente. Esta nova legislação é geralmente denominada por “nova Legislação de Farmacovigilância” apesar de ter sido publicada em dezembro de 2010 e ter sido implementada a 21 de Julho de 2012 e a 2 de julho de 2012 respetivamente. (8) (5) A nova legislação de farmacovigilância foi a maior alteração ao código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano desde 1995 (ano em que a EMA começou a funcionar). As alterações ao sistema de farmacovigilância

¹² Lazzarou J et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta- analysis of prospective studies. JAMA. 1998. 279; 1200-5.

¹³ A população mundial passou de 2,5 biliões de pessoas em 1950 para 7 biliões de pessoas em 2011. [21]

¹⁴ Segundo o art.º 29 do Regulamento n.º 726/2004 e do art.º 108b da Diretiva 2001/83/CE (versão atual)

¹⁵ Segundo o artigo 120º da Diretiva 2001/83/CE (versão atual)

foram tão grandes, envolveram todos os intervenientes e tinham tantos constrangimentos financeiros e de recursos que foi necessária a sua implementação de forma gradual. (5) Em junho de 2012 foi publicado o Regulamento de execução n.º 520/2012 que entrou em vigor em julho de 2012 e veio definir as regras e as responsabilidades de certas atividades¹⁶ da farmacovigilância para os TAIM, as Autoridades Nacionais Competentes e a EMA. Adicionalmente em outubro de 2012, a legislação de farmacovigilância sofreu uma nova alteração para melhorar a transparência no âmbito da vigilância de medicamentos autorizados e a obrigar o titular da AIM a comunicar com a EMA sempre que uma situação possa estar relacionada com os riscos ou os benefícios de um medicamento autorizados na Europa. (8)

A nova legislação de farmacovigilância veio consolidar a EMA no seu papel centralizador e coordenador das atividades de Farmacovigilância, assim como suporte técnico, regulamentar e científico¹⁷ dos Estados Membros e da Indústria Farmacêutica. (12) A nova legislação veio criar um novo comité científico, o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC)¹⁸. (13) O PRAC é responsável pela avaliação de todos os aspetos da gestão do risco de medicamentos de uso humano, incluindo a deteção, avaliação, minimização e comunicação relacionadas com o risco de ocorrência de reações adversas. Decorrente dessa avaliação o PRAC emite recomendações sobre qualquer questão relacionada com as atividades de Farmacovigilância associadas aos medicamentos de uso Humano, que serão consideradas pelo CHMP quando adotar opiniões relativas a medicamentos autorizados através de procedimento centralizado, ou pelo CMD quando emitir recomendações sobre a utilização de medicamentos nos Estados Membros. (13)

Entre as diversas alterações da nova legislação as que assumem maior relevância são:

- os doentes (ou em seu nome) passam a ser notificadores diretos de RAMs;

¹⁶ Veio especificar: o Dossiê principal do sistema de farmacovigilância; os requisitos mínimos dos sistemas de qualidade para a realização de atividades de farmacovigilância; os requisitos mínimos para a monitorização dos dados constantes da base de dados *Eudravigilance*; a utilização de terminologia, formatos e normas; a transmissão de relatórios de suspeitas de reações adversas; os Planos de gestão de Risco; Relatórios periódicos de segurança; Estudos de segurança pós-autorização.

¹⁷ A EMA tem o apoio de 7 Comités Científicos: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC); Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP); Committee for Orphan Medicinal Products (COMP); Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); Committee for Advanced Therapies (CAT); Paediatric Committee (PDCO). (5)

¹⁸ É um comité constituído por membros nomeados pelos Estados Membros da União Europeia, peritos nomeados pela Comissão Europeia e ainda por representantes de Profissionais de Saúde e de Associações de Doentes. (13)

- a reação adversa¹⁹ tem um conceito mais abrangente, incluindo agora também os efeitos nocivos resultantes de erros terapêuticos, de uso *off label*, abusivo ou indevido do medicamento e ainda da sua inefectividade. (3)
- todas as reações adversas vão ser notificadas, independentemente de serem graves / não graves, esperadas / não esperadas. O processo de notificação torna-se mais simples, pois os utentes e os profissionais de saúde terão ao ser dispor um portal *on-line*²⁰.
- a criação de portais nacionais de medicamentos na Web, em ligação ao portal europeu, que permitam divulgar junto de prescritores, utilizadores e da comunidade em geral a informação pertinente. (3)
- a AIM de medicamentos pode ficar condicionada à apresentação de um plano de gestão de risco²¹.
- as Autoridades Regulamentares podem requerer estudos de pós-comercialização de qualquer medicamento autorizado visando avaliar o seu perfil de eficácia e de segurança, ou a efetividade das medidas de gestão de risco instituídas, bem como solicitar monitorização adicional para medicamentos específicos.

Assim, a nova legislação de farmacovigilância tem como objetivos:

- ✓ Aumentar a eficiência e pro-atividade do sistema europeu
- ✓ Farmacovigilância baseada no risco evidenciado e proporcional ao mesmo
- ✓ Reduzir a duplicação de esforços e simplificar procedimentos (utilização eficiente dos recursos existentes na UE)
- ✓ Clarificar papéis e responsabilidades de todos os intervenientes
- ✓ Garantir rápida decisão e ação harmonizada a nível europeu
- ✓ Aumentar a transparência do sistema europeu de Farmacovigilância
- ✓ Melhorar a informação sobre medicamentos disponibilizada ao público em geral

¹⁹ Definição: “uma reação nociva e não intencional a um medicamento”. Inclui erros de medicação, má utilização, exposição ocupacional e utilização dentro e fora dos termos da AIM.

Definição de reação adversa grave: “Qualquer reação adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, conduza a incapacidade persistente ou significativa ou envolva uma anomalia congénita.”

²⁰ Em Portugal, o *site* é denominado por “Portal RAM” (Portal de Submissão Eletrónica de Reações Adversas de Medicamentos) e foi criado a 22 de julho de 2012.

²¹ Plano de gestão dos riscos: uma descrição detalhada de um conjunto de atividades e medidas de farmacovigilância destinadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados com um medicamento, incluindo a avaliação da eficácia dessas atividades e medidas.

- ✓ Aumentar a participação dos profissionais de saúde e envolver os doentes no sistema

As atividades introduzidas com a nova legislação farmacêutica podem ser agrupadas em 4 áreas principais:

- a) Recolher informações importantes sobre os medicamentos
 - i. Plano de gestão de risco (PGR)
 - ii. Relatório periódico de segurança (RPS)
 - iii. Base de dados de RPS
 - iv. Estudos de segurança e eficácia pós-autorização
 - v. Submissão eletrónica de informação sobre os medicamentos
 - vi. Notificação de casos suspeitos de RAM pelos profissionais de saúde e doentes
 - vii. Dossiê principal do sistema de farmacovigilância²²
 - viii. Requisitos para a notificação de cessação da comercialização ou retirada do mercado
 - ix. Pesquisa na literatura médica
- b) Analisar e compreender os dados e informações
 - i. Reforçar a deteção de sinal
 - ii. Melhorar a *Eudravigilance*
 - iii. Medicamento sujeito a monitorização adicional
- c) Ações regulamentares para salvaguardar a saúde pública
 - i. Alterações propostas pelos comités científicos e impostas pelos organismos oficiais
 - ii. Reforçar os procedimentos por arbitragem
- d) Comunicação com os intervenientes
 - i. Publicação de informações sobre os medicamentos
 - ii. Coordenação sobre as comunicações de segurança
 - iii. Audições públicas

a) Recolher informações importantes sobre os medicamentos

²² Definição de “Dossiê principal do sistema de farmacovigilância”, segundo a Diretiva 2010/84/UE de 15 de dezembro: “Uma descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância utilizado pelo titular da autorização de introdução no mercado no que diz respeito a um ou vários medicamentos autorizados.”

i. Plano de gestão de risco²³

A nova legislação reforçou os procedimentos referentes ao PGR e tornou-o obrigatório para todas as novas AIMs, assim como, a submissão de um resumo do PGR²⁴. Desde março de 2014, a EMA publica o resumo do PGR para os medicamentos aprovados por processo centralizado. (8) O PGR veio ajudar a passar de uma farmacovigilância reativa, baseada na notificação espontânea e na sua capacidade de deteção de sinais, avaliação e ação com base numa reavaliação da relação benefício-risco do medicamento, para uma Farmacovigilância proactiva, que pretende identificar áreas de incerteza importantes e aciona as medidas necessárias para a minimização dessas incertezas. (14)

Com a nova legislação o PRAC avaliou 48 PGR em 2012, 637 em 2013 e 597 em 2014. Os Estados Membros (EM) coletivamente avaliaram 3500 PGR em 2012, 7500 em 2013 e 9000 em 2014 referentes aos procedimentos nacionais de pedido de AIM. Em Portugal o INFARMED avaliou 286 PGR em 2012, 625 em 2012 e 646 em 2014. (12)

ii. Relatório periódico de segurança²⁵ (RPS)

A nova legislação redefiniu a estrutura e formato do RPS²⁶ e prevê a possibilidade de haver uma avaliação única do RPS (PSUSA²⁷) de múltiplos medicamentos que contenham a mesma substância ativa ou combinação de substâncias ativas. A avaliação única do RPS iniciou-se em julho de 2012 para os medicamentos autorizados por procedimento centralizado e em abril de 2013 para os medicamentos autorizados por procedimento nacional. (8)

Os RPS de medicamentos genéricos já não são necessários submeter por rotina, a não ser que seja solicitado pelas autoridades regulamentares. (8)

O PRAC avaliou 20 RPS em 2012, 436 em 2013 e 471 em 2014. Desta avaliação a maioria das AIM permaneceram inalteradas, no entanto cerca de 1 em cada 5 RPS avaliados resultaram em alterações às AIMs, tais como atualizações às informações do medicamento para melhorar a informação sobre efeitos secundários ou precauções a ter quando tomar/usar o medicamento (ver Figura 1). Os RPS submetidos às Autoridades Competentes dos EM foram cerca 5000 em 2012, 3500 em 2013 e 3000 em 2014.

²³ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP); Module V – Risk management systems (Rev 1); Abr.2014.

²⁴ Parte VI do Plano de Gestão de Riscos.

