

Nascimento e Importância da Farmacovigilância

Paula Barão Sousa Ferreira

Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém

ufs@ff.ulisboa.pt | www.ff.ul.pt/ufs

A farmacoterapia assume o seu papel na manutenção da saúde por três grandes vertentes: na prevenção do desenvolvimento de doenças, na limitação da progressão de doenças e/ou no controlo dos seus sintomas. Ainda assim, a administração de todo e qualquer medicamento acarreta um certo risco, uma vez que nenhum fármaco está isento do mesmo, e a todos eles se atribuem problemas de segurança potenciais. (1)

Foi no ano de 1961 que ocorreu a drástica constatação da evidente importância do estudo dos riscos ou das Reações Adversas aos Medicamentos, quando *William McBride*, obstetra australiano, colocou a hipótese da Talidomida, fármaco utilizado como sedativo e antiemético em mulheres grávidas, ser a causa das malformações congénitas observadas na sua prática clínica e dos milhares de casos de focomélia, centenas de mortes neonatais e abortos espontâneos ocorridos nos países em que o medicamento esteve autorizado. Curiosamente, a entrada deste mesmo fármaco no mercado dos Estados Unidos da América foi impedida por mérito de Frances Oldham Kelsey, que na altura exigiu por parte do fabricante a demonstração da segurança do medicamento. (2, 3)

Esta “pandemia”, tardiamente reconhecida pela comunidade médica e científica, pelas autoridades de saúde e as companhias farmacêuticas originou definitivamente a necessidade da criação de sistemas de registo e monitorização das Reações Adversas aos Medicamentos na fase pós-comercialização, isto é, após a entrada do medicamento no mercado. (2, 3)

O conceito de Reação Adversa ao Medicamento (RAM) segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (1972), foi “qualquer efeito prejudicial ou não desejado que se apresenta depois da administração de um medicamento nas doses normalmente utilizadas com fins profiláticos, de diagnóstico ou terapêuticos ou com o objetivo de modificar uma função fisiológica”, tendo esta definição sofrido uma profunda alteração com a Diretiva 2010/84/EU que a expande a situações de “erros terapêuticos, utilização fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo”. (4, 5)

Na fase pré-introdução no mercado do medicamento, no âmbito dos testes pré-clínicos e clínicos realizados (em animais e humanos, respetivamente) é difícil detetar grande parte das RAM, principalmente as raras e as que se manifestam a longo prazo, pois durante a fase de ensaios clínicos são escolhidos indivíduos saudáveis e excluídos os que apresentam patologias, medicação concomitante ou que pertencem a grupos específicos, como grávidas, lactentes, doentes polimedicados, idosos e crianças, pelo que se considera que uma grande parte das reações adversas seja detetada só após a aprovação de comercialização dos medicamentos. Por estas razões é essencial a monitorização constante dos medicamentos, mesmo depois da sua introdução no mercado. (6)

Como consequência da tragédia da Talidomida, em 1966 na 19ª Assembleia Mundial da OMS é criado um projeto piloto com fim à criação de um Sistema Internacional de Farmacovigilância apoiado pelos Centros Nacionais de Farmacovigilância dos dez primeiros países que integraram este projeto: Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, Irlanda, Reino Unido, Holanda, Checoslováquia, Nova-

Zelândia, República Federal da Alemanha e Suécia. Em 1968 é criado o Centro de Monitorização de Medicamentos da OMS, o atual *Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)*, que tem como função a recolha e a avaliação dos dados de segurança e efetividade dos medicamentos, provenientes dos sistemas nacionais de farmacovigilância dos países membros, bem como o estudo dos padrões de utilização de medicamentos e do seu impacto na Saúde Pública. (7)

Deste modo, as décadas de 60 e 70 foram prolíficas no desenvolvimento metodológico e conceptual da epidemiologia das reações adversas ao medicamento e da sua vigilância, sendo definido pela OMS o conceito de Farmacovigilância como “toda a atividade tendente a obter indicações sistemáticas sobre os laços de causalidade provável entre medicamentos e reações adversas numa população”. (7)

Entretanto são criados na Europa os Sistemas de Farmacovigilância de Itália (1970), França (1976), Bélgica (1976), Espanha (1983), Grécia (1985) e Portugal (1992). (7)

