



UNIDADE DE  
**FARMACOVIGILÂNCIA**  
DO NORTE

**U. PORTO**  
FMUP FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# FARMACOVIGILÂNCIA

Sistema Nacional de Farmacovigilância  
Notificação Espontânea de RAM

Unidade de Farmacovigilância do Norte

## Elixir de Sulfanilamida (1937)

**Defeito de formulação**



**Envenenamento**



**Melhoria da regulação farmacêutica**

**Federal Food, Drug, and Cosmetic Act**, que obriga as empresas a realizar ensaios de segurança em animais de laboratório aos seus produtos e transmitir os seus resultados à FDA, antes da sua colocação no mercado.

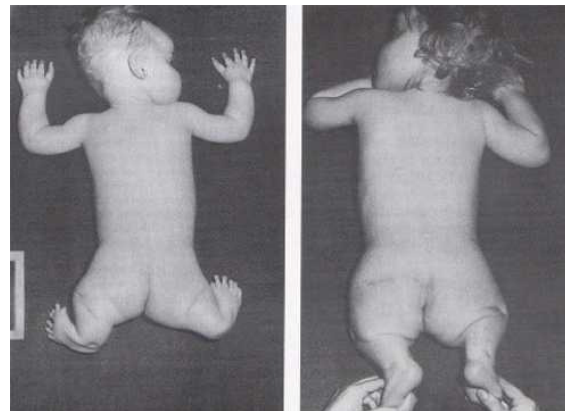
# Farmacovigilância

Tomada de consciência global na década de 60:

Talidomida



Focomélia



## Farmacovigilância na Europa

- Holanda 1963
- Inglaterra 1964
- Dinamarca 1968
- Irlanda 1969
- Bélgica 1976
- Alemanha 1978
- Itália 1980
- França 1982
- Espanha 1984
- Grécia 1985
- Portugal 1992



## SNF criado em 1992

### Diagnóstico em 1997:

- taxa de notificação muito baixa
- reduzidos recursos técnicos e científicos
- não cumprimento das obrigações legais da UE
- desconhecimento do SNF

## Descentralização em 2000

Criação das Unidades Regionais de Farmacovigilância:



# Sistema Nacional de Farmacovigilância

## Objetivos da Descentralização

- Aproximação do Sistema aos Profissionais de Saúde
- Envolvimento dos Centros Universitários no Sistema
- Melhoria da capacidade técnico-científica em Farmacovigilância
- Divulgação do Sistema
- Promoção da notificação

## Sistema Nacional de Farmacovigilância

- ✓ **Recolher, avaliar e divulgar informação sobre as RAM**
- ✓ **Avaliar o perfil de segurança dos medicamentos comercializados**
- ✓ **Desencadear ações para reduzir os riscos dos medicamentos**
- ✓ (outros)



