

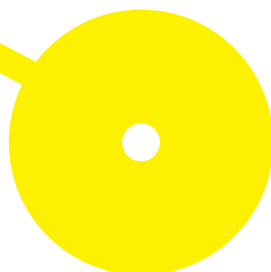
M

MESTRADO
FARMÁCIA

Contribuição do Sistema Nacional de Farmacovigilância na detecção de Sinais de Segurança: estudo observacional retrospectivo.

Nathália Marques Rodrigues

10/2021





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



**Contribuição do Sistema Nacional de Farmacovigilância
na detecção de Sinais de Segurça: um estudo
observacional retrospectivo**

Autor

Nathália Marques Rodrigues

Orientador(es)

Agostinho Luís Silva Cruz,

Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Dissertação de Mestrado apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de **Mestre em Farmácia, com especialização em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente a Dra. Ana Marta, que abriu as portas da Unidade de Farmacovigilância do Porto para tirar as minhas dúvidas que levou a ideia de desenvolvimento desse trabalho e em todos os momentos abraçou minha ideia e me guiou nessa trajetória. Ana, obrigada pelo cuidado e dedicação nesse ano de trabalho. Sem seu apoio não estaria aqui.

Ao meu orientador Dr. Agostinho Cruz, por aceitar me orientar e pela paciência. Sabemos que foi um caminho por vezes difícil, mas estive sempre a minha disposição.

À minha esposa, Thais Rodrigues, que se jogou nesse sonho comigo. Obrigada por ser minha base, estar sempre ao meu lado para me dizer que no final tudo vai dar certo. Amo você.

À minha família, que mesmo de longe no Brasil, sempre torceram pela realização desse sonho.

Aos meus amigos – os de perto e os de longe – que se fizeram presentes dando força e ânimo em todas as etapas desse processo.

“Coragem é agