

Notificação de reacções adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública

SÍLVIA MARIA E MOTA GOMES

As reacções adversas associadas à utilização de medicamentos podem ter como consequência a hospitalização, incapacidade permanente e até mesmo a morte. A morbidade e mortalidade associada aos medicamentos é comum, consome recursos e é frequentemente passível de ser prevenida.

A consciencialização de que os ensaios clínicos pré-comercialização não permitem, por razões metodológicas, um conhecimento adequado da segurança dos medicamentos levou à criação de estruturas que efectuassem a monitorização da segurança dos fármacos após a sua comercialização.

A instituição de sistemas de farmacovigilância assume especial relevância em termos de protecção da saúde pública e requer a adequada participação de todos os intervenientes — doentes, profissionais de saúde, investigadores, universidades, indústria farmacêutica, governos, organizações internacionais e comunicação social.

As falhas de comunicação sobre segurança de fármacos a todos os níveis da sociedade podem levar à desconfiança, à desinformação e a acções mal conduzidas que resultarão em prejuízos e na criação de um clima em que os dados sobre a segurança dos fármacos poderão ser ocultados, omitidos ou ignorados. A comunicação sobre a segurança de fármacos deve decorrer num clima geral de fiabilidade e confiança.



Sílvia Maria e Mota Gomes é licenciada em Ciências Farmacêuticas e mestre em Saúde Pública.

São várias as fontes de dados em farmacovigilância; no entanto, os sistemas de notificação espontânea são de um valor inestimável enquanto sistemas de alerta, através dos quais efeitos adversos inesperados podem ser rapidamente identificados. A sua principal limitação é a potencial subnotificação.

Um dos mais graves problemas do Sistema Nacional de Farmacovigilância é o da elevada taxa de subnotificação e, a nível da União Europeia, Portugal é um dos países com mais baixa taxa de notificação.

Apesar de os profissionais de saúde compreenderem que nenhum medicamento é completamente seguro, poucos estarão conscientes do impacto global das reacções adversas medicamentosas nos serviços de saúde, sendo necessário encontrar formas de incentivo para aumentar o número de notificações espontâneas.

No campo da farmacovigilância é necessário assegurar que os problemas emergentes são prontamente reconhecidos, eficientemente abordados e que a informação e as soluções sejam comunicadas de forma efectiva.

1. Introdução

Nas últimas décadas têm-se observado desenvolvimentos notáveis na descoberta de novos medicamentos. A exigência de fármacos cada vez mais eficazes e seguros tem sido fomentada paralelamente com a necessidade de oferecer aos doentes novas e melhores opções terapêuticas em tempo útil.

A actividade de vigilância dos fármacos após a sua comercialização e a consequente monitorização das

reações adversas medicamentosas surge, a partir do final da década de 50, início da década de 60, e teve a sua origem na incapacidade de o sistema, até então em vigor, detectar precocemente o designado «desastre da talidomida». Foram necessários quatro anos, desde 1957 a 1961, para que os efeitos teratogénicos da talidomida fossem identificados, apesar do elevado número de casos de focomelia, uma síndrome rara até à data. A tomada de consciência da opinião pública, incrédula face à dimensão do fenómeno anteriormente descrito, e o consequente sentimento de revolta e de insegurança obrigaram a que a comunidade científica, as autoridades de saúde e as companhias farmacêuticas sentissem necessidade de serem criados sistemas organizados de recolha e monitorização de casos de reações adversas medicamentosas surgidas após a comercialização dos medicamentos (Vaz, 1999; Dunn e Mann, 1999).

Assim, a farmacovigilância desempenha, após a concessão da autorização de introdução no mercado do medicamento, uma função essencial para a correcta e adequada utilização de medicamentos.

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992, em consequência da adesão à Comunidade Europeia e da publicação do Despacho Normativo n.º 107/92, de 27 de Junho, e visa contribuir para uma cada vez maior segurança na utilização de medicamentos.

No âmbito deste sistema, cabe aos profissionais de saúde, nomeadamente aos médicos prescritores e aos farmacêuticos, um papel fundamental na detecção das reações adversas e na sua notificação ao Serviço de Farmacovigilância, serviço a que compete o seu tratamento e avaliação.

A notificação de reações adversas é uma importantíssima contribuição para um melhor conhecimento dos fármacos e, sobretudo, para a promoção de uma prescrição de qualidade e para a protecção da saúde dos doentes.

A dimensão das reações adversas aos medicamentos é muitas vezes subestimada e é necessário alertar para a importância da colaboração de todos os profissionais de saúde nesta matéria, no sentido de darem o seu contributo efectivo em prol da protecção da saúde pública e da melhoria dos cuidados de saúde.

2. O impacto das reações adversas medicamentosas nos serviços de saúde

As reações adversas associadas à utilização de medicamentos e outros produtos de saúde podem ter como consequência a hospitalização, incapacidade permanente e até mesmo a morte. Vários estudos documentam que a morbilidade e mortalidade asso-

ciada aos medicamentos é comum, consome recursos e é frequentemente passível de ser prevenida.

São várias as referências bibliográficas que indicam estimativas da incidência de reações adversas medicamentosas (RAM) tanto na comunidade como em doentes hospitalizados. Os resultados destes estudos nem sempre são concordantes, sendo necessário fazer uma avaliação crítica das respectivas metodologias e da qualidade dos dados. No entanto, e apesar das suas limitações, estes estudos revelam resultados surpreendentes nalguns aspectos e que não podem ser ignorados por nenhum profissional de saúde.