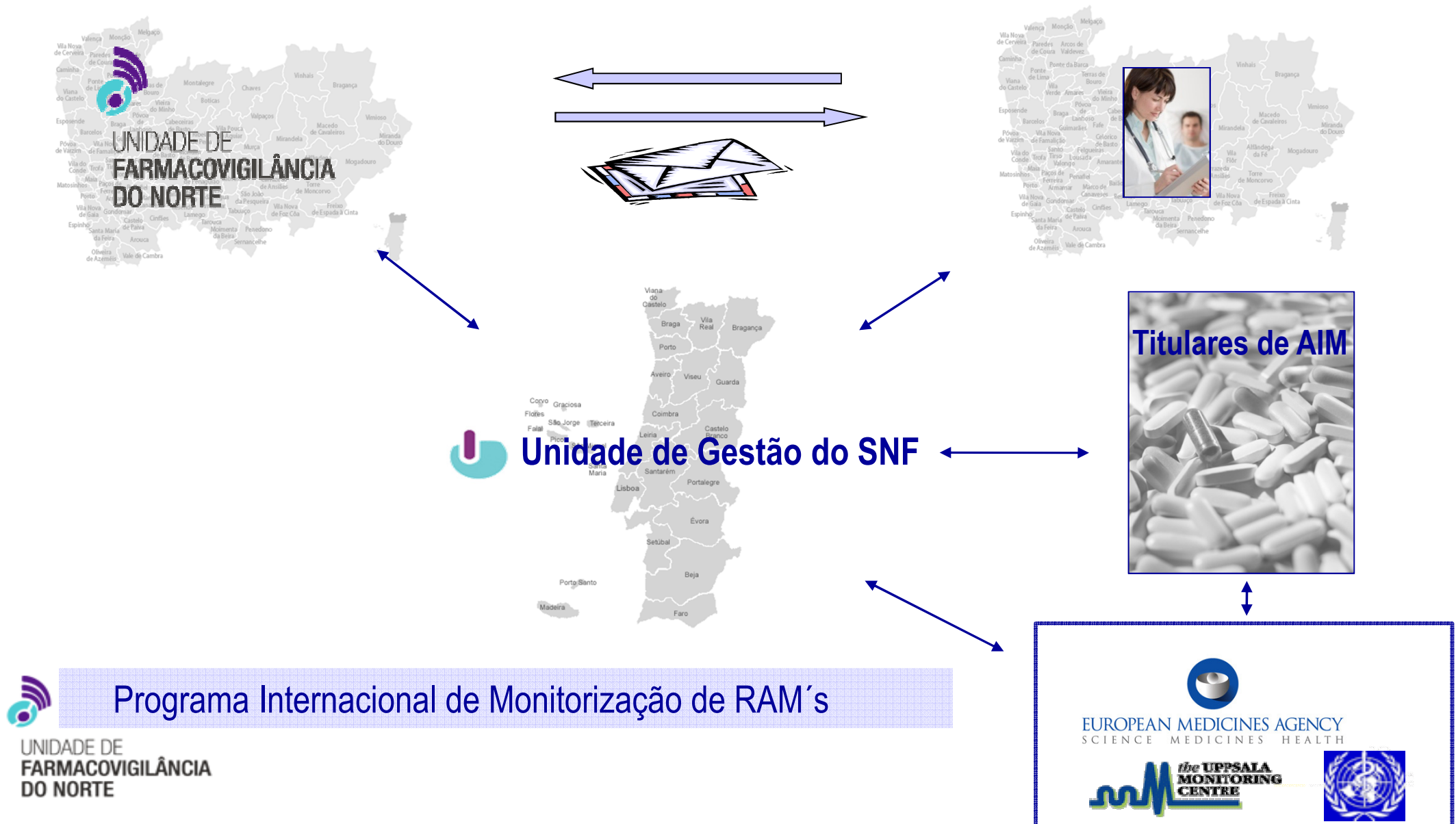


# Sistema Nacional de Farmacovigilância

## Estrutura

- 1. Unidade de Gestão do Sistema Nacional de Farmacovigilância (do INFARMED, I.P.)**
- 2. Unidades Regionais de Farmacovigilância**
- 3. Titulares de AIM**
- 4. Profissionais de Saúde**
- 5. Consumidores (Nova Legislação – Diretiva Europeia)**

# Sistema Nacional de Farmacovigilância



## Profissionais de Saúde

“Os profissionais de saúde (...) comunicam, tão rápido quanto possível, às Unidades Regionais de Farmacovigilância ou ao serviço do INFARMED responsável pela farmacovigilância, quando aquelas não existam, as reacções adversas e suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos”

*Estatuto do Medicamento (DL nº 176/2006, de 30 de Agosto)*

## Diretiva Europeia

Novidade:

(...) envolver as partes interessadas na tomada de decisão em matéria de farmacovigilância, nomeadamente através da notificação, feita diretamente pelos doentes, das suspeitas de reações adversas, bem como da inclusão dos mesmos (...) na tomada de decisão.

# Reação Adversa a Medicamentos (RAM)

Resposta prejudicial e indesejada a um medicamento, que ocorre com **doses habitualmente usadas** para profilaxia, diagnóstico ou tratamento e para a qual existe um **nexo de causalidade** entre a ocorrência adversa/medicamento.