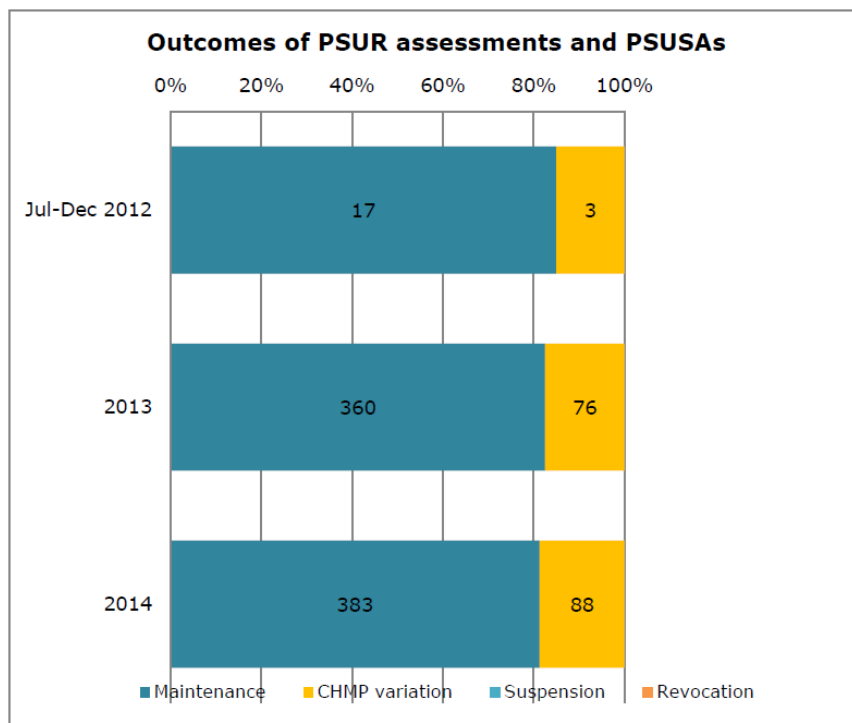
²⁵ Definição:

²⁶ Os novos relatórios dão muito mais ênfase à avaliação da relação benefício-risco e dados acumulativos.

²⁷ Periodic safety update report of single assessment (PSUSA).

Adicionalmente, nos mesmo anos, foram avaliados pelas mesmas autoridades nacionais 62, 151 e 116 RPS por *worksharing*. (12) (8)

Figura 1 - Resultados da avaliação de RPS e PSUSA pelo PRAC, entre setembro de 2012 e dezembro de 2014.



Fonte: Report from the commission - Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012-2014).

iii. Base de dados de RPS

Em 2015 as funcionalidades da base de dados de RPS foram auditadas com sucesso. (12) A partir de 13 de junho de 2016 passou a ser obrigatório o envio do RPS para um repositório central na EMA. Os relatórios da avaliação também vão ficar disponíveis no repositório central. (8)

Este repositório tem como finalidade facilitar a submissão do RPS pela Indústria Farmacêutica e principalmente o acesso seguro e oportuno a todos os utilizadores autorizados (as Autoridades Regulamentares dos EM, a EMA, os comités da EMA e a Comissão Europeia). (8)

iv. Estudos de segurança e eficácia pós-autorização

A nova legislação veio reforçar a base legal das Autoridades Competentes para solicitar estudos de pós-comercialização de qualquer medicamento autorizado visando avaliar o seu perfil de eficácia e de segurança, ou a efetividade das medidas de gestão de risco instituídas, bem como solicitar a monitorização adicional para medicamentos específicos. (8) (3) Desde julho de 2012 a dezembro de 2014, o PRAC reviu 38 protocolos de estudos

de segurança pós-autorização (PASS) não intervencionais impostos pela EMA e os EM avaliaram adicionalmente 17 protocolos de PASS para medicamentos autorizados nacionalmente. (8)

v. Submissão eletrónica de informação sobre os medicamentos

A nova legislação²⁸ obriga os titulares de autorizações de introdução no mercado a enviarem à EMA, por via eletrónica, informações sobre os medicamentos para uso humano autorizados na União (tenham sido autorizados por procedimento centralizado ou nacional). (8) (12)

Esta base de dados assegura que a EMA, as Autoridades Nacionais Competentes e a Indústria Farmacêutica têm informações precisas, completas e fiáveis, sobre os medicamentos, substâncias e organizações. (8)

Durante 2014, foi solicitado à Indústria Farmacêutica para re-submeter a informação sobre os medicamentos à EMA, para confirmar que a informação estava atualizada, completa e de grande qualidade. (8)

Em 2015 esta base de dados tinha informação superior a 580.000 medicamentos de aproximadamente 4.300 TAIM. (12)

Desde o início de 2015, que o fundamental é manter a informação atualizada. Para isso, os TAIM têm de enviar à EMA informação sobre novas AIM no prazo de 15 dias de calendário e 30 dias de calendário sempre que sejam aprovadas alterações aos termos de AIM (alterações, transferências, renovações, suspensões, revogações ou cessação). (8)

vi. Notificação de casos suspeitos de RAM pelos profissionais de saúde e doentes

Com a nova legislação os doentes puderam começar a notificar as RAMs diretamente às Autoridades Regulamentares Nacionais, através de diversos meios e aos TAIM. (8)

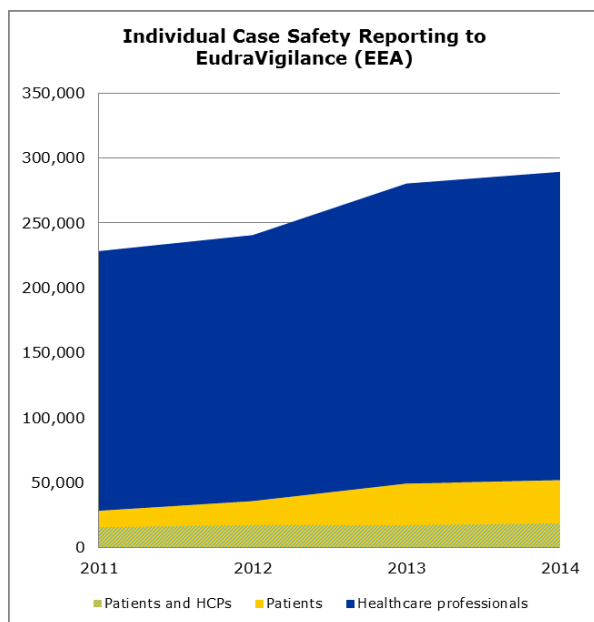
Sendo a transparência um princípio orientador fundamental da EMA, a EMA publica os efeitos secundários suspeitos²⁹. A base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas (<http://www.adrreports.eu>) pode ser consultada por todos os intervenientes, incluindo o público em geral. (8)

²⁸ Artigo 57 do Regulamento n.º 1235/2010 de 15 de dezembro.

²⁹ Acontecimentos clínicos que foram observados após a utilização de um medicamento, mas que não estão necessariamente relacionados com esse medicamento, nem são necessariamente causados por ele.

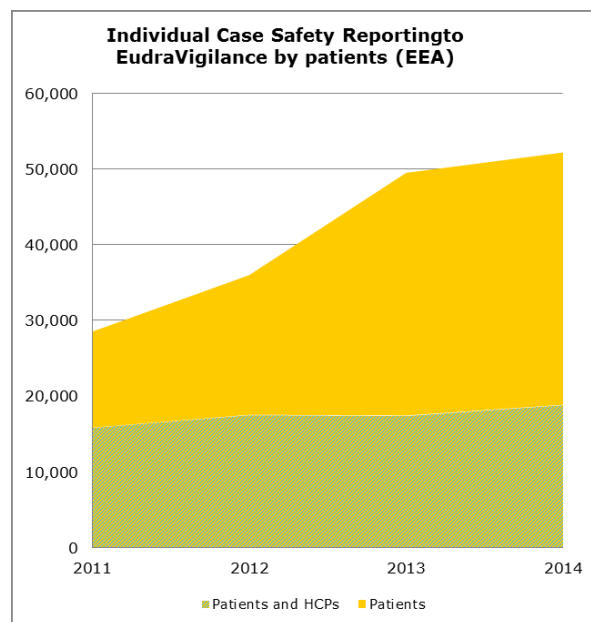
Desde a implementação da nova legislação que os casos suspeitos de RAM têm aumentado consistentemente, de 240.000 em 2012 para perto dos 290.000 em 2014 (um aumento de $\pm 21\%$) (ver Figura 2). (12) O número de casos suspeitos de RAM notificados por doentes aumentaram aproximadamente 50 % em 2 anos e meio (até dezembro de 2014). Estes casos incluem notificações que não foram reportados por outros notificadores, o que representa que era informação que não seria obtida por outra via (ver Figura 3). (12)

Figura 2 - Casos de RAM notificados à Eudravigilance



Fonte: Report from the commission - Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012-2014).

Figura 3 - Casos de RAM notificados à Eudravigilance por doentes.



Fonte: Report from the commission - Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012-2014).

vii. Dossiê principal do sistema de farmacovigilância

O TAIM é obrigado a manter o dossiê principal do sistema de farmacovigilância permanentemente disponível para submissão ou inspeção pelas autoridades regulamentares. (8) O TAIM apresenta a referida cópia no prazo máximo de sete dias após a receção do pedido das autoridades regulamentares.³⁰

viii. Requisitos para a notificação de cessação da comercialização ou retirada do mercado

Desde a alteração de outubro de 2012³¹ à nova legislação de farmacovigilância, que os TAIM de medicamentos são obrigados a comunicar com a EMA qualquer ação para

³⁰ Artigo 23 da Diretiva n.º 2010/84/UE de 15 de dezembro.

³¹ Introduzida pela Diretiva n.º 2012/26/CE de 25 de outubro.

retirar o medicamento do mercado, assim como a razão desta ação, quando a decisão é baseada em qualquer um dos seguintes fundamentos (8):

- o medicamento é prejudicial
- o medicamento tem falta de efeito terapêutico;
- a relação risco-benefício do medicamento não é favorável;
- a composição qualitativa e quantitativa do medicamento não é a declarada;
- foram identificados problemas com o fabrico ou inspeção.

ix. Pesquisa na literatura médica

A nova legislação de farmacovigilância obriga a EMA a fornecer um serviço de monitorização de suspeitas de RAM para um grupo de medicamentos selecionados. Este serviço iniciou-se em pleno em 1 de setembro de 2015, para 400 grupos de substâncias ativas (300 grupos de substâncias ativas de origem química e 100 grupos de substâncias de origem vegetal). (8)

Este serviço pretende assegurar que os casos de RAM encontrados na literatura médica são disponibilizados na base de dados *Eudravigilance* no formato eletrónico pretendido. Estes casos são subsequentemente enviados às Autoridades Nacionais Competentes dos EMs. (8)

A Indústria Farmacêutica autenticada pelo sistema pode obter os casos de RAM diretamente da *Eudravigilance* para as suas bases de dados, e permitir deste modo o cumprimento, sempre que aplicável, com as suas obrigações legais fora do Espaço Europeu. (8)

b) Analisar e compreender os dados e informações

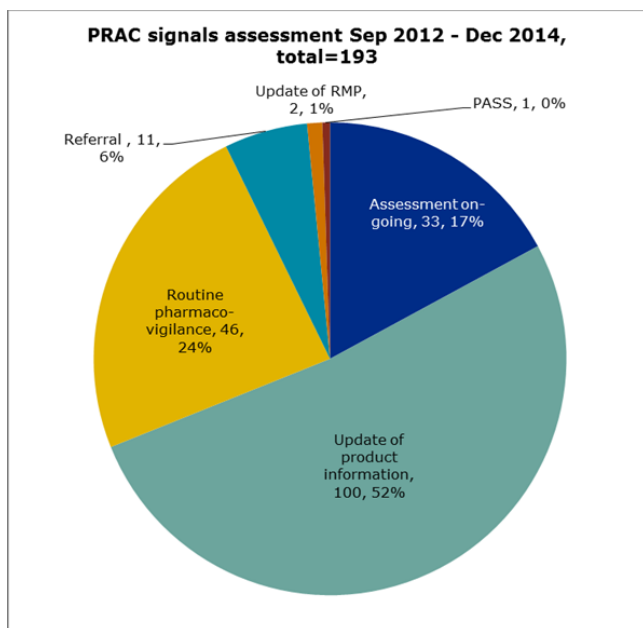
x. Reforçar a deteção de sinal

A nova legislação de farmacovigilância veio reforçar o processo de deteção de sinal em medicamentos autorizados centralmente e fortalecer a coordenação dos EMs na deteção de sinal em medicamentos autorizados nacionalmente. (8)

Entre setembro de 2012 e dezembro de 2014 foram avaliados 193 sinais pelo PRAC, dos quais mais de 50% resultaram em alterações das informações do medicamento (ver

Figura 4).

Figura 4 - Resultado da avaliação dos sinais detetados pelo PRAC, entre setembro de 2012 e dezembro de 2014.



Fonte: Report from the commission - Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012-2014).

xi. Melhorar a *Eudravigilance*

Em novembro de 2017 está prevista uma atualização da base de dados *Eudravigilance*.

Esta atualização vai permitir:

- ✓ melhorar a análise dos dados,
- ✓ melhorar a deteção de sinal,
- ✓ melhorar a qualidade das notificações RAM,
- ✓ aumentar a capacidade de armazenamento das notificações RAM (necessária devido ao novo requisito de notificar as RAM não graves diretamente à base de dados),
- ✓ simplificar a notificação,
- ✓ melhorar o acesso da Indústria Farmacêutica,
- ✓ reforçar a segurança da autenticação, autorização e transação de dados,
- ✓ partilhar a informação diretamente com a *Uppsala Monitoring Centre*.

xii. Medicamento sujeito a monitorização adicional

Este foi um conceito introduzido pela nova legislação de farmacovigilância, para informar os doentes e à população em geral de que aquele medicamento está a ser especialmente monitorizado pelas autoridades regulamentares.

Em colaboração com os Estados-Membros, a EMA elabora, gere e publica uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Esta lista foi inicialmente publicada pela EMA em Abril de 2013 e é revista mensalmente pelo PRAC. (8)

Os medicamentos podem ser incluídos nesta lista quando são aprovados pela primeira vez ou em qualquer altura do seu ciclo de vida. Estes medicamentos ficam nesta lista durante 5 anos ou até o PRAC decidir que podem ser retirados. (8)

Estes medicamentos são facilmente identificados no resumo das características do medicamento e no folheto informativo, através do triângulo equilátero invertido de cor preta e um texto normalizado no qual se solicita expressamente aos doentes que comuniquem todas as suspeitas de reações adversas ao seu médico, farmacêutico ou profissional de saúde, ou diretamente ao sistema nacional de notificação espontânea.

Em dezembro de 2014, a lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional continha 193 medicamentos autorizados a nível central e 8 substâncias em 1269 medicamentos autorizados a nível nacional. (12)

c) Ações regulamentares para salvaguardar a saúde pública

i. Alterações propostas pelos comités científicos e impostas pelos organismos oficiais

A nova legislação farmacêutica criou o PRAC, que começou a reunir-se em julho de 2012. Esta legislação também mudou o mandato do Grupo de Coordenação existente para o Reconhecimento Mútuo e Procedimentos Descentralizados - Humano (CMDh³²). Este grupo passou a liderar a tomada de decisões com base em recomendações do PRAC para medicamentos autorizados a nível nacional, garantindo a aplicação harmonizada das recomendações de segurança em todos os EMs. (8)

ii. Reforçar os procedimentos por arbitragem

O artigo 107ºI introduzido pela nova legislação e alterado em outubro de 2012³¹ veio disponibilizar um novo tipo de arbitragem que poderá ser iniciado, por um EM ou pela Comissão Europeia, quando for necessário avaliar rapidamente questões de segurança relacionadas com um medicamento ou classe de medicamentos disponível(is) na Europa. (8) Situações que podem iniciar este tipo de arbitragem:

³² O grupo responsável pela análise e coordenação das questões relativas à autorização de medicamentos humanos em dois ou mais Estados-Membros, em conformidade com o reconhecimento mútuo ou descentralizado marketing.

- Suspensão ou revogação de uma AIM;
- Proibição do fornecimento de um medicamento;
- Alterações significativas de um AIM (retirar indicações terapêuticas, redução da dosagem recomendada ou novas contra-indicações);
- Um EM ou a Comissão Europeia tenham sido informados pelo TAIM de que, por razões de segurança, o titular interrompeu a introdução de um medicamento no mercado, tomou medidas para assegurar a retirada da autorização de introdução no mercado ou tenciona fazê-lo, ou não requereu a renovação da autorização de introdução no mercado.

Este procedimento pode ser aplicado independentemente de o medicamento ter sido autorizado centralmente ou nacionalmente.

Todas as arbitragens de segurança são avaliados pelo PRAC, cujas recomendações são utilizadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) ou o CMDh para tomarem as suas decisões. (8)

Sendo a transparência um princípio orientador fundamental da EMA, a EMA publica no seu *site* a informação sobre cada arbitragem e dá a oportunidade ao público de participar nas arbitragens através de audiências públicas. (8)

d) Comunicação com os intervenientes

i. Publicação de informações sobre os medicamentos

De acordo com a legislação, a EMA publica as agendas e minutas de todos os comités. A EMA também publica os comunicados de segurança sobre questões relevantes. (8)

Foram publicados 14 comunicados de segurança na segunda metade de 2012, 78 em 2013 e 57 em 2014. (12)

ii. Coordenação sobre as comunicações de segurança

A nova legislação dá à EMA a responsabilidade pela coordenação das atividades das Autoridades Nacionais Competentes em matéria de comunicados de segurança e dos respetivos calendários de difusão.

Esta coordenação visa assegurar a consistência e coerência dos comunicados de segurança dos medicamentos que estão disponíveis em mais de um Estado-Membro. (8)

iii. Audições públicas

A nova legislação de farmacovigilância dá à EMA a possibilidade de organizar audições públicas em processos de arbitragens relacionados com a segurança (artigo 20 do Regulamento n.º 726/2004, artigo 31 e artigo 107.ºI da Directiva 2010/84/UE). (8)

As audiências públicas destinam-se a apoiar a tomada de decisão do PRAC, fornecendo perspectivas, conhecimento e introspeção sobre a forma como os medicamentos são usados na prática clínica. (8)

A revisão da legislação de farmacovigilância veio disponibilizar instrumentos, como planos de gestão de riscos, estudos de pós-autorização, deteção de sinal e a sua gestão a nível Europeu, avaliação dos relatórios periódicos, revisão da informação disponível sobre os medicamentos através das arbitragens, que representam uma abordagem cada vez mais pró-ativa em relação à segurança dos medicamentos. (12)

1.2 Sistema Português de Farmacovigilância

Em 1957, no distrito de Castelo Branco, ocorreram alguns casos fatais associados ao consumo de um antibiótico por crianças, o que originou a publicação de legislação (Lei 41448 / 57) que condicionava a autorização de introdução de novos medicamentos no mercado terapêutico à sua prévia avaliação. Naquela época foi uma legislação pioneira no espaço europeu. (3)

Até aos finais da década de 80, a farmacovigilância ainda não havia sido implementada em Portugal apesar de em abril 1978, em antecipação da criação formal do Serviço Nacional de Saúde, ter sido entregue ao então ministro da saúde³³ pelas mãos do professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, António Pinto Brojo, uma proposta da Ordem dos Farmacêuticos que contemplava a criação de um centro de farmacovigilância. (15)

Somente após a entrada de Portugal para a Comunidade Económica Europeia (CEE), em 1986, foram criadas condições para a criação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). Assim, em 1991 foi publicado o Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei 72/91, de 8 de fevereiro) que adotando Diretivas Comunitárias sobre a aprovação, participação, controlo de qualidade e fabricação de medicamentos, cria a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, refere pela primeira vez num diploma legal à Farmacovigilância e estabelece 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 dum medicamento. Enquanto não for criado um sistema nacional de farmacovigilância, a DGAF deve estudar estas informações e propor as medidas que achar convenientes para defesa da saúde pública.”³⁴. (3) (16)

No ano seguinte, o Despacho Normativo 107/92, cria o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), bem como o Centro Nacional de Farmacovigilância, que na sua primeira fase recolhia a informação proveniente dos TAIM, dos médicos prescritores, os quais, em meio hospitalar, se articulariam com os respetivos serviços farmacêuticos. (16) (3)

³³ António Arnaut.

³⁴ Este documento foi revogado em 2006 pelo Decreto-Lei nº 176/2006, de 30.08.06.

Em 1992, Portugal é caracterizado como um país onde existe um elevado número de medicamentos à mercê de uma política bastante permissiva e onde os clínicos ou não estão sensibilizados para reconhecer a iatrogenia³⁵ medicamentosa quando existisse e/ou o sistema implementado não incentivava a esta prática. (17) Identificadas estas situações, um ano depois, o Decreto-Lei nº 10/93, de 15 de janeiro extingue a Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos e cria o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), organismo central do Ministério da Saúde. (16) O Decreto-Lei n.º 353/93 aprova a orgânica do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, que vai reunir todas as funções inerentes ao medicamento, e integra o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF), o qual visa continuar a implementação do SNF. Neste período inicia-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. (3) Ainda em 1993, com a criação do INFARMED, Portugal juntou-se ao Programa da OMS. (5)

No entanto, a participação dos profissionais de saúde na década de 90 foi muito reduzida o que comprometia o sucesso de um sistema de vigilância que se baseava na notificação espontânea. O cariz fortemente centralizado do Sistema também contribuía para o seu menor sucesso. A constatação do reduzido número de notificações enviado ao SNF, que até 1997 foi sempre inferior a 300 por ano, originou um conjunto de alterações estruturais visando a descentralização do Sistema, expressas na Portaria nº 605 / 99. (3) Esta Portaria definiu novos objetivos e funções para o Sistema, agora designado por Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano, e estabeleceu a sua nova organização. O Centro Nacional de Farmacovigilância passou a ser designado por Serviço de Farmacovigilância do INFARMED, foram criadas as Unidades Regionais de Farmacovigilância e os Delegados de Farmacovigilância, que são profissionais de saúde a quem compete divulgar o sistema de farmacovigilância junto das estruturas prestadoras de cuidados de saúde a que pertençam e promover a notificação de reações adversas. (3) Em 2000, são criadas quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): a Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), a Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS)³⁶,

³⁵ Nesta altura a iatrogenia era considerada como toda a reação adversa medicamentosa não desejada e causada indiretamente pelo médico de forma não intencional. (17)

³⁶ 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. (3)

a Unidade de Farmacovigilância dos Açores (atualmente desativada) e o Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC). (16) Estas unidades foram constituídas após um concurso público e ao abrigo da portaria nº 605/99, de 05 de agosto. 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. (16)

Estas Unidades são entidades com autonomia técnica e administrativa, especialmente vocacionadas para a área da farmacologia e da farmacoepidemiologia, estão sediadas, nas diversas regiões, geralmente em Instituições Universitárias de Ensino e/ou Investigação em Saúde, exercendo a sua atividade em estreita colaboração com o INFARMED, com o qual celebram protocolos de colaboração ou contratos de prestação de serviços. Compete às UF, a receção, classificação, processamento e validação das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas, incluindo a determinação do nexo de causalidade. Têm também como função divulgar e promover, nas áreas geográficas que lhes são adstritas, atividades de farmacovigilância e apresentar propostas para a realização de estudos de farmacoepidemiologia no âmbito do Sistema. (3)

Em 2002, foi aprovado o Decreto-Lei nº 242/2002, de 05 de novembro, 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/UE, de 06 de novembro, da Comunidade Europeia. (16) Em 2003 é publicado novo Regulamento Interno do INFARMED (Portaria nº 271/03) que reestrutura o Sistema. Este é agora constituído pelo Departamento de Farmacovigilância do INFARMED, que coordena toda a atividade de farmacovigilância através da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) e integra as Unidades Regionais de Farmacovigilância; os Delegados de Farmacovigilância; os Profissionais de Saúde; os Serviços de Saúde e os Titulares de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos. (3)

Em 2006, foi aprovado o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto (considerado o novo Estatuto do Medicamento). Este decreto-Lei transpôs a legislação comunitária em vigor sobre o medicamento e veio unificar e agregar toda a legislação dispersa da área do medicamento. O novo Estatuto do Medicamento veio estabelecer o regime jurídico para a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respetiva inspeção,

incluindo, designadamente, os medicamentos homeopáticos, os medicamentos radiofarmacêuticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas de uso humano.

Com a implementação da Diretiva n.º 2010/84/UE em Julho de 2012 e da Diretiva n.º 2012/26/UE de 25 de outubro de 2012, que alteram a Diretiva 2001/83/CE no que diz respeito à farmacovigilância, foram aprovados os Decretos-Lei n.º 20/2013 de 14 de Fevereiro e Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro de 2013 para transpor para o ordenamento jurídico nacional as Diretivas anteriores respetivamente.

O atual Estatuto do Medicamento, define a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para uso Humano e enuncia os seus objetivos e as atividades de coordenação desenvolvidas pelo INFARMED.

Estrutura:

- a) O serviço responsável pelas atividades de farmacovigilância do INFARMED, I.P.;
- b) As unidades de farmacovigilância;
- c) Os profissionais de saúde;
- d) Os serviços de saúde;
- e) Os titulares de autorização de introdução no mercado de medicamentos;
- f) Os doentes.

Objetivos:

- a) Recolha sistemática de informações sobre os riscos dos medicamentos para os doentes ou para a saúde pública, principalmente no que respeita a reações adversas:
 - i. no ser Humano, derivadas da utilização do medicamento nos termos da autorização de introdução no mercado ou fora desses termos, incluindo sobredosagem, mau uso, abuso e erros de medicação;
 - ii. associadas a exposição ocupacional.
- b) Avaliação científica de toda a informação referida na alínea anterior;
- c) Ponderação das medidas de segurança adequadas à prevenção ou minimização dos riscos;
- d) Adoção das medidas regulamentares necessárias, respeitantes à autorização de introdução no mercado;

- e) Tratamento e processamento da informação, nos termos resultantes das normas e diretrizes nacionais e da União Europeia, designadamente pela sua comunicação aos outros EM e à EMA, bem como pela participação, a pedido da Comissão Europeia, na harmonização e normalização de medidas técnicas de farmacovigilância a nível internacional, sob a coordenação daquela EMA;
- f) Comunicação e divulgação de outra informação pertinente aos profissionais de saúde, aos doentes e ao público em geral.

Atividades de coordenação da competência do INFARMED:

- a) Receber, avaliar e emitir informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos;
- b) Definir, delinear e desenvolver sistemas de informação e as bases de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância;
- c) Validar a informação contida nas bases de dados de reações adversas;
- d) Superintender e coordenar as atividades das unidades e delegados de farmacovigilância;
- e) Colaborar com os centros nacionais de farmacovigilância de outros países, em particular com os dos EM, a EMA e a OMS nas atribuições referentes a esta área;
- f) Realizar e coordenar estudos sobre a segurança de medicamentos;
- g) Proceder à troca de informação com organismos internacionais na área da farmacovigilância e representar o SNF perante aqueles organismos;
- h) Informar os TAIM de medicamentos sobre notificações de suspeitas de reações adversas que envolvam os seus medicamentos;
- i) Promover a formação na área da farmacovigilância;
- j) Colaborar com outras entidades públicas ou privadas, designadamente universidades, em atividades relevantes para esta área.

No âmbito do Sistema de Farmacovigilância, o INFARMED, I.P.:

- a) Adota todas as medidas adequadas para incentivar a notificação de suspeitas de reações adversas por parte dos doentes e dos profissionais de saúde, isoladamente ou, na medida do necessário, com a participação das organizações representativas dos consumidores, dos doentes e dos profissionais de saúde;
- b) Coloca à disposição dos doentes meios, nomeadamente eletrónicos, que facilitem a notificação das suspeitas referidas na alínea anterior;

- c) Adota medidas adequadas à obtenção de dados precisos e verificáveis para a avaliação científica das notificações de suspeitas de reações adversas;
- d) Publica, em tempo útil, na sua página eletrónica e, se necessário, nos meios de comunicação social, as informações relevantes para a utilização de determinado medicamento, relacionadas com questões de farmacovigilância;
- e) Assegura, através de métodos de recolha de informações e, se necessário, através do acompanhamento das notificações de suspeitas de reações adversas, que as notificações destas suspeitas relativas a medicamentos biológicos receitados, distribuídos ou vendidos em Portugal, identificam esses medicamentos através do nome e do número de lote.

O Estatuto do Medicamento estabelece ainda que o INFARMED, I.P., deve auditar periodicamente o Sistema de Farmacovigilância e comunicar os resultados dessas auditorias à Comissão Europeia com uma periodicidade bianual.

Em suma, o Sistema de Farmacovigilância Português tem evoluído bastante no sentido de Proteger os doentes e a Saúde Pública.

1.3 Farmacovigilância

Independentemente dos sistemas de farmacovigilância adotados, sejam eles baseados numa farmacovigilância reativa ou proativa, a farmacovigilância tem sempre o mesmo objetivo:

“Proteção dos doentes e da Saúde Pública.”

Para o conseguir, o Sistema de Farmacovigilância atualmente em vigor tenta o atingir através da:

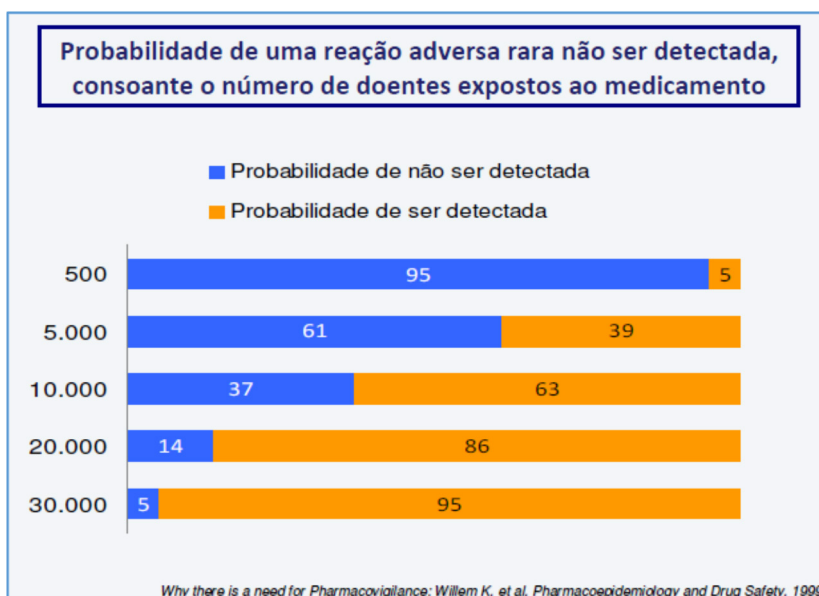
- ✓ **prevenção de RAM** decorrentes da utilização de medicamentos aprovados, dentro ou fora dos termos da AIM e/ou em contexto de exposição ocupacional e
- ✓ **promoção da utilização segura e eficaz dos medicamentos**, facultando atempadamente informação de segurança a doentes, profissionais de saúde e à população em geral.

Assim, a farmacovigilância tenta contribuir para assegurar aos prestadores de cuidados de saúde e aos seus utilizadores, que o arsenal terapêutico disponível é cada vez mais poderoso, diversificado e eficaz, mas também cada vez mais seguro. [2]

Apesar de todas as evoluções científicas, tecnológicas e cognitivas, as AIMs dos medicamentos continuam a ter limitações inevitáveis na informação coligida durante a fase de pré-comercialização, particularmente em relação à sua segurança e eficácia quando utilizados na população em geral. Esta situação acontece porque os ensaios clínicos que são utilizados para assegurar a eficácia e segurança dos medicamentos têm as seguintes limitações: (5) (14)(10,11)

- ✓ Número restrito de indivíduos, o que torna difícil a deteção de RAM raras e muito raras.
 - O número de doentes habitualmente envolvidos nos ensaios clínicos não permite identificar as RAM raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$). Têm que ser tratadas 30.000 pessoas com um medicamento para nos assegurarmos que encontramos pelo menos um doente com uma RAM que tenha uma incidência de 1 para 10.000 indivíduos expostos (ver *Figura 5*). (11) (18)

Figura 5 - Probabilidade de uma reação adversa rara não ser detectada, consoante o número de doentes expostos ao medicamento.



Fonte: Gestão de sinal. Guerra, Leonor Nogueira. Curso Avançado em Assunto Regulamentares de Medicamentos e Produtos de Saúde. 2016.

- ✓ População específica.
 - Os indivíduos expostos nos ensaios clínicos são selecionados (as mulheres grávidas e a amamentar são excluídas dos ensaios clínicos) e em número reduzido. Muitas vezes apenas entram indivíduos de determinadas faixas etárias.
 - Normalmente não são incluídos idosos e crianças.
- ✓ Exclusão de terapêuticas associadas
 - Mesmo quando os indivíduos nos ensaios clínicos estão a ser tratados com medicamentos, os resultados são limitados, tendo em consideração todas as interações medicamentosas possíveis quando o medicamento é comercializado.
- ✓ Exclusão de patologias concomitantes
 - O que torna difícil a deteção de fatores de risco.
- ✓ Curta duração
 - Normalmente o ensaio clínico apenas dura algumas semanas e não existe seguimentos dos indivíduos por um período longo. Assim, é muito difícil detetar RAM tardias.
- ✓ Ambiente controlado
 - Uma das condições de qualquer ensaio clínico é controlo do ambiente em que o ensaio clínico é realizado, não sendo por isso possível identificar de

forma correta erros de medicação, uso off-label ou abuso que o medicamento está sujeito na prática clínica habitual.

- ✓ Focados na demonstração da eficácia do ensaio clínico.

Por conseguinte, sendo as condições nos ensaios clínicos tão diferentes da prática clínica habitual, é necessário haver uma monitorização do medicamento após a sua comercialização e uma avaliação contínua da sua relação benefício-risco. (5) Só assim é possível conhecer as seguintes informações sobre o medicamento:

- ✓ o seu perfil de segurança completo
- ✓ RAM raras
- ✓ RAM tardias
- ✓ RAM resultante da exposição crónica ao medicamento
- ✓ RAM resultante de interações medicamentosas
- ✓ RAM em populações não estudadas nos ensaios clínicos (crianças, idosos, doentes com comorbilidades)
- ✓ RAM resultante de erros de medicação e abuso
- ✓ RAM resultante da utilização *off-label*

Para que os Sistemas de Farmacovigilância consigam recolher a informação necessária, todos os intervenientes (ver *Figura 6*) – doentes, profissionais de saúde, investigadores, universidades, Indústria Farmacêutica, governos, organizações internacionais e comunicação social – têm que participar com integridade e sentido de responsabilidade coletiva. (10) (9) Os profissionais de saúde³⁷ e a Indústria Farmacêutica têm uma obrigação legal de notificar ao Sistema Nacional de Farmacovigilância e um papel fundamental na deteção, notificação, determinação da gravidade e estabelecer a imputação da causalidade das reações adversas. (5) Apesar de os profissionais de saúde compreenderem que nenhum medicamento é completamente seguro, poucos estarão conscientes do impacto global das reações adversas medicamentosas nos serviços de saúde. (19) Desde julho de 2012, com a implementação da nova legislação de farmacovigilância os doentes passaram a fazer parte da estrutura do Sistema de

³⁷ Instituído inicialmente pelo Decreto-Lei 272/95, de 23 de Outubro de 1995 que foi revogado pelo Decreto-Lei 176/2006, de 30 de agosto. No entanto, manteve a obrigação legal dos profissionais de saúde notificarem as reações adversas as Autoridades Competentes.

Farmacovigilância e passaram a poder notificar diretamente ao INFARMED e/ou ao TAIM.

Figura 6 - Intervenientes do Sistema de Farmacovigilância.



Fonte: Nuno Romão

Apesar de existem diversas fontes de informação de segurança (ex: Relatórios Periódicos de Segurança (RPS); Planos de Gestão do Risco (PGR); Estudos pós-autorização (Post Authorisation Safety Studies – PASS); Base de dados de registos médicos de doentes (doenças e/ou prescrição); Dados de ensaios clínicos publicados; Literatura científica publicada; Bases de dados de notificação espontânea de reações adversas; ensaios clínicos e não clínicos; estudos farmacoepidimiológicos; notificações espontâneas, etc.) nacionais e internacionais, a notificação espontânea³⁸ é considerada vital enquanto fonte de informação de segurança. (10) (9) (20) A sua contribuição para um melhor conhecimento dos fármacos é importantíssima e, sobretudo, para a promoção de uma prescrição de qualidade e para a proteção da saúde dos doentes. (10)

Notificação espontânea de suspeitas de RAM

A notificação espontânea apresenta várias vantagens em relação às restantes fontes, tais como:

- ✓ Abrange toda a população, todos os medicamentos e é aplicável durante todo o ciclo de vida do medicamento;
- ✓ É um método simples e económico;
- ✓ Tem um horizonte temporal longo;

³⁸ Consiste no relato não solicitado de um caso de suspeita de uma Reação Adversa que ocorreu num doente após administração de um medicamento, fora do âmbito de estudo intervencional ou observacional.

- ✓ Não interfere com a prescrição médica;
- ✓ Permite identificar fatores de risco;
- ✓ Está na origem de sinais precoces;
- ✓ É possível detetar RAMs raras.

Contudo, a notificação espontânea também tem algumas desvantagens, pois apresenta:

- ✓ limitações no cálculo da população exposta;
- ✓ dificuldades na deteção de
 - ↳ reações com quadros clínicos de patologias muito frequentes,
 - ↳ reações de latência prolongada;
- ✓ Sub –notificação³⁹;
- ✓ Qualidade da notificação;
- ✓ Atraso na notificação;
- ✓ Ausência de *follow-up* das reações;
- ✓ Baseia-se no critério subjetivo do notificador.

Apesar de todas estas limitações, a notificação espontânea continua a ser a melhor forma de conhecer os medicamentos no mundo real.

Critérios mínimos para notificar

Para ser possível notificar é necessário que a notificação espontânea preencha os critérios mínimos, que são:

1. Um doente identificável
2. Notificador identificável
3. Suspeita de reação adversa⁴⁰
4. Um ou mais medicamento(s) suspeito(s)

³⁹ Alguns autores sugerem que os Sistemas de Farmacovigilância baseados na notificação espontânea, são apenas notificados às Autoridades Competentes não mais de 10 % dos casos ocorridos. (32) (33) Estes dados poderão estar seriamente subdimensionados tendo em conta a avaliação dos casos reportados à *Eudravigilance* entre Julho de 2012 e dezembro de 2014 ter revelado que aproximadamente 50 % dos casos notificados por doentes, não seriam obtidos casos estes não tivesse notificado diretamente.

⁴⁰ Reação adversa é toda a reação involuntária e nociva a um medicamento. Isto inclui reações que possam ter ocorrido dentro ou fora dos termos da AIM, erros de medicação, Má utilização e Exposição ocupacional.

A identificação do doente e do notificador é obrigatória na notificação de uma suspeita de RAM. No entanto, a identificação do doente pode ser apenas um nome, iniciais do nome, idade ou grupo etário, data de nascimento ou sexo. (21) A identificação do profissional de saúde pode ser nome, iniciais ou morada e sempre que possível os seus contactos. (21)

Os profissionais de saúde têm também como obrigação comunicar tão rápido quanto possível, ao INFARMED ou às entidades ao seu serviço, as reações adversas e suspeitas de reações adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos. Podem ainda ser notificadas outras informações que sejam consideradas relevantes para a utilização do medicamento. No caso de notificações relativas a medicamentos biológicos, as mesmas devem incluir o nome do medicamento e o número do respetivo lote. (22)

Os TAIM têm de transmitir por meios eletrónicos à base de dados Eudravigilance, informações sobre todas as suspeitas de reações adversas graves ocorridas na União Europeia e em países terceiros no prazo de 15 dias, a contar do dia seguinte àquele em que o titular da autorização de introdução mercado em questão teve conhecimento do sucedido. Em 2017 têm de transmitir por meios eletrónicos à Eudravigilance informações sobre todas as suspeitas de reações adversas não graves ocorridas na União Europeia no prazo de 90 dias. Têm também de transmitir situações especiais, como (20):

- ✓ Exposição de um medicamento a um lactente ou a uma grávida;
- ✓ Falta de eficácia terapêutica;
- ✓ Suspeita de RAM relacionada com defeitos de qualidade ou falsificação de medicamentos;
- ✓ Suspeita de transmissão de um agente infeccioso via medicamento;
- ✓ Exposição a medicamentos teratogénicos na gravidez e sem ocorrência de RAM;
- ✓ Obrigação de notificação de acordo com Plano de Gestão de Risco.

Classificação da gravidade

O notificador pode classificar a gravidade da reação adversa. Assim, considera-se que o caso de RAM é grave quando preenche um dos seguintes critérios:

- ✓ Causam a morte;
- ✓ Colocam a vida em risco;
- ✓ Motivam ou prolongam a hospitalização;
- ✓ Resultam em incapacidade persistente ou significativa;

- ✓ Anomalia congénita ou malformação;
- ✓ Clinicamente relevantes.

Imputação de causalidade

A imputação de causalidade é um ato de julgamento clínico em que se avalia a possibilidade de um medicamento ter causado a reação adversa. É geralmente efetuada por introspeção global ou diagnóstico clínico diferencial, embora possa haver recurso a outros métodos, nomeadamente a árvores ou algoritmos decisoriais específicos como os de Jones ou de Naranjo, ou ainda a métodos bayesianos. (3) (16) Geralmente são utilizados os seguintes critérios, independentemente do método utilizado:

- ✓ Temporalidade;
- ✓ Efeito de suspensão;
- ✓ Efeito de reintrodução;
- ✓ Mecanismo de ação;
- ✓ Efeito de classe;
- ✓ Ausência de outras explicações.

Todas as notificações de suspeita de RAM são avaliadas, sendo-lhe atribuído um grau de probabilidade, de acordo com o sistema proposto pela OMS, que identifica 5 graus:

- ✓ Definitiva (certa);
- ✓ Provável;
- ✓ Possível;
- ✓ Improvável;
- ✓ Condicional/Não classificada
- ✓ Não classificável.

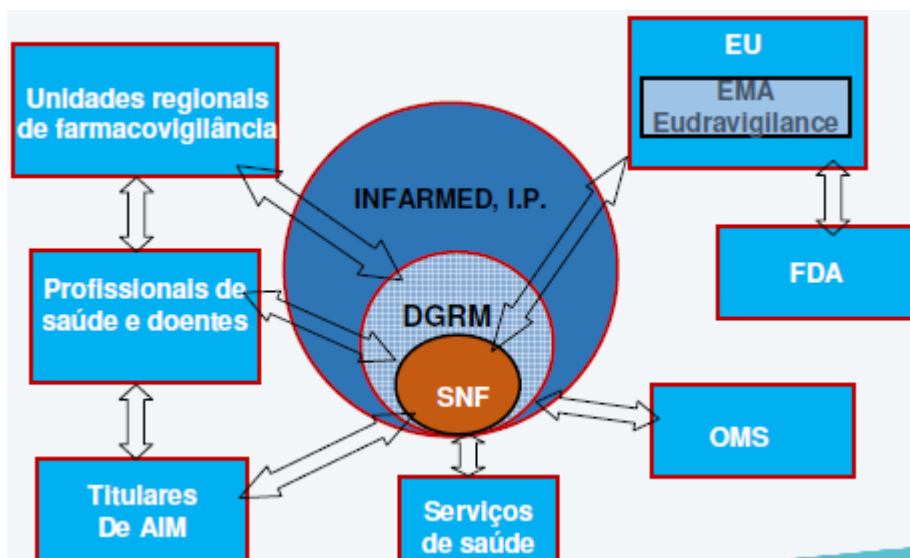
Os graus de probabilidade recomendados pela OMS e pela União Europeia são uma forma de harmonizar a avaliação das notificações espontâneas de suspeitas de RAM.

Envio da notificação espontânea

Sempre que uma notificação espontânea for recebida deve ser validada, analisada e incluída no Sistema de Farmacovigilância de quem a recebeu. As notificações podem ser comunicadas por qualquer meio de comunicação disponível (por carta, utilizando a ficha de notificação, por correio/fax, correio eletrónico, por telefone, através do website do

INFARMED ou da Indústria Farmacêutica). (20) (9) O sistema de comunicação entre os principais intervenientes nas notificações de reação adversa está descrito na Figura 7.

Figura 7 – Comunicações entre os vários intervenientes do Sistema de Farmacovigilância.



Fonte: *Farmacovigilância*. Pêgo, Alexandra. Curso Avançado em Assunto Regulamentares de Medicamentos e Produtos de Saúde. 2016.

As reações adversas, doenças, sinais e sintomas de doenças, indicações clínicas dos medicamentos e outras informações clínicas relevantes deverão ser codificadas de acordo com uma terminologia médica - **the Medical Dictionary for Regulatory Activities**, vulgarmente conhecido por MedDRA. Esta terminologia foi desenvolvida pela *International Conference on Harmonisation (ICH)* para padronizar, a nível nacional e internacional, o sistema de classificação de reações adversas. Foi adotada pela EMA em 2002 e pela FDA e Japão em 2003. (3)

Evolução da notificação de RAMs e o papel dos notificadores

O SNF assenta sobretudo na notificação espontânea de RAM, método considerado bastante eficiente em termos de geração de sinais⁴¹.

A nível mundial a notificação de RAM tem vindo a crescer exponencialmente desde 1968, atingido os 12 milhões de notificações em dezembro de 2015⁴²(ver

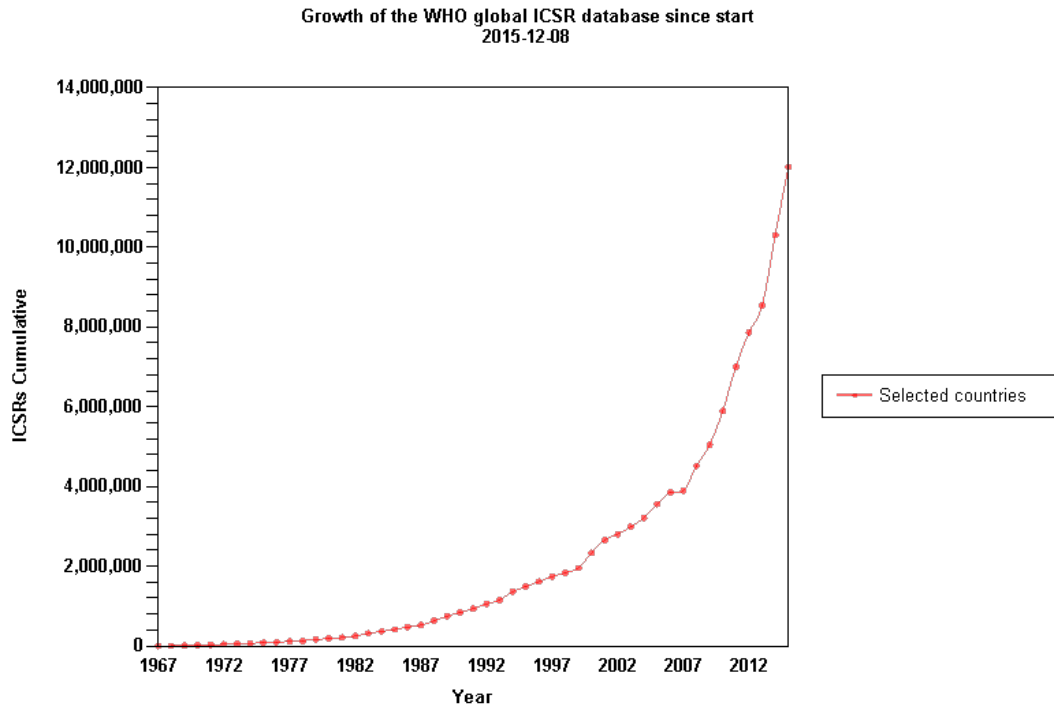
⁴¹ É a informação proveniente de uma ou várias fontes, incluindo observações e experiências, que aponta para a existência de uma nova relação potencial de causa- efeito, ou de um aspeto novo de uma relação conhecida entre uma intervenção e um evento ou um conjunto de eventos relacionados, quer adversos quer benéficos, que se considera ser suficientemente provável para justificar uma ação de verificação.

(34)

⁴² Em agosto de 2010 a Vigibase tinha recebido 5.5 milhões de notificações de RAMs.

Figura 8).

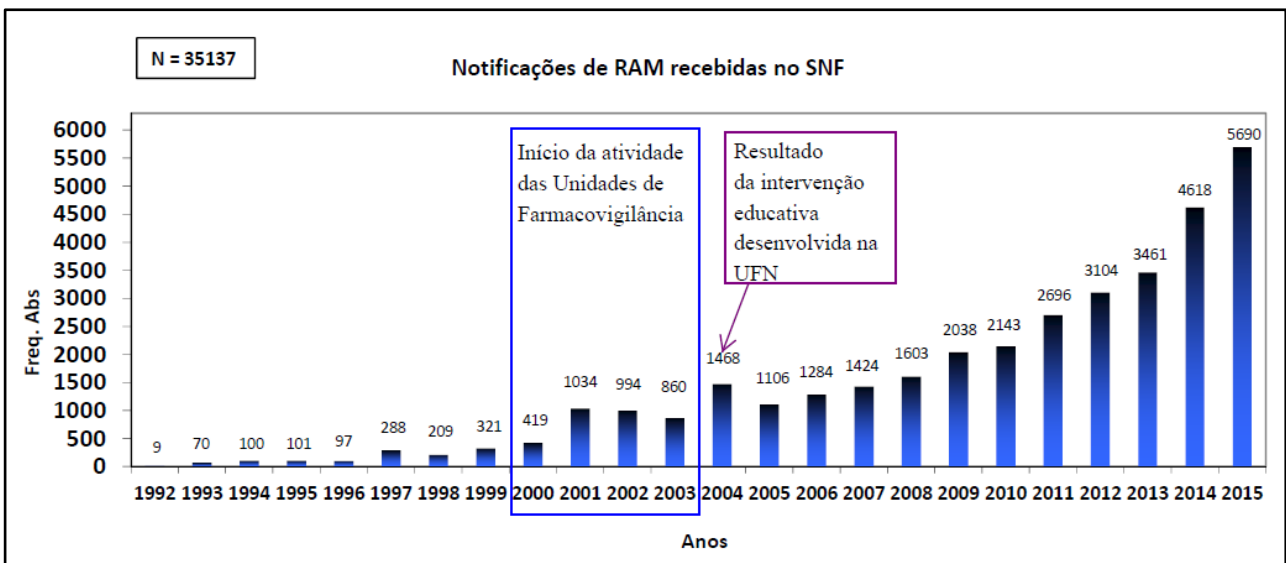
Figura 8 - Crescimento das notificações de RAMs incluídas na base de dados da OMS (VigiBase) desde o seu início.



Fonte: <http://who-umc.org>, [Online] 11 de Maio de 2016.

Em Portugal, a notificação de RAM também tem vindo a aumentar favoravelmente (ver Figura 9) e desde 2011 que foram ultrapassadas as 250 notificações por milhão de habitante recomendado pela OMS.

Figura 9 - Notificações de RAM recebidas no SNF.



Fonte: <http://www.infarmed.pt>. Consultado em 16 de agosto de 2016.

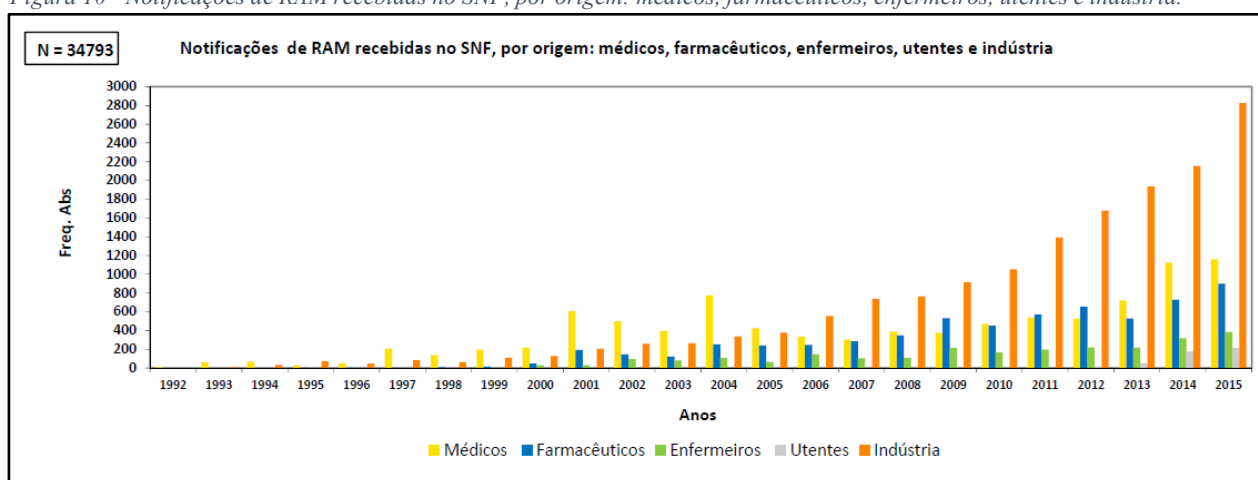
O Sistema Nacional de Farmacovigilância recebe notificações espontâneas principalmente de três proveniências: profissionais de saúde, Indústria Farmacêutica e utentes⁴³ (ver

Figura 10). Como seria de esperar, a nova legislação em Farmacovigilância veio incrementar o número de notificações reportadas às Autoridades Competentes.

A Indústria Farmacêutica foi a que mais contribuiu em Portugal para aumentar o número de notificações de RAM.

Dos profissionais de saúde os médicos e os farmacêuticos são os que mais notificam. No entanto os doentes já notificam tanto como os médicos em 2000.

Figura 10 - Notificações de RAM recebidas no SNF, por origem: médicos, farmacêuticos, enfermeiros, utentes e indústria.



Fonte: <http://www.infarmed.pt>. Consultado em 16 de agosto de 2016.

A notificação espontânea de uma reação adversa e a sua qualidade estão relacionadas com a natureza e qualidade da informação disponível ao notificador. (23)

Profissionais de saúde

A informação, especialmente a clínica e laboratorial, sobre o doente e o acontecimento adverso, são comprovadamente fatores determinantes na avaliação da relação causal. (23)

Em Portugal, o exercício da atividade farmacêutica não possibilita o acesso direto à informação clínica e laboratorial, e em oposição os médicos que têm essa informação conseguem estabelecer mais facilmente um grau de imputabilidade superior entre a reação adversa e o medicamento. (23) A falta de informação pode ser um dos motivos para explicar a diferença entre o número e a qualidade das notificações espontâneas reportadas pelos médicos e farmacêuticos. Em diversos estudos, a falta de informação e a proximidade com o doente são o principal argumento proposto para explicar as

⁴³ Desde Julho de 2012.

diferenças entre as notificações de Farmacêuticos hospitalares e Farmacêuticos comunitários. (23) (24)

No entanto, os médicos hospitalares notificam muito menos (até sete vezes menos, particularmente os médicos de especialidades cirúrgicas) do que os médicos dos cuidados primários. (25)

Um artigo de revisão sistemática da literatura realizado por Herdeiro et. al. onde se utilizou a escala de Inman⁴⁴ para tentar determinar as razões da subnotificação de reações adversas, as atitudes ligadas à atividade profissional (incentivos financeiros, medo de ser envolvido em litigações ou em investigações sobre o custo de prescrição, e ambição para publicar) não foram identificadas como a principal causa de subnotificação, mas sim o conhecimento e as atitudes do profissional de saúde em relação às reações adversas (ver Tabela 1). (24) (25) (26)

Tabela 1 - Atitudes identificadas por Herdeiros et. al. para a subnotificação dos profissionais de saúde. (24) (25) (26)

Factores de sub-notificação propostos por Inman	Descrição	Farmacêuticos	Médicos
Incentivos financeiros	Compensação financeira pela notificação da reação adversa.	✗ ¹	- ²
Complacência (Complacency)	As RAM realmente graves estão bem documentadas aquando da comercialização do medicamento.	✓	✓
Ignorância (Ignorance)	Apenas devo notificar as RAM graves e as inesperadas.	✓	✓
Timidez (Diffidence)	Só notificaria uma RAM se tivesse a certeza que ela estava relacionada com um determinado medicamento.	✓ (> 50%)	✓
Insegurança (Insecurity)	É quase impossível determinar que um determinado medicamento foi responsável por um quadro adverso em particular.	- ³	✓
Indiferença (Indifference)	A notificação de um caso não contribui para o conhecimento do medicamento.	-	✓
Letargia (Lethargy)	Desculpas dadas pelos profissionais de saúde para não notificarem.	-	-

¹ O farmacêutico português considera que é a sua obrigação profissional notificar as suspeitas de reação adversa. (24)

² Os médicos não se mostraram concordantes neste ponto. (25)

⁴⁴ Em 1976, Inman apresentou uma lista de sete pecados (financial incentive, legal aspects, ambition to publish, complacency, ignorance, diffidence e indifference) e mais tarde acrescentou um oitavo pecado (insecurity) como sendo as potenciais causas de subnotificação. Esta lista foi proposta a pensar nos médicos.