Em 1994, nos EUA, foi estimado que morreram 106 000 (IC 95%, 76 000-137 000) doentes hospitalizados devido a RAM (a incidência global de RAM graves foi de 6,7%, intervalo de confiança de 95%: 5,2%-8,2%; e a incidência de RAM fatais foi de 0,32%, intervalo de confiança de 95%: 0,23%-0,41%). As RAM constituíram assim a 4.^a-6.^a causa de morte naquele ano. Mesmo que fosse utilizado o limite de confiança inferior de 76 000 mortes, foi estimado que as RAM constituem a 6.^a causa de morte nos EUA, após as doenças cardíaco-vasculares (743 460), cancro (529 904), AVC (150 108), doença pulmonar (101 077) e acidentes (90 523); desta forma, as RAM posicionar-se-iam à frente da pneumonia (75 719) e diabetes (53 894). Por outro lado, quando é utilizado o valor médio de 106 000 mortes, estima-se que as RAM possam constituir a 4.^a causa de morte, após as doenças cardíaco-vasculares, cancro e AVC (Lazarrou, Pomeranz e Corey, 1998). Este estudo foi efectuado por meta-análise de 39 estudos prospectivos efectuados nos EUA durante um período de trinta e dois anos.

Num estudo suíço com 5568 doentes hospitalizados, 17% tiveram reações adversas aos medicamentos (Vervloet e Durham, 1999).

Outros investigadores referem ainda que as RAM ocorrem em 10%-20% dos doentes hospitalizados (Pirmohamed *et al.*, 1998), podendo, inclusivamente, atingir 35% destes doentes (Dormann e Muth-Selbach, 2000).

Apesar de os resultados terem de ser vistos com alguma circunspecção devido à heterogeneidade dos estudos, estes dados sugerem que as RAM representam um importante assunto do ponto de vista clínico e da saúde pública.

As reações adversas medicamentosas são muito comuns na prática médica diária. Um estudo francês que envolveu 2067 adultos, com idades compreendidas entre os 20 e os 67 anos, que frequentaram um centro de saúde para a efectivação de um rastreio referiu que 14,7% dos doentes forneceram histórias fiáveis de reações adversas a um ou mais medicamentos (Vervloet e Durham, 1999).

Na comunidade a incidência de RAM varia de 2,6% a 41%, e 4% a 12% das admissões hospitalares estão relacionadas com RAM (Asscher, Parr e Whitmarsh, 1995). Estes intervalos de variação amplos são atribuídos a diferenças nas definições, metodologias e critérios clínicos (Asscher, Parr e Whitmarsh, 1995). Por outro lado, num estudo efectuado em Salt Lake City foi calculado que doentes hospitalizados que sofreram uma qualquer RAM permaneceram no hospital por mais dois dias extra e com um custo adicional de 2262 USD (Griffin, Parkinson e Woolley, 1997). O mesmo estudo refere que a ocorrência da RAM quase duplicou o risco de o doente morrer. Num outro estudo (Moore *et al.*, 1998) é mencionado que entre 5% e 9% dos custos hospitalares estão relacionados com RAM.

Outros autores mencionam que, nos EUA, as RAM têm um custo anual estimado em 30 biliões de USD (Friedman *et al.*, 1999).

Apesar de os profissionais de saúde compreenderem que nenhum medicamento é completamente seguro, poucos estarão conscientes do impacto global das RAM na saúde do doente e da comunidade. Por outro lado, também não podem ser ignorados os recursos financeiros despendidos em consequência destas situações, que frequentemente podem ser prevenidas (Kennedy e Goldman, 1997).

Concluindo, não podem ser ignoradas as consequências sociais, económicas e em saúde pública deste fenómeno.

3. Sistemas de farmacovigilância — vários actores

O perfil de segurança dos medicamentos não é um conceito estático, evolui à medida que aumentam os conhecimentos sobre eles coligidos, antes e após a sua comercialização. Desta forma, é fundamental que todos os países possuam a capacidade de monitorizar de forma contínua a segurança dos fármacos que autorizam. Esta actividade oferece a possibilidade de, mediante os dados que são coligidos, ter o conhecimento necessário que lhes permita, quando adequado, modificar as condições previamente estabelecidas para a utilização de um medicamento, protegendo assim a saúde pública.

Assim, é função dos sistemas de farmacovigilância coligir, recolher e avaliar informação sobre reacções adversas provocadas pelos medicamentos e estabelecer as responsabilidades dos titulares das autorizações de introdução no mercado de medicamentos, dos profissionais de saúde e das autoridades de saúde. A instituição destes sistemas assume especial relevância em termos de protecção da saúde pública

dos cidadãos e requer a adequada participação de todos os intervenientes. Desta forma, estes sistemas contribuem para a promoção da saúde e prevenção da doença, através do reforço do papel dos serviços de saúde pública na vigilância sanitária e epidemiológica.

Na prossecução dos seus objectivos, a farmacovigilância utiliza um conjunto de métodos e procedimentos que vão desde a execução de estudos epidemiológicos diversos, como sejam estudos de coortes ou caso-controlo, até à recolha e avaliação de ocorrências adversas notificadas espontaneamente pelos profissionais de saúde (Maria, 1999).

3.1. Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF)

O Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, estabelece, no ponto 1 do artigo 94.º, com a redacção que lhe foi dada pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro: «Os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, directores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde devem comunicar ao INFARMED as reacções adversas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos.»

Como foi referido anteriormente, o SNF foi criado em 1992, em consequência da publicação do Despacho Normativo n.º 107/92, de 27 de Junho. No entanto, o seu regulamento apenas foi aprovado em 1999 pela publicação da Portaria n.º 605/99, de 5 de Agosto, de acordo com as orientações decorrentes da Directiva n.º 93/39/CEE, do Conselho, de 14 de Junho, da Directiva n.º 75/319/CEE, do Conselho, de 20 de Maio de 1975, do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, do Conselho, de 22 de Julho, e do Regulamento (CE) n.º 540/95, da Comissão, de 10 de Março.

O SNF engloba (1) o Serviço de Farmacovigilância do INFARMED, (2) as unidades de farmacovigilância constituídas por serviços de estabelecimentos universitários e hospitalares e unidades prestadoras de cuidados de saúde primários, ou entidades a eles associadas, que se integram no sistema através da celebração de protocolos de colaboração ou contratos de prestação de serviços com o INFARMED, (3) os profissionais de saúde, (4) os serviços de saúde e (5) os titulares de autorização de introdução no mercado de medicamentos.

Os profissionais de saúde, pertencentes ou não ao Serviço Nacional de Saúde, devem comunicar às unidades de farmacovigilância, ou ao Serviço de Farmacovigilância do INFARMED, as reacções adversas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos.

O Serviço de Farmacovigilância do INFARMED, como serviço coordenador do SNF, tem por funções, entre outras, receber, avaliar e emitir informação sobre reacções adversas que possam pôr em causa a saúde pública; definir, desenhar e desenvolver sistemas de informação e bases de dados; realizar ou coordenar estudos sobre a segurança de medicamentos; colaborar com os centros nacionais de farmacovigilância de outros países e, em particular, com os da União Europeia, a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (AEAM) e a Organização Mundial de Saúde (OMS).

No que se refere às unidades de farmacovigilância, estas foram criadas de forma a dar resposta à necessidade de aproximar o Sistema Nacional de Farmacovigilância dos centros de saúde. Até ao momento foram criadas unidades regionais no Centro, Norte, Sul e Açores. De forma que o país fique coberto faltam ainda as unidades regionais do Alentejo, Algarve e Madeira.

As empresas titulares de autorizações de introdução no mercado (AIM) de medicamentos devem dispor de um sistema de farmacovigilância adequado que assegure a sua responsabilidade relativamente aos medicamentos de cuja autorização são titulares. Deverão estabelecer e manter um sistema de informação que assegure que toda a informação de reacções adversas notificadas ao seu pessoal, incluindo os delegados de informação médica, pelos profissionais de saúde seja coligida, validada e arquivada; deverão enviar ao INFARMED as notificações de reacções adversas, bem como a informação complementar à evolução relativa dos casos notificados; deverão elaborar relatórios periódicos de segurança dos medicamentos que comercializam e estudos de segurança pós-comercialização.

3.2. Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS

Este programa foi estabelecido em 1968 na forma de um projecto piloto no qual participavam 10 países, os quais tinham à data sistemas nacionais de farmacovigilância organizados. O objectivo consistiu numa tentativa de desenvolver uma colaboração a nível internacional que tornasse mais fácil a detecção de reacções adversas graves a medicamentos e que não tivessem sido identificadas durante os ensaios clínicos. O centro internacional de monitorização de medicamentos foi transferido em 1978 da sede da OMS, na Suíça, para Uppsala, na Suécia. Este centro é hoje conhecido como Centro de Monitorização de Uppsala.

Até ao momento, 54 países são membros activos do Programa da OMS (Olsson, 1999). Em cada país um

centro nacional, designado pela autoridade de saúde competente, é responsável pela recepção, processamento e avaliação das notificações de reacções adversas. A informação obtida a partir destas notificações é enviada ao Centro de Monitorização de Uppsala (CMU) de forma a ser incluída numa base de dados internacional. Os centros enviam à OMS anualmente entre 150 000 e 200 000 notificações individuais de suspeitas de reacções induzidas por fármacos. A base de dados da OMS comporta mais de 1,9 milhões de notificações (Olsson, 1999).

As notificações recebidas pelo CMU, de acordo com um formato preestabelecido, são verificadas quanto à sua correcção técnica e posteriormente incorporadas na base de dados.

A base de dados do Programa da OMS é uma fonte de referência única utilizada em diversas situações. Quando um centro nacional recebe a primeira notificação de uma RAM com a qual não está familiarizado, a base de dados da OMS é frequentemente consultada no intuito de verificar se outra observação semelhante foi notificada no resto do mundo.

O CMU desempenha assim um papel importante como centro de comunicação de informação relacionada com a segurança de medicamentos ao serviço das agências de avaliação de medicamentos, da indústria farmacêutica, investigadores e outros grupos que procurem informação nesta área.

Concluindo, após análise dos dados disponíveis recebidos pelos sistemas de farmacovigilância, quer nacionais, quer internacionais, e posteriormente à consulta de comissões de peritos, as agências reguladoras determinam a necessidade de uma acção posterior, em função do tipo de fenómeno observado. Entre estas acções incluem-se as alterações à rotulagem, folheto informativo e RCM (resumo das características do medicamento); o envio de uma carta informativa aos profissionais de saúde; restrições diversas à utilização do medicamento; ou, inclusivamente, a retirada do mercado desse mesmo medicamento (Burke, Kennedy e Hunter, 1998).

Assim, a monitorização, avaliação e comunicação de informação sobre a segurança dos medicamentos é uma actividade com implicações profundas na saúde pública e que depende da integridade e responsabilidade colectiva de todos os intervenientes — utentes, profissionais de saúde, investigadores, universidades, indústria farmacêutica, organismos reguladores, governos, organizações internacionais e comunicação social. Esta actividade deverá ser conduzida segundo os mais elevados padrões científicos, éticos e profissionais. A incerteza inerente aos riscos e benefícios dos medicamentos deverá ser reconhecida e explicada. As decisões e acções que são baseadas nesta incerteza deverão ser fundamentadas cientificamente

e deverão ter em conta as circunstâncias e realidades sociais.

4. Comunicação de informação sobre a segurança de fármacos

A informação sobre segurança de fármacos deve ser comunicada de uma forma efectiva a pelo menos quatro grupos diferentes: doentes, profissionais de saúde, representantes da indústria e centros de farmacovigilância. Estes quatro grupos, tendo diferentes níveis de conhecimento sobre os fármacos e perspectivas diferentes sobre a sua segurança, necessitam de informação diferente para poderem efectuar decisões nesta matéria (Lindquist *et al.*, 1999).

O desafio consiste em comunicar de uma forma efectiva com cada um dos diferentes grupos, tendo em conta as suas necessidades individuais, mas sem fornecer informação que poderá ser facilmente mal interpretada e, desta forma, dificultar o trabalho dos outros grupos (Lindquist *et al.*, 1999). Recentemente, tem sido efectuado muito trabalho na área da comunicação, e encontra-se em preparação, por um grupo de trabalho do CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), uma directriz sobre comunicação em farmacovigilância (Lindquist *et al.*, 1999).

Por outro lado, a utilização da Internet na área da segurança dos medicamentos e nas actividades inerentes à farmacovigilância está a generalizar-se muito rapidamente. Os governos e a indústria farmacêutica foram líderes no desenvolvimento de extensos *web sites*. O FDA (Food and Drug Administration), a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) e outras agências desenvolveram *sites* com grande quantidade de informação referente à farmacovigilância, em geral, e sobre medicamentos específicos, em particular (Cobert e Silvey, 1999). Neste campo, o *site* do INFARMED (www.infarmed.pt) também oferece aos seus utilizadores informação diversa na área da farmacovigilância e inclusivamente permite a consulta *on-line* do boletim de farmacovigilância, cuja edição é da responsabilidade desta instituição.

O doente é fundamental no sistema de farmacovigilância. Em primeiro lugar, o doente, ao aderir às instruções terapêuticas, está a contribuir para uma utilização correcta e segura dos medicamentos. Mas o doente também é a pessoa que sofre as reacções adversas medicamentosas e sem a sua colaboração não seria possível desenvolver sistemas que permitam a identificação de reacções adversas que não foram detectadas durante os ensaios clínicos. Sem a participação do doente nem a terapêutica medicamentosa

nem os cuidados de saúde podem ser optimizados. Os doentes devem conhecer a situação para a qual o medicamento é prescrito e como se prevê que o seu estado clínico seja alterado pela sua utilização. Hoje um número crescente de doentes exige mais e melhor informação sobre os assuntos de saúde e quer participar nas decisões sobre o tratamento médico que lhes irá ser instituído (Amery, 1999). O público necessita de ser educado acerca dos riscos e benefícios das intervenções médicas. A responsabilidade por esta educação deveria começar nas escolas (Asscher, Parr e Whitmarsh, 1995).

No que se refere aos meios de comunicação, os jornalistas devem procurar informar, em vez de alarmar, já que a percepção do risco não será exacta se a informação fornecida for ela própria pouco exacta ou distorcida. Existe uma necessidade clara de diálogo entre os que comunicam directamente com o público sobre tratamentos médicos e os profissionais envolvidos na avaliação dos benefícios e riscos dos medicamentos.

As falhas de comunicação sobre segurança de fármacos a todos os níveis da sociedade podem levar à desconfiança, à desinformação e a acções mal conduzidas que resultarão em prejuízos e na criação de um clima em que os dados sobre a segurança dos fármacos poderão ser ocultados, omitidos ou ignorados.

A declaração de Erice (UMC, 1999), acerca da comunicação de informação sobre segurança de fármacos, estabelece os princípios básicos para que este processo decorra num clima geral de fiabilidade e confiança. Este evento decorreu em Setembro de 1997, em Erice, na Sicília, sob os auspícios do Centro de Monitorização de Uppsala e outras entidades, e contou com a participação de profissionais de 34 países, entre eles investigadores, profissionais de saúde, membros da comunicação social, da indústria farmacêutica, organismos regulamentadores, doentes, consumidores, juristas e organizações internacionais da área da saúde. Nesta conferência foi estabelecido que: 1) a informação sobre segurança de medicamentos deve estar ao serviço da saúde pública; esta informação deve ser comunicada de forma eficaz, em termos de conteúdo e metodologia; 2) a educação sobre o uso apropriado dos medicamentos, incluindo a interpretação da informação de segurança, é essencial para o público em geral, bem como para os doentes e para os prestadores de cuidados de saúde; 3) deve encontrar-se facilmente disponível toda a evidência necessária para avaliar e compreender os riscos e os benefícios; 4) todos os países necessitam de um sistema com financiamento adequado e peritos independentes, por forma a assegurarem-se de que a informação de segurança sobre todos os fármacos

disponíveis é colhida adequadamente, avaliada imparcialmente e tornada acessível a todos; 5) durante um longo período tem vindo a estabelecer-se uma forte base de monitorização da segurança dos fármacos, apesar de algumas vezes em resposta a situações de crise.

A inovação neste campo necessita de assegurar que os problemas emergentes são prontamente reconhecidos e eficientemente abordados e que a informação e as soluções sejam comunicadas de forma efectiva.

5. Sistemas de notificação espontânea

A relação entre a toma de um fármaco e a ocorrência de uma RAM é muito difícil de estabelecer, sendo frequentemente impossível chegar-se a uma conclusão definitiva. Para além da variabilidade intrínseca à relação «fármaco-indivíduo», há a acrescentar a variabilidade interobservador, não esquecendo que a maioria das RAM simulam fenómenos de doença natural (Editorial, 1999).

Apesar de existirem inúmeras causas de doença, os sintomas produzidos são limitados. Muitas das RAM não são entidades clínicas novas, mas uma imitação de manifestações já conhecidas, que variam desde as queixas triviais a doenças graves e específicas. A geração de um sinal em farmacovigilância geralmente refere-se a uma nova causa para uma doença já conhecida (Meyboom *et al.*, 1997). A OMS define um sinal como a notificação de uma informação sobre uma possível relação causal entre um efeito adverso e um fármaco, sendo esta relação causal desconhecida ou não completamente documentada (Héjal, 1998).

Os sistemas nacionais de notificação espontânea são uma fonte de dados primária. Estudos de casos de efeitos adversos podem advir directamente dos profissionais de saúde ou, indirectamente, da indústria farmacêutica que recebe as notificações dos profissionais de saúde. De uma maneira geral, as notificações são efectuadas por escrito, utilizando as fichas de notificação, enviadas por correio/fax, por correio electrónico ou comunicadas por telefone aos centros nacionais de farmacovigilância. Todas as notificações são validadas pelo centro de farmacovigilância e incluídas numa base de dados, a qual é utilizada para analisar os dados e identificar potenciais sinais de forma a clarificar factores de risco, alterações aparentes no perfil de notificação, etc. (Reino Unido, 1999). Na maioria dos casos, as notificações funcionam como um sinal da necessidade de investigações clínicas e epidemiológicas (Burke, Kennedy e Hunter, 1998).

O principal objectivo do sistema de notificação espontânea é a geração de sinais que levem à identificação precoce dos possíveis problemas decorrentes da utilização de medicamentos, permitindo, nomeadamente, a caracterização detalhada do perfil de segurança dos mesmos (Maria, 1998). A geração de sinal constitui o primeiro passo no processo de identificação e caracterização de novas RAM e visa a prevenção da morbi-mortalidade potencialmente associada à utilização dos medicamentos (Maria, 1998).

Em 1998 foi desenvolvida pelo Centro de Monitorização de Uppsala uma nova metodologia que utiliza uma rede neuronal artificial e os princípios do método bayesiano para análise da base de dados. Esta rede produz uma matriz de nódulos interligados que permite escrutinar constantemente todas as notificações registadas e cruzar informação relativa às reacções adversas observadas e aos possíveis fármacos associados. Este método fornece, em termos quantitativos, uma medida da força de associação de uma combinação medicamento/reacção da base de dados. As combinações que ocorrerem com uma frequência maior do que a esperada relativamente à generalidade da base de dados são detectadas e posteriormente investigadas (Olsson, 1998).

Os sistemas de notificação espontânea são de um valor inestimável enquanto sistemas de alerta através dos quais efeitos adversos inesperados, relacionados com medicamentos recém-comercializados, podem ser rapidamente identificados (Hartzema e Martini, 1995). A sua principal limitação é a potencial subnotificação (Hartzema e Martini, 1995); no entanto, constituem o meio mais eficiente para detecção de RAM raras que ocorrem temporariamente pela utilização dos fármacos (Brewer e Colditz, 1999).

Outras desvantagens dos sistemas de notificação espontânea, para além da subnotificação (que afecta o numerador), consistem no facto de não existir uma medida precisa sobre a utilização do medicamento (que origina, consequentemente, um denominador impreciso), de os dados não serem comparáveis e de o sistema não detectar reacções adversas medicamentosas de que ninguém suspeita ou aquelas que apenas ocorrem após longos períodos de latência (Dunn e Mann, 1999; Meyboom *et al.*, 1999). Outros autores indicam ainda, como limitações destes sistemas, a baixa qualidade da informação habitualmente disponível, a impossibilidade de determinar taxas de incidência de reacções adversas e a possibilidade de existência de factores de confusão ou viés que podem comprometer a validade dos dados (Maria, 1999). No que se refere às vantagens destes sistemas, podemos mencionar o facto de abrangerem todos os medicamentos disponíveis no mercado, de incidirem sobre

todo o ciclo de vida do medicamento e de serem métodos pouco dispendiosos e de permitirem a identificação de reacções adversas raras (Dunn e Mann, 1999; Wiholm *et al.*, 1994). Para além disso, envolvem toda a população utilizadora de medicamentos e não interferem com os hábitos de prescrição (Maria, 1999).

A demonstração das capacidades destes sistemas está bem patente no seu contributo para a identificação dos principais problemas de segurança com medicamentos ocorridos nos últimos anos (Hartmann, Doser e Khun, 1999).

No entanto, é necessário que os profissionais de saúde e os doentes estejam conscientes da possibilidade de ocorrência de RAM inesperadas, de forma que estas possam ser detectadas de uma forma efectiva. Uma vez identificadas, os profissionais de saúde devem notificar imediatamente as suas suspeitas (Lindquist *et al.*, 1999). As companhias farmacêuticas que comercializam os medicamentos deverão estar atentas relativamente à possibilidade de ocorrência de RAM inesperadas que não tenham sido identificadas nos ensaios clínicos. As autoridades nacionais deverão encorajar a notificação de RAM. Todas as notificações deverão ser avaliadas o mais rapidamente possível, de forma a serem detectadas todas as RAM associadas aos medicamentos ainda numa fase inicial, minimizando o seu impacto na saúde pública (Egberts *et al.*, 1996).

Desta forma, será possível realizar investigações posteriores de forma a determinar a relação de causalidade com exactidão e, quando necessário, desenvolver acções com vista à correcção destas situações. A identificação de sinais numa fase precoce do ciclo de vida do fármaco é crucial, de forma a prevenir que a população que toma o medicamento esteja exposta a riscos que podem ser evitados (Lindquist *et al.*, 1999).