OMS

# Classificação das RAM [1]

- ❑ Tipo A (**augmented**)
- ❑ Tipo B (**bizzar**)
- ❑ Tipo C (**chronic**)
- ❑ Tipo D (**delayed**)
- ❑ Tipo E (**end of use**)
- ❑ Tipo F (**failure of therapy**)

[1] Edwards IR, Aronson JK

## Características das RAM tipo A e tipo B

	Tipo A ( <i>augmented</i> )	Tipo B ( <i>bizarre</i> )
Farmacologicamente previsíveis	Sim	Não
Dependentes da dose	Sim	Não
Incidência	Alta	Baixa
Morbilidade	Alta	Baixa
Mortalidade	Baixa	Alta
Tratamento (resolução)	Ajustamento da dose ( <i>adequado na &gt; parte das vezes</i> )	Suspensão

(Adaptado de: Walker R, Edwards C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 3ª ed: Churchill Livingstone; 2003)

# Classificação das RAM

- **Tipo C (chronic)**
  - ocorrem por tratamento prolongado;  
*ex: tolerância às benzodiazepinas*



# Classificação das RAM

## □ Tipo D (delayed)

- reações que surgem muito depois da finalização do tratamento;

*Ex: carcinoma vaginal em filhas de mulheres que foram tratadas com dietilstilbestrol na gravidez*

# Classificação das RAM

## □ Tipo E (end of use)

- ocorrem após suspensão do tratamento;

*ex: síndrome de privação após suspensão da paroxetina*

# Classificação das RAM

- **Tipo F (failure of therapy)**
  - ocorre por ausência de eficácia do medicamento  
*ex: gravidez por ausência de eficácia do anticoncepcional*

# Fatores de Risco

1. Polimedicação

A incidência de RAM e interações medicamentosas aumenta com o número de fármacos administrados

2. Idade

Indivíduos de idade avançada (normalmente polimedicados) e jovens são mais suscetíveis a RAM

## Factores de Risco

### 3. Género

As mulheres são mais suscetíveis ao desenvolvimento de RAM do que os homens (não relacionado com uma maior/menor exposição a fármacos)

### 4. Doença Subjacente

Doentes com insuficiência renal ou hepática têm um risco aumentado de desenvolverem RA a medicamentos eliminados por estas vias.

## Factores de Risco

### 5. Raça e polimorfismo genético

Factores hereditários que afectam a farmacocinética de numerosos fármacos são de grande importância na determinação do risco individual a RAM.

Variações genéticas:

- Enzimas metabolizadoras
- Recetores
- Transportadores

# Importância Clínica das RAM

- Elevada morbidade e mortalidade associadas ao consumo de fármacos → grave problema de saúde pública
  - RAM estão entre a 4<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> causa de morte nos EUA [*JAMA* 1998 279:1200-1205]
  - 197.000 mortes/ano na EU provocadas por RAM (Fonte: EMA - Agência Europeia do Medicamento)
  - 3% das suspeitas de RAM notificadas na Suécia (entre 1995 e 2004) tinham *outcome* fatal [*Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007 16: 173–180]
  - Responsáveis por mais de 3% dos internamentos hospitalares [*JAMA* 2003 289:1154-1156]
  - Ocorrem em 6-20% dos doentes hospitalizados, sendo em muitos destes casos RAM evitáveis [*JAMA* 2003 289:1154-1156]



# Farmacovigilância

“Processo que visa a identificação de problemas de (in)segurança dos medicamentos comercializados e actuar em consequência”

*Current Problems in Pharmacovigilance, 1993*



# Farmacovigilância

1. Desenvolvimento da molécula química;
2. Caracterização Química;
3. Farmacologia Experimental (em animais de laboratório);
4. Farmacologia Clínica (Humana);
5. Autorização de Introdução no Mercado (**AIM**);
6. **Farmacovigilância.**