³ 50 % dos farmacêuticos no estudo, que notificaram, admitiram ter dificuldades em ter a certeza se um determinado medicamento é ou não responsável pela RAM. (24)

Os resultados obtidos nesses estudos são muito importantes, pois são fatores que podem ser potencialmente modificáveis através de programas que aumentem o conhecimento dos profissionais de saúde e mudem as suas atitudes. (26) De facto, estes resultados foram considerados em programas educacionais desenhados para colmatar as lacunas no conhecimento e nas atitudes dos profissionais de saúde. (26) (19) (27) (28) (29) Estes programas educacionais mostraram que influenciam muito os níveis quantitativos e qualitativos das notificações de RAM, contudo o seu efeito apenas é significativo durante um período limitado no tempo (um ano após um programa educacional de uma hora presencial⁴⁵). (19) Programas que utilizam métodos passivos e enviam material educacional não apresentaram qualquer alteração na notificação de RAM. (19)

Indústria Farmacêutica

A Indústria Farmacêutica é um dos intervenientes essenciais do SNF, pelo conhecimento que detém dos seus medicamentos e pela sua obrigação legal.

A Indústria Farmacêutica tem a obrigação de (22):

- ✓ Dispor, de modo permanente e contínuo, de uma pessoa responsável pela farmacovigilância possuidora das qualificações adequadas e que partilhe as responsabilidades de farmacovigilância do titular da autorização de introdução no mercado do medicamento;
- ✓ Gerir e disponibilizar, a pedido do INFARMED, I.P., o dossiê principal do sistema de farmacovigilância;
- ✓ Aplicar um sistema de gestão do risco para cada medicamento;
- ✓ Monitorizar os resultados das medidas de minimização dos riscos previstas no plano de gestão dos riscos ou estabelecidas como condições para a autorização de introdução no mercado, ou registo;
- ✓ Atualizar o sistema de gestão do risco e monitorizar os dados de farmacovigilância para determinar se existem novos riscos ou se os riscos se alteraram, ou se existem alterações na relação benefício-risco dos medicamentos;

⁴⁵ As notificações de RAM por médicos aumentaram 10 vezes, e por farmacêuticos 6 vezes, apenas com uma hora de intervenção presencial. (19) (29)

- ✓ Registrar todas as suspeitas de reações adversas na União Europeia ou em países terceiros de que tenham conhecimento, independentemente de as mesmas terem sido notificadas espontaneamente por doentes, ou profissionais de saúde, ou terem ocorrido no âmbito da realização de estudos pós-autorização;
- ✓ Adotar procedimentos destinados a obter dados precisos e verificáveis para a avaliação científica das notificações de suspeitas de reações adversas;
- ✓ Coligir as informações recebidas no âmbito do acompanhamento das notificações e comunicar as atualizações à base de dados *Eudravigilance*;
- ✓ Realizar pesquisas periódicas na literatura médica.

Atualmente, os sistemas de farmacovigilância preconizam a recolha de toda a informação disponível sobre a utilização do medicamento, seja a falta de eficácia, interações medicamentosas e não medicamentosas, sobredosagem (deliberada ou acidental), erro de prescrição, medicação ou administração, utilização *off label*⁴⁶, abusiva, suspeita de transmissão de agentes infecciosos, em grupos especiais de doentes (ex.: grávidas, a amamentar, crianças, idosos, insuficientes orgânicos, etc.).

A Indústria Farmacêutica pode realizar estudos de segurança pós-autorização em medicamentos já em comercialização sempre que pretenda estudar o perfil benefício-risco do medicamento, ou algum potencial risco identificado durante os ensaios clínicos que necessite de um cuidado especial. Estes estudos poderão ser solicitados pelas Autoridades de Saúde competentes em qualquer altura do ciclo de vida do medicamento.

A geração de sinal pode alterar o perfil benefício-risco do medicamento, seja aumentar o benefício (ex.: descoberta de uma nova indicação terapêutica), ou o risco (medicamentos que apresentam um risco demasiado elevado em relação aos seus benefícios). Estes sinais devem ser sempre reportados às Autoridades Competentes.

A farmacovigilância até pode ser muito onerosa para a Indústria Farmacêutica, mas é uma obrigação legal que tem de ser cumprida para poder comercializar os medicamentos. No entanto, apesar de ser uma obrigação legal, a recolha de informações sobre os medicamentos aumenta o conhecimento sobre estes, de forma a dar mais segurança e confiança aos médicos e utilizadores dos medicamentos. Por conseguinte, a Indústria Farmacêutica é a principal interessada em garantir aos doentes que o medicamento

⁴⁶ A utilização *off label* é quando o medicamento é utilizado fora das indicações terapêuticas para que foi autorizado.

disponibilizado tem um perfil benefício-risco favorável quando utilizado adequadamente e na posologia estudada, com base no conhecimento que se tem sobre o medicamento.

Assim, chegamos à questão a que este trabalho pretende responder:

Como é que a Indústria Farmacêutica percebe a Farmacovigilância? Apenas uma obrigação legal ou também uma ferramenta para recolher informação importante para o futuro do medicamento e o progresso da empresa?

- ↳ Existem diferenças entre a Indústria Farmacêutica de medicamentos “inovadores” e de genéricos?
- ↳ Existem diferenças entre a Indústria Farmacêutica de medicamentos exclusivamente hospitalares e de ambulatório?

2. Métodos

Iniciou-se uma pesquisa rápida sobre a etimologia e história da Farmacovigilância no Google, na revisão das diversas formações sobre farmacovigilância que assistiu durante a sua vida profissional e nos sites do INFARMED e EMA. Esta pesquisa permitiu determinar as raízes da palavra [*pharmakon* (grego) é "drogas", e *vigilare* (latim), "para manter desperto ou alerta, para vigiar."], assim como, determinar que o termo farmacovigilância apenas começou a ser utilizado a partir de 1961.

Com o intuito de procurar artigos sobre Farmacovigilância em Portugal, fez-se uma revisão de conjunto no Pubmed, no SIBUL (sistema integrado das bibliotecas da Universidade de Lisboa), no Index Revistas Médicas Portuguesas e na Bibliovigilance sobre a farmacovigilância e no Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal, utilizando os seguintes termos: “Pharmacovigilance” e “Portugal”. O resultado desta pesquisa foi demasiado extenso para ser analisado e pouco específico para encontrar referências exclusivamente Portuguesas. Assim, foram realizadas pesquisas com as combinações de palavras-chave:

- “Pharmacovigilance” e “Portugal” e “System”
- “Adverse drug reaction” e “Portugal”
- “Adverse drug reaction reporting systems” e “Portugal”
- “Adverse” e “drug” e “reaction” e “Portugal”
- “ADR” e “Portugal”

Os critérios de seleção dos artigos foram:

- Linguagem (apenas foram selecionados artigos escritos em inglês, francês ou espanhol);
- Referência ao Sistema Nacional de Farmacovigilância Português e aos seus diferentes intervenientes;
- Referência a medicamentos de uso Humano.

Foram rejeitados todos os artigos referentes a reações adversas de medicamentos e que não envolvessem a notificação de casos de farmacovigilância.

Deu-se por concluída a pesquisa, quando os artigos encontrados e analisados se referenciavam entre eles ou não introduziam informações novas à temática do Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal.

Com o intuito de obter informações que permitam responder à questão colocada foram efetuadas entrevistas exploratórias, por telefone a responsáveis pela farmacovigilância, ou aos seus adjuntos, de empresas farmacêuticas existentes no mercado português. Escolheram-se estes colaboradores das empresas farmacêuticas, porque são pessoas que têm obrigatoriamente acesso ao sistema de farmacovigilância implementado pela empresa.

Antes de cada entrevista foi explicado ao entrevistado o motivo da entrevista, a sua finalidade e garantida a confidencialidade da empresa e do entrevistado. Contudo sempre que o entrevistado, por motivos contratuais não pudesse responder, ou por algum motivo não tivesse acesso às diretrizes da empresa, as entrevistas não eram realizadas.

No início de cada entrevista foi colocada a questão:

Como é que a sua empresa percebe a Farmacovigilância?

Sempre que possível, durante a entrevista exploratória foram feitas perguntas para responder às seguintes questões:

- A farmacovigilância é apenas uma obrigação legal?
- A farmacovigilância é encarada como uma oportunidade de recolher informação sobre o medicamento comercializado (problemas de segurança, de posologia, toma, qualidade, etc.)?

A pergunta aberta foi elaborada para permitir ao entrevistado desenvolver o tema “Farmacovigilância”, explicar como é que a empresa entende a Farmacovigilância e o seu grau de envolvimento e acesso ao sistema de farmacovigilância da empresa.

3. Corpo da revisão

Como espectável apenas foram encontrados artigos sobre farmacovigilância a partir de 1962. Obtivemos mais de 5000 artigos quando pesquisamos por “Pharmacovigilance” e mais de 1500 quando combinamos “Pharmacovigilance” e “Portugal”. Como os resultados da pesquisa foram demasiado extenso para serem analisados e pouco específicos, foram realizadas pesquisas com diversas combinações de palavras-chave (ver *Métodos*) que permitiram obter cerca de 70 resultados. Após a análise dos resumos desses resultados foram encontrados 4 artigos sobre o Sistema de Farmacovigilância em Portugal que foram obtidos através do SIBUL e Bibliovigilance. A análise destes artigos conduziu à pesquisa de artigos que os citavam ou que estavam relacionados. Assim, foram obtidos mais 10 artigos referentes a esta temática. Dos artigos analisados foram encontrados 5 artigos bem estruturados e elaborados, bem como três apresentações oficiais com dados Portugueses sobre a notificação de reações adversas medicamentosas, o que permitiu termos dados bastantes robustos e fidedignos de Portugal.

Foram rejeitados todos os artigos referentes a reações adversas de medicamentos e que não envolvessem a notificação de casos de farmacovigilância.