Outro grande desafio relacionado com a interpretação dos dados resultantes das notificações espontâneas inclui a estimação da população exposta. Na maioria dos casos são utilizados os dados referentes às vendas desses medicamentos, de forma a estimar a extensão da exposição ao medicamento em causa e, desta forma, a importância e as potenciais implicações em termos de saúde pública (Burke, Kennedy e Hunter, 1998).

Apesar de a estimativa do risco exigir muitos mais dados do que aqueles que são fornecidos pelos sistemas de notificação espontânea, estes permitem a geração de sinais que levem à identificação precoce dos possíveis problemas decorrentes da utilização de medicamentos e que justifiquem a realização de investigações farmacoepidemiológicas mais precisas.

6. Subnotificação de reacções adversas medicamentosas

Os ensaios clínicos realizados antes da autorização de introdução no mercado (AIM) não envolvem um número elevado de doentes, geralmente cerca de 3000 indivíduos, os quais são cuidadosamente seleccionados, de forma a assegurar que são eliminadas as variáveis de confundimento, tal como a administração concomitante de outros fármacos e outras patologias (Edwards e Hugman, 1997). Por outro lado, estes ensaios clínicos não decorrem em períodos de tempo suficientemente longos que permitam a detecção de todos os efeitos adversos do medicamento. Muitos destes efeitos apenas surgem após a sua efectiva e generalizada utilização nas mais diversas situações clínicas.

Os sistemas de notificação espontânea são muito importantes porque permitem gerar precocemente «sinais» que determinam a vigilância de um medicamento (Broeiro, 1997). Tem-se verificado, no entanto, uma grande variabilidade regional no reconhecimento de RAM, dependendo de vários factores, como a prática clínica, a cultura médica e a informação transmitida aos médicos (Broeiro, 1997).

A subnotificação é a principal limitação destes sistemas, devendo ser desenvolvidos todos os esforços para elevar o número de notificações (Broeiro, 1997).

Diversos estudos indicam que na clínica geral menos de 5% das reacções adversas medicamentosas são notificadas (Dunn e Mann, 1999).

Um dos mais graves problemas do Sistema Nacional de Farmacovigilância é o da elevada taxa de subnotificação: a nível da União Europeia, Portugal é um dos países com mais baixa taxa de notificação (Vaz, 1999).

Foi efectuada a avaliação qualitativa e quantitativa das notificações espontâneas recebidas pelo Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED entre 1993 e 15 de Junho de 1997 através das «fichas amarelas» de notificação. Este estudo, apesar das suas limitações, permitiu concluir que (Broeiro, 1997):

- Confirma-se a subnotificação de reacções adversas e a variabilidade regional;
- Os médicos de família são os maiores notificadores;
- Os fármacos mais frequentemente implicados (antibióticos, AINE e anti-hipertensores) coincidem com os mais frequentemente prescritos;
- Os dados disponíveis, tendo em conta a provável subnotificação existente, revelarão apenas a ponta do icebergue; mesmo assim, detectou-se uma

morbilidade e uma mortalidade apreciáveis atribuídas a reacções adversas, o que reforça ainda mais a importância da farmacovigilância e da notificação, em particular, para um melhor conhecimento do perfil de segurança dos fármacos.

«O nível extremamente baixo de notificações deveria ser encarado pelas autoridades portuguesas como uma questão de grande preocupação para a saúde pública», foram as declarações de John Griffin (responsável do Departamento de Medicamentos do Ministério da Saúde do Reino Unido entre 1971 e 1984 e director-geral da Associação da Indústria Farmacêutica Britânica, ABPI, entre 1984 e 1994) a propósito das taxas de notificação de RAM em Portugal (D'Espiney, 2000).

Se as notificações espontâneas de RAM necessitam de ser efectivas, é necessário desenvolver um esforço contínuo para promover os sistemas de recolha destas notificações e sensibilizar o público e os profissionais de saúde para o seu papel neste processo. Estudos recentes sugerem que a profissão médica ainda não está a desempenhar um papel adequado no fornecimento de experiência clínica em RAM, apesar de isto dever ser visto como uma falha do sistema, em vez de um problema com os profissionais de saúde (Edwards e Hugman, 1997).

Num estudo efectuado por Serrano Cózar (1997), com o objectivo de conhecer a opinião dos médicos de clínica geral e pediatria de Madrid sobre os distintos aspectos da segurança dos medicamentos, o conhecimento do programa de notificação espontânea de RAM e os factores que podem influir na baixa notificação, verificou-se que as razões mais frequentemente apresentadas para não notificar RAM ao Centro de Farmacovigilância de Madrid são o desconhecimento parcial ou total do tipo de RAM a notificar (39%), a ausência de fichas de notificação disponíveis (29,2%) e a falta de tempo (24,6%); por outro lado, verificou-se que 8,4% dos médicos inquiridos desconheciam o que era o centro de farmacovigilância.

Num estudo anterior (Belton *et al.*, 1995) efectuado no Reino Unido já tinham sido apontadas como causas para a subnotificação a falta de tempo e a falta de fichas de notificação. Uma outra causa, também apontada por este estudo, foi a concepção errada de que seria importante uma confiança absoluta no diagnóstico da RAM para efectuar a notificação.

Num outro estudo do mesmo autor (Belton, 1997), que teve por objectivo determinar as atitudes dos médicos da União Europeia relativamente ao esquema nacional de notificação espontânea e identificar razões para a subnotificação, verificou-se que a falta de fichas de notificação, do endereço ou número

de telefone do centro de farmacovigilância, a falta de informação sobre a forma de notificar e a falta de tempo para notificar foram as principais razões apontadas e que parecem desencorajar a notificação.