# Farmacologia Clínica

## Limitações

- Número limitado de expostos e curta duração dos ensaios
- Populações selecionadas e sem patologias/fármacos concomitantes
- Permite apenas deteção das RAM mais frequentes
- Informação **incompleta** ou **inexistente** relativamente a:
  - RAM **raras** mas graves,
  - Toxicidade **crónica**,
  - Utilização em **grupos especiais** (crianças, idosos ou grávidas)
  - **Interações** medicamentosas

# Métodos usados em Farmacovigilância

## Geradores de hipóteses (sinais)

- Notificação Espontânea**
- Publicação de casos (“case reports/ case series”)

## Geradores e verificadores de hipóteses

- Monitorização de prescrição-evento

## Verificadores de hipóteses

- Estudos de Coortes
- Estudos de Caso-controlo
- Ensaio Clínicos Controlados e Aleatorizados (RCT)

## Notificação Espontânea de RAM

Descrição feita voluntariamente de um episódio adverso que se suspeita ter sido provocado por um ou mais medicamentos.



# Notificação Espontânea de RAM

## Vantagens

- Envolve **toda a população**
- Abrange **todos os medicamentos** no mercado
- Incide sobre **todo o ciclo de vida** do medicamento
- Não interfere com hábitos de prescrição
- Permite **identificar RA muito raras**
- **Pouco dispendioso**

# Notificação Espontânea de RAM

## Desvantagens

- **Subnotificação** (menos de 10% das RAM que ocorrem são notificadas [1, 2])
- Dificuldades na identificação
- Atraso na notificação
- Dados incompletos
- Ausência de “follow-up”

1. Backstrom M, Mjorndal T, Dahlgvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 Jul;13(7):483-7.

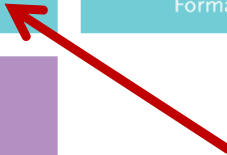
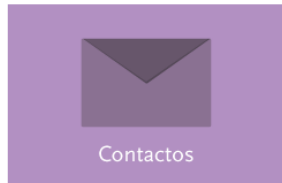
2. Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting - A case-control study in Portugal. *Drug Safety.* 2006;29(4):331-40.

# Notificação Espontânea de RAM

## Como notificar?

- ✓ Ficha de Notificação
- ✓ Telefone
- ✓ Fax
- ✓ E-mail
- ✓ **On-line**

# ufn.med.up.pt







Notificar

Profissional de Saúde Utente Autenticar

EFETUAR REGISTO

Formação

Instituição

Informação

Pesquisa

Crianças

Contactos

Versão simples | **Versão completa** | PortalRAM

**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA**  
**Notificação de Reações Adversas a Medicamentos de Profissionais de Saúde**  
Versão 3.0

**A. Doente**  
Nome (iniciais)   
Sexo  Masc.  Femin.  NS

**B. Notificador**  
Nome   
Profissão   
E-mail   
Telefone   
Morada   
Local de Trabalho

**C. Reação Adversa**  
Descrição   
Data de início --  
Duração

**Gravidade**  
Morte  Sim  Não  NS  
Pôs em perigo a vida  Sim  Não  NS  
Motivou ou prolongou hospitalização  Sim  Não  NS  
Motivou incapacidade  Sim  Não  NS  
Anomalias Congénitas  Sim  Não  NS  
Outra  Sim  Não  NS  
Não Grave  Sim  Não  NS

**Evolução da Reação Adversa (RAM)**  
 Cura  
 Cura com sequelas  
 Persiste sem recuperação  
 Em recuperação  
 Morte possivelmente relacionada com a Reação Adversa  
 Morte sem relação com R.A.  
 NS

**D. Medicamento Suspeito**  
Nome de marca   
Data de início --  
Data de suspensão --

M-N-FV-02

# Notificação Espontânea de RAM

## O que notificar?

Todas as suspeitas de RAM dando particular atenção a:

- RAM graves

- RAM inesperadas

- Outras

- Causa a morte
- Põe a vida em risco
- Motiva ou prolonga hospitalização
- Resulta em incapacidade persistente ou significativa
- Causa anomalia congénita ou malformação

- Ausência de eficácia
- Interações Medicamentosas
- Todas as RAM nos medicamentos de AIM recente (<2anos)



Este medicamento está sujeito a monitorização adicional.