A pesquisa deu-se por concluída quando os artigos encontrados e analisados se referenciavam entre eles e não introduziam informações novas à temática do Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal. Não foram encontrados quaisquer artigos até Julho de 2016 sobre como a Indústria Farmacêutica (um dos principais intervenientes do SNF) percebe a Farmacovigilância.

Para respondermos à questão colocada nesta monografia foram realizadas 15 entrevistas exploratórias com os responsáveis pela Farmacovigilância, ou os seus adjuntos, de empresas farmacêuticas implantadas em Portugal. Estas 15 empresas representam cerca 20 % dos medicamentos de uso Humano vendidos em Portugal.

As entrevistas tiveram uma duração média de 15 minutos.

Os entrevistados pertencem a empresas farmacêuticas com as seguintes características:

Tipos de empresa Farmacêutica com medicamentos de uso Humano				
N.º de entrevistados	Nacionalidade		Tipo de medicamento	
	Nacional	Internacional	Inovadores	Genéricos
15	4	11	12*	4+

* - Três empresas for consideradas inovadoras, mas apenas têm medicamentos inovadores licenciados.

+ - Uma destas empresas detém medicamentos genéricos e medicamentos de marca

Todos os entrevistados tinham acesso a todas às informações de farmacovigilância, às diretrizes da empresa, estavam bastante próximos da administração da empresa farmacêutica e conheciam as suas obrigações legais e as da empresa.

Como seria de esperar todas as empresas cumprem as suas obrigações legais. No entanto houve duas empresas que encaram a farmacovigilância como algo mais do que uma mera obrigação legal. As duas empresas são multinacionais estrangeiras com medicamentos inovadores.

Uma das empresas começou muito recentemente a encarar a farmacovigilância como uma mais-valia para outras áreas da empresa, inclusive estabeleceu parcerias com os delegados de informação médica da empresa e está a desenvolver projetos dentro da empresa (confidenciais). Contudo, encara a farmacovigilância como um custo para a empresa.

A outra empresa considera a farmacovigilância uma área prioritária dentro da empresa e integra-a em todas as atividades da empresa, que possam trazer conhecimento sobre os seus medicamentos. A administração da empresa além das suas responsabilidades legais para com a farmacovigilância, considera-a como parte integrante dos seus objetivos. A farmacovigilância é considerada como um investimento da empresa e uma oportunidade de recolher informação sobre o medicamento comercializado (problemas de segurança, de posologia, toma, qualidade, etc.). A farmacovigilância é considerada de tal forma importante que até os delegados de informação médica, como colaboradores da empresa com mais contacto com os profissionais de saúde, têm objetivos a cumprir em relação à farmacovigilância.

Ambas as empresas consideram a farmacovigilância uma ferramenta importante para a segurança dos doentes.

As restantes empresas encaram a farmacovigilância como uma obrigação legal. Durante as entrevistas a estas empresas foi ainda possível obter os seguintes resultados:

A EMPRESA ENCARA A FARMACOVIGILÂNCIA COMO:	N.º de empresas farmacêuticas
A farmacovigilância é apenas uma obrigação legal	13
Uma forma de recolher informação sobre o medicamento	15
Uma oportunidade de recolher informações sobre o medicamento	2

4. Conclusões

A exigência da população por medicamentos cada vez mais eficazes e seguros tem obrigado as Autoridades de Saúde a melhorar os Sistemas de Farmacovigilância implementados, promovendo assim a proteção dos doentes e da Saúde Pública.

Os sistemas de farmacovigilância implementados têm evoluído bastante, tornando-se mais exigentes, robustos, fiáveis e transversais em toda a Europa, tornando-se um exemplo de cooperação de sucesso a nível europeu. O perfil de segurança dos medicamentos tem melhorado com a evolução dos Sistemas de Farmacovigilância.

A possibilidade dos doentes poderem notificar diretamente aos Sistemas Nacionais de Farmacovigilância tem-se revelado muito enriquecedora de todo o Sistema de Farmacovigilância.

Os resultados obtidos com as entrevistas não podem ser considerados como representativos de toda a Indústria Farmacêutica, por falta de uma análise estatística e de uma amostra maior. No entanto, os resultados são suficientes para indicar que todos os representantes pela farmacovigilância entrevistados estão cientes das suas obrigações legais, e consequentemente as suas empresas cumprem-nas. Algumas empresas, têm implementado sistemas de farmacovigilância mais proativos com o intuito de obter mais informações sobre os seus medicamentos.

5. Agradecimentos e potencial conflito de interesses

O autor quer expressar os seus mais sinceros agradecimentos aos responsáveis pela Farmacovigilância das várias Empresas Farmacêuticas consultadas, pelo tempo dispensado e as informações disponibilizadas.

Devido ao autor ser adjunto da responsável pela farmacovigilância de uma Empresa Farmacêutica Multinacional pode ter ocorrido viés no desenvolvimento do tema. Por este motivo foi elaborada uma pergunta aberta com a finalidade de não influenciar o entrevistado durante a entrevista. Apenas foram feitas perguntas fechadas para responder às questões subsequentes e sempre após a primeira questão estar respondida sem influência do entrevistador.

6. Referências Bibliográficas

Bibliografia citada

1. Dias, José Pedro Sousa. Homens e medicamentos. Uma introdução à História da Farmácia, da Farmacologia e da Terapêutica. *O legado terapêutico da Antiguidade. Do primeiro milénio a.C. ao século XVI.*
2. Aranda da Silva, J.A. *Medicamentos Farmacoterapia.* s.l. : Tribuna Médica Press, 1997.
3. Silva, J.C., Soares, M.A. e Martins, S.O.. *Reações Adversas a Medicamentos.* INFARMED. Lisboa : s.n., 2012. Relatório Final .
4. PORDATA. PORDATA. [Online] [Citação: 4 de 9 de 2016.] <http://www.pordata.pt>.
5. *FARMACOVIGILÂNCIA - Conceitos, enquadramento histórico e regulamentar.* Pêgo, Alexandra. Lisboa : s.n., 2016. Curso Avançado em Assunto Regulamentares de Medicamentos e Produtos de Saúde.
6. Organization, World Health. *The Importance of Pharmacovigilance.* [ed.] World Health Organization 2002. 2002. United Kingdom : s.n., 2002. pp. P.5-43.
7. *Sistema Nacional de Farmacovigilância: Estrutura, Organização e Atribuições.* Farmacovigilância, Departamento de. Lisboa : s.n., 2004. Manhã Informativa.
8. EMA. EMA - Pharmacovigilance legislation. [Online] EMA. [Citação: 4 de 9 de 2016.] <https://youtu.be/aCmrV3fS-4Y?t=140>.
9. Gomes, S.M. Notificação de reacções adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública. *Revista Portuguesa de Saúde Pública.* Vols. Vol. 19, N.º 2, pp. 5-14.
10. *Sistema Nacional de Farmacovigilância em PortugalEvolução e Perspectivas Futuras.* Araújo, Ana. Lisboa : s.n., 2008. Manhã Informativa - Gestão do Risco e Farmacovigilância.
11. WHO. *Safety of Medicines - A guide to detecting and reporting adverse drug reactions.* s.l. : World Health Organization, 2002.
12. Europeia, Comissão. *Report from the commission - Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012-2014).* s.l. : Comissão Europeia, 2016.
13. INFARMED. INFARMED. [Online] [Citação: 4 de 9 de 2016.] www.infarmed.pt.
14. *PGR e MMR; Monitorização adicional; Comunicação do risco.* Guimarães, Margarida. Lisboa : s.n., 2016. Curso Avançado de Assuntos Regulamentares de Medicamentos e Produtos de Saúde.

15. Farmacêuticos, Ordem dos. Revisitando a criação do SNS. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*. Julho/Setembro de 2014, p. 40.
16. Herdeiro, et al. O sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Médica Portuguesa*. Julho/Agosto de 2012, pp. 241-249.
17. Susano, et al. FARMACOVIGILÂNCIA: Conceitos, objectivos e métodos. *Acta Médica Portuguesa*. 1992, Vol. 5, pp. 595-602.
18. *Gestão de sinal*. Guerra, Leonor Nogueira. Lisboa : s.n., 2016. Curso Avançado em Assunto Regulamentares de Medicamentos e Produtos de Saúde.
19. TABALI, M., et.al. Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in primary care setting in complementary and alternative medicine. *BMC Public Health*. N.º 274, 2009, Vol. Vol. 9.
20. *Gestão e Notificação de RAM*. Hergy, Fátima. Lisboa : s.n., 2016. Curso Avançado em Assuntos Regulamentares de Medicamentos e Produtos de Saúde.
21. EMA. Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*. 2 de 07 de 2012.
22. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, retificado pelo Decreto-Lei 20/2013 de 14 de fevereiro e o Decreto-Lei n.º 128/2013 de 5 de setembro.
23. CRAVEIRO, N., Alves, C., Marques, F.B. Níveis de causalidade imputados a reacções adversas a medicamentos em função do profissional notificador: potencial influência do acesso à informação clínica. *Revista portuguesa Farmacoterapia*. 2010, Vols. Vol. 2, N. 2, pp. 17-21.
24. Herdeiro, M.T., et al. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug re-action reporting: a case-control study in Portugal. *Drug Safety*. 2006, Vol. Vol. 29 N.º 4, pp. 331-340.
25. HERDEIRO, M.T., et al. Physicians' attitudes and adverse drug reaction report-ing: a case-control study in Portugal. *Drug Safety*. 2005, Vols. Vol.28, N.º 9, pp. 825-833.
26. Lopez-Gonzales, E., Herdeiro, M.T. and Figueiras, A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: Systematic Review. *Drug Safety*. 2009, Vols. Vol 32, N.º 1, pp. 19-31.
27. GONY, m., et.al. Improving Adverse Drug Reactions Reporting in Hospitals: Results of the French Pharmacovigilance in midi-Pyrénées Region (Pharmaco-MIP) Network 2-Years Pilot Study. *Drug Safety*. 2010, Vol. Vol. 33 N.º5, pp. 409-416.
28. HERDEIRO, M. T., et al. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Safety*. 2008, Vol. Vol. 31 N.º 4, pp. 335-344.

29. FIGUEIRAS A., et al. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA*. 2006, Vols. Vol. 296, N.º9, pp. 1086-1093.
30. Day, World Population. www.who.int. [Online] 11 de 7 de 2016. [Citação: 4 de 9 de 2016.] <http://www.who.int/life-course/news/events/world-population-day-2016/en/>.
31. Programme, Introduction to WHO. Uppsala Monitoring Centre. [Online] 11 de 5 de 2016. [Citação: 4 de 9 de 2016.] <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>.
32. Smith, C et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety Medicines. *Br J Clin Pharmacol*. 1996, Vol. 42 (4), pp. 423-9.
33. McGettigna, P et al. Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol*. 1997, Vol. 44, pp. 98-100.
34. Regulamento de Execução (UE) N.º 520/2012, 19 de junho.

Bibliografia consultada

Diretiva 2001/83/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001
Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010.
Diretiva 2012/26/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012.
Regulamento 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004.
Regulamento 1235/2010 do Parlamento Europeu e Conselho de 15 de Dezembro de 2010