A notificação espontânea de RAM é um dos mais poderosos instrumentos para a detecção de eventuais problemas de segurança com a utilização de fármacos após a sua comercialização. O seu papel é insubstituível, como o revelam os inúmeros casos de novas reacções adversas que têm vindo a ser detectadas ao longo dos últimos tempos, em novos e velhos fármacos, e que têm implicações nos seus critérios de utilização, com o objectivo de reduzir os riscos para os doentes e contribuir para uma prescrição com maior qualidade e segurança. A contribuição dos profissionais de saúde é manifestamente mais do que uma obrigação, é um dever ético e parte do seu dever profissional (Vaz, 1999).

Sendo Portugal um dos países com mais baixa taxa de notificação a nível da União Europeia, é importante a realização de um estudo que identifique as razões desta subnotificação e que determine os mecanismos que podem ser efectivos para o aumento das taxas de notificação.

7. Conclusões

As reacções adversas associadas à utilização de medicamentos e outros produtos de saúde podem ter como consequência a hospitalização, incapacidade permanente e até mesmo a morte. Vários estudos documentam que a morbilidade e mortalidade associada aos medicamentos é comum, consome recursos e é frequentemente passível de ser prevenida.

Os profissionais de saúde e em particular os médicos necessitam de pensar em «reacção adversa medicamentosa» quando encontram sintomas inesperados nos seus doentes. No processo de diagnóstico diferencial é necessário ter em conta as possíveis interacções fármaco-doença, fármaco-fármaco, fármaco-dispositivo médico e fármaco-alimentos. Os doentes devem ser questionados acerca dos produtos médicos que costumam utilizar, quer sejam medicamentos de prescrição, medicamentos não sujeitos a receita médica ou suplementos dietéticos.

O grande número de fármacos disponíveis no mercado, o elevado consumo de medicamentos pela população e a utilização de «medicinas alternativas» farmacologicamente activas aumentam a probabilidade de ocorrência de RAM.

A importância das RAM é muitas vezes subestimada e as manifestações de toxicidade podem ser diversas e afectar vários órgãos e sistemas. É provável que o padrão de toxicidade mude com a introdução no

mercado de novos produtos biotecnológicos. Desta forma, é importante que os profissionais de saúde conheçam o perfil de toxicidade dos fármacos e que estejam atentos quanto à ocorrência de RAM inesperadas.

A ocorrência de RAM anteriormente desconhecidas é inevitável após a comercialização de um novo fármaco, dadas as limitações dos ensaios clínicos. No entanto, o seu impacto na saúde pública deverá ser minimizado, assegurando que as RAM são detectadas tão cedo quanto possível.

A notificação espontânea de RAM é um dos mais poderosos instrumentos para a detecção de eventuais problemas de segurança com a utilização de fármacos após a sua comercialização. O seu papel é insubstituível, como o revelam os inúmeros casos de novas reacções adversas que têm vindo a ser detectadas ao longo dos últimos tempos, em novos e velhos fármacos, e que têm implicações nos seus critérios de utilização, com o objectivo de reduzir os riscos para os doentes e contribuir para uma prescrição com maior qualidade e segurança. A contribuição dos profissionais de saúde é um dever ético.

Sendo Portugal um dos países com mais baixa taxa de notificação, a nível da União Europeia, seria interessante a realização de um estudo que identificasse as razões desta subnotificação e que determinasse os mecanismos que pudessem ser efectivos para o aumento das taxas de notificação.

São necessárias novas formas para incentivar a notificação espontânea de RAM; entre elas seria interessante verificar a inclusão de formação específica em farmacovigilância no *curriculum* médico pré-graduado e em programas de pós-graduação.

Concluindo, a multidisciplinaridade, a transparência e clima de confiança, a comunicação efectiva, os sistemas de informação imparciais e a informação ao serviço da saúde pública são os ideais realistas nos quais todos os profissionais de saúde devem empenhar-se.

□ Bibliografia

Bibliografia citada

- AMERY, W. — Coming full circle in pharmacovigilance : communicating safety information to patients through patient package inserts. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 8 (1999) 121-129.
- ASSCHER, A., PARR, G., WHITMARSH, V. — Towards the safer use of medicines. *British Medical Journal*. 311 (1995) 1003-1005.
- BELTON, J., *et al.* — Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 39 : 3 (1995) 223-226.
- BELTON, J. — Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union : the European Pharmacovigilance Research Group. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 52 : 6 (1997) 423-427.
- BREWER, T., COLDITZ, G. — Postmarketing surveillance and adverse drug reactions. *JAMA*. 281 : 9 (1999) 824-829.
- BROEIRO, P. — Reacções adversas a medicamentos em Portugal : quem notifica o quê? *Boletim de Farmacovigilância*. 1 : 1 (1997) 2-3.
- BURKE, L., KENNEDY, D., HUNTER, J. — Spontaneous reporting in the United States. In *Pharmacoepidemiology : an introduction*. Cincinnati: Harvey Whitney Books Company, 1998.
- COBERT, B., SILVEY, J. — The Internet and drug safety : what are the implications for pharmacovigilance? *Drug Safety*. 20 : 2 (1999) 95-107.
- CÓZAR, G. *et al.* — Reacciones adversas a medicamentos y programa de notificación espontánea : una encuesta de opinión a médicos de atención primaria. *Atención Primaria*. 19 : 6 (1997) 307-312.
- Decreto-Lei n.º 72/91. D. R. I Série. 33 (08-02-91) 618-634.
- Decreto-Lei n.º 272/95. D. R. I Série. 245 (23-10-95) 6542-6547.
- D'ESPINEY, J. — INFARMED denuncia pouca preparação dos médicos. *Diário Económico*. (26-09-00).
- DORMANN, H., MUTH-SELBACH, U. — Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation. *Drug Safety*. 22 : 2 (2000) 161-168.
- DUNN, N., MANN, R. — Prescription-event and other forms of epidemiological monitoring of side-effects in the UK. *Clinical and Experimental Allergy*. 29 : 3 (1999) 217-239.
- Editorial — *Boletim de Farmacovigilância*. 3 : 2 (1999) 1.
- EDWARDS, R., HUGMAN, B. — The challenge of effectively communicating risk-benefit information. *Drug Safety*. 17 : 4 (1997) 216-227.
- EGBERTS, T., *et al.* — Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *British Medical Journal*. 313 (1996) 530-531.
- FRIEDMAN, M., *et al.* — The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA*. 281 : 18 (1999) 1728-1734.
- GRIFFIN, G., PARKINSON, R., WOOLLEY, B. — Report every adverse drug reaction. *Postgraduate Medicine*. 101 : 4 (1997) 13-16.
- HARTMANN, K., DOSER, A., KHUN, M. — Postmarketing safety information : how useful are spontaneous reports? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 8 (1999) S65-S71.
- HARTZEMA, A., MARTINI, N. — O papel do farmacêutico na farmacovigilância. Lisboa : Associação Nacional das Farmácias, 1995.
- HÉLAL, A. — Quality information in spontaneous reports. *JAMC*. 159 : 1 (1998) 80.
- KENNEDY, D., GOLDMAN, S. — Monitoring for adverse drug events. *American Family Physician*. 56 : 7 (1997) 1718-1721.
- LAZARROU, J., POMERANZ, B., COREY, P. — Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients : a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 279 : 15 (1998) 1200-1205.
- LINDQUIST, M., *et al.* — From association to alert — A revised approach to international signal analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 8 (1999) S15-S25.

MARIA, V. — Sistemas de notificação espontânea e geração de sinais. *Boletim de Farmacovigilância*. 2 : 1 (1998) 1-2.

MARIA, V. — A notificação espontânea na avaliação de segurança dos medicamentos. *Boletim de Farmacovigilância*. 3 : 4 (1999) 1-3.

MEYBOOM, R., *et al.* — Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 16 : 6 (1997) 355-365.

MEYBOOM, R., *et al.* — Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety*. 21 : 6 (1999) 429-447.

MOORE, N., *et al.* — Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 45 : 3 (1998) 301-308.

OLSSON, S. — The role of the WHO programme on international drug monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Safety*. 19 : 1 (1998) 1-10.

OLSSON, S. — National pharmacovigilance systems. Country profiles and overview. Sweden: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 1999.

PIRMOHAMED, M., *et al.* — Adverse drug reactions. *British Medical Journal*. 316 (1998) 1295-1298.

REINO UNIDO. THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS — Note for guidance on procedure for competent authorities on the undertaking of pharmacovigilance activities. London : Committee for Proprietary Medicinal Products, 1999.

U.M.C. — The Erice Declaration. Sweden : Uppsala Monitoring Centre.
www.who.pharmasoft.se/publ.htm (14-09-1999).

VAZ, A. — Farmacovigilância em Portugal : um projecto, uma certeza. *Mundo Médico*. 4 (1999) 14-15.

VERVLOET, D., DURHAM, S. — Reações adversas aos medicamentos. *British Medical Journal*. VIII (1999) 367-371.

WIHOLM, B., *et al.* — Spontaneous reporting systems outside the United States. In *Pharmacoeidemiology*. Philadelphia : Brian L. Strom, 1994.

Outra bibliografia

IPQ — Norma portuguesa : NP 405 — 1 : Informação e documentação, referências bibliográficas, documentos impressos. Lisboa : Instituto Português da Qualidade, 1995.

MULROW, C. — El artículo de revisión en la literatura médica actual. *Boletín Oficina Sanitaria Panamericana*. 114 : 5 (1993) 437-445.

□ Summary

ADVERSE DRUG REACTIONS REPORTING: ITS RELEVANCE TO PUBLIC HEALTH

Adverse reactions associated with drugs use can lead to hospitalization, permanent disability and even death. The morbidity and mortality associated with medicines are common, costly and frequently preventable.

The awareness that clinical trials, conducted before drugs marketing, do not allow, for methodological reasons, an adequate knowledge concerning drugs safety, led to the creation of structures which could monitor drugs safety after its marketing.

The institution of pharmacovigilance systems assumes special relevance in terms of public health protection and requires the adequate involvement of all intervenients — patients, health professionals, researchers, universities, pharmaceutical industry, governments, international organizations and the media. Gaps in communication about drug safety, at all society levels, can lead to mistrusting, lack of information and to bad conducted actions, which will result in damages, and the creation of a climate where the data on drug safety can be occulted, omitted or ignored. The communication about drug safety must occur in a climate of reliability and confidence. There are several sources of pharmacovigilance data. The systems of spontaneous notification are, however, an inestimable value while alert systems through which unexpected adverse effects can be quickly identified. Its main limitation is the potential subnotification.

One of the most serious problems of the Pharmacovigilance National System is the high subnotification rate and, at European Union level, Portugal is one of the countries with lower notification rate.

Despite the fact that health professionals understand that no pharmaceutical is completely safe, few may be aware of the overall impact of adverse drug reactions on health units. It is still necessary to find new approaches to encourage spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions.

To ensure that emergent problems are promptly recognised, efficiently approached and that information and solutions are effectively communicated, is of the utmost importance in the pharmacovigilance field.