Qualquer Reação Adversa não referida no **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**



# Notificação Espontânea de RAM

## Outras RAM a notificar

- **Ausência de eficácia**
- **Interações Medicamentosas**
- **Todas as RAM** nos medicamentos de **AIM recente** (<2anos)



Este medicamento está sujeito a monitorização adicional.

# Notificação Espontânea de RAM

Impacto

Revogação da AIM

Suspensão temporária da AIM

Restrição da utilização

Alteração do RCM / FI

Informação aos profissionais de saúde e/ou titulares de AIM



## Informação aos profissionais de saúde

**2006**

Anatoxal<sup>®</sup>

Aumento de notificações reacções inflamatórias locais

→ 20 notificações na UFN (ao mesmo lote)

## Alteração do RCM

**2004**

Dinoprostona e Oxitocina

Risco acrescido de Coagulação Intravascular Disseminada

9 casos em Espanha e 5 casos em Portugal (até 2002).

→ 3 na UFN

# Restrição da Utilização

1999

Nimesulide (pediátrico)

8 casos de RA Graves em crianças, 3 dos quais fatais.

Avaliação da relação benefício-risco na população pediátrica



**DESFAVORÁVEL**



## Suspensão de utilização

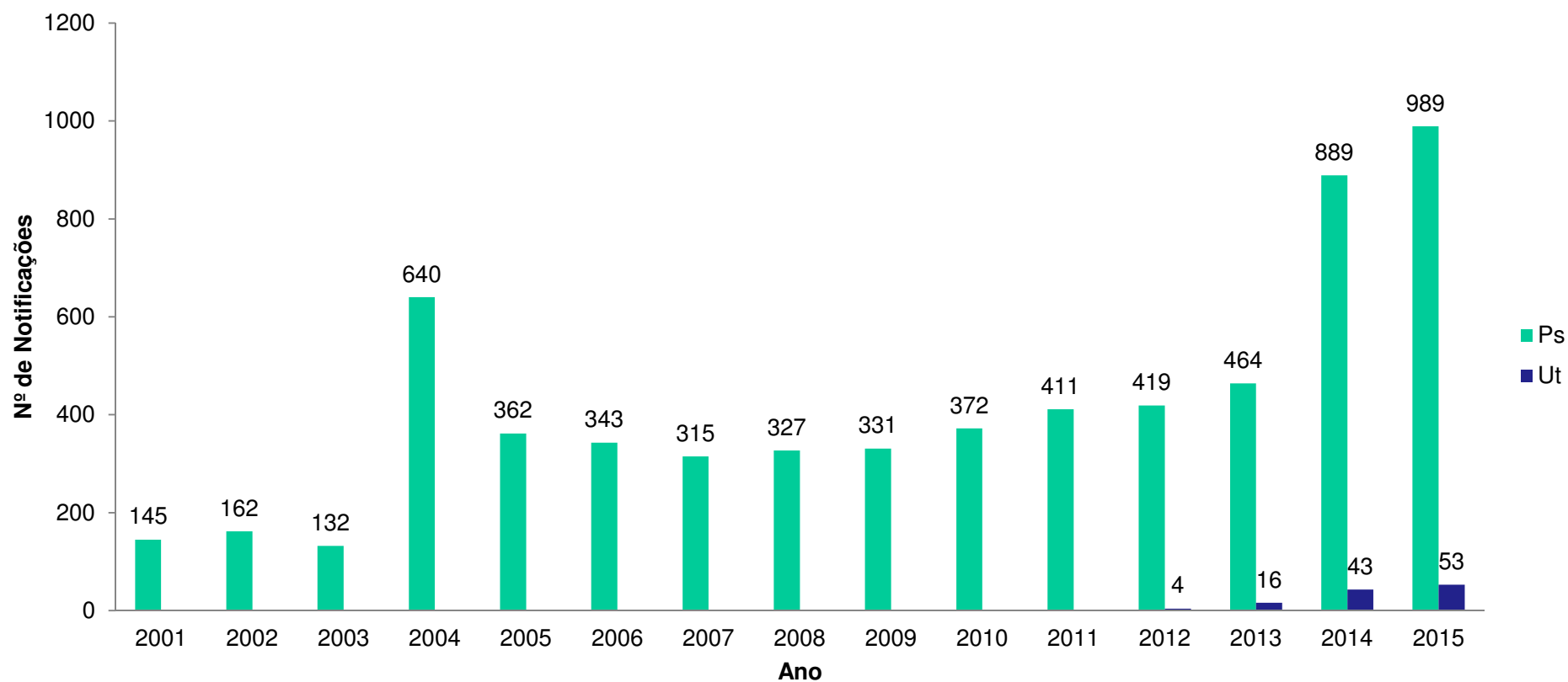
20-03-2014

Suspensão da utilização da vacina Infanrix Tetra<sup>®</sup> (lote n<sup>o</sup> AC20B268AB)



Potencial aumento do risco de reações adversas graves.

## Nº de notificações de RAM recebidas na UFN / Ano



## Papel dos notificadores na Farmacovigilância

- Assegurar que o medicamento é usado de forma correcta e segura
- Prevenir e/ou detectar precocemente algumas RAM
- Aconselhar o doente quanto aos potenciais riscos da medicação
- **Notificar suspeitas de RAM.**

# CONCLUSÕES

- Principal mais valia dos sistemas de NE é a deteção precoce de possíveis problemas decorrentes da utilização de medicamentos;
- A experiência mostra que é possível ajudar a prevenir a morbilidade e mortalidade dos medicamentos, notificando as suspeitas de RAM