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992, assenta essencialmente na metodologia da notificação espontânea e é atualmente constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) do INFARMED, que o coordena, e pelas oito Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) (Guimarães, Porto, Coimbra, Beira Interior, Lisboa, Infarmed, Setúbal e Santarém e Algarve e Alentejo). O SNF monitoriza a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário. (8)

Para além dos órgãos anteriormente referidos, o SNF integra ainda todos os serviços de saúde, incluindo profissionais de saúde e delegados de farmacovigilância, os titulares de AIM e, desde julho de 2012 os doentes/consumidores de medicamentos. (9)

A notificação espontânea (NE) de RAM consiste num relato simplificado de uma ocorrência (evento adverso) associado a um ou mais medicamentos suspeitos, usado(s) por um doente e notificada pelo mesmo ou por outrem (notificador). Para que esta seja considerada válida e passível de análise posterior – que se quer tão acurada quanto possível - requer o cumprimento de quatro critérios mínimos: evento adverso, doente identificável, medicamento(s) suspeito(s), e notificador. (10)

O Sistema de Notificação Espontânea tem como principal função a deteção precoce de sinais de segurança de RAM raras, novas ou graves, cuja base assenta na recolha e avaliação de notificações não solicitadas de observações clínicas anormais que resultam da utilização de medicamentos. Estas notificações podem ser reportadas por qualquer profissional de saúde ou pelos próprios doentes e submetidas tanto para os centros de farmacovigilância como para os detentores de AIM, (10) tornando possível monitorizar todos os medicamentos, durante todo o seu ciclo de vida, em população alargadas e a relativamente baixo custo. (11)

A notificação espontânea pode ser realizada através dos impressos aprovados pelo Infarmed, Ficha de notificação para profissionais de saúde e para utentes, por telefone, fax ou *email* ou por submissão desta informação através dos *sites* das Unidades de Farmacovigilância ou do PortalRAM do Infarmed. (8)

A comunicação desta informação é essencial para que a Autoridade Reguladora (Infarmed) esteja na posse da informação mais atualizada sobre as ocorrências adversas associadas aos medicamentos

comercializados em Portugal e, desta forma, possa implementar as medidas que considere necessárias para cumprir o objetivo de proteger os doentes e a saúde pública. (8)

Referências bibliográficas

1. Hartford CG, Petchel KS, Mickail H, Perez-gutthann S, Mchale M, Grana JM, et al. *Pharmacovigilance during the Pre-Approval Phases. Drug Saf.* 2006;29(8):657–73.
2. Routledge P. *150 Years of Pharmacovigilance. Lancet.* 1998;351(9110):1200–1.
3. Rice E. Dr . Frances Kelsey : Turning the Thalidomide Tragedy into Food and Drug Administration Reform. 2007
4. European Parliament, Council. *Directive 2010/84/EU of The European Parliment and of The Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Off J Eur Communities [Internet].* 2010;44. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32010L0084:EN:NOT>
5. WHO. *Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP).* 2014;44(April):1–6.
6. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. *Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. Rev Saude Publica.* 2011;45(1):129–35.
7. Silva JC Da, Soares M, Martins S. *Reações Adversas a Medicamentos-Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG). Relatório Final outubro. 2012;6–9.*
8. *Unidade Farmacovigilância Setúbal e Santarém [Internet]. Lisboa: UFS Apresentação e Notificação. 2017 [cited 2017 Aug 2] Available from: <http://www.ff.ul.pt/ufs/>*
9. Duarte M, Ferreira P, Soares M, Cavaco A, Martins AP. *Community pharmacists' attitudes towards adverse drug reaction reporting and their knowledge of the new pharmacovigilance legislation in the southern region of Portugal: a mixed methods study. Drugs Ther Perspect [Internet].* 2015;31(9):316–22. Available from: "<http://dx.doi.org/10.1007/s40267-015-0227-8>
10. ICH. *Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human ICH Harmonised Tripartite Guideline Post-Approval Safety Data Management: E2D. Current. 2003;(November).*
11. Härmark L, Van Grootheest AC. *Pharmacovigilance: Methods, recent developments and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(8):743–52.