Unidade de Farmacovigilân...  
Cronologia  
Recente

Painel de Administração

Promover Página

Estado Foto / Vídeo Oferta, evento +  
O que é que tens feito?

**Unidade de Farmacovigilância do Norte**  
8/10

Notifique as suas suspeitas de Reação Adversa a Medicamentos através de um dos seguintes links:  
[www.ufn.med.up.pt](http://www.ufn.med.up.pt)  
[www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)  
contribuindo para a segurança dos medicamentos!

Não gosto · Comentar · Partilhar 1  
Unidade de Farmacovigilância do Norte, Luísa Álvares, Liliane Mendonça, Marta Pereira e 9 outras pessoas gostam disto.  
Escreve um comentário...  
301 pessoas viram esta publicação

**Unidade de Farmacovigilância do Norte**  
2/10

A Unidade de Farmacovigilância do Norte irá promover o Curso

**Unidade de Farmacovigilância do Norte**  
16/10

Quantas Reações Adversas a Medicamentos detetou esta semana? Notifique-as em: [www.ufn.med.up.pt](http://www.ufn.med.up.pt) ou [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)

Basta suspeitar para notificar!

Não gosto · Comentar · Partilhar  
Unidade de Farmacovigilância do Norte e Luísa Álvares gostam disto.  
Escreve um comentário...  
140 pessoas viram esta publicação

**Unidade de Farmacovigilância do Norte**  
7/10 · Editado

As inscrições no Curso de Formação em Farmacovigilância do dia 22 de outubro estão esgotadas. Dado o elevado número de inscritos, foi aberta uma 2ª edição do Curso (para o dia 26/11), também já esgotada.

Agradecemos a todos o entusiasmo!

A Unidade de Farmacovigilância do Norte fará novas edições em 2014!

Recente  
2013

Vê o teu anúncio aqui

**Unidade de Farmacovigilância do Norte**



A Unidade de Farmacovigilância do Norte tem como principal missão monitorizar a segurança dos medica...

Gosto · Unidade de Farmacovigilância do Norte gosta disto.

Promover Página

# Questões...?

[ufn@med.up.pt](mailto:ufn@med.up.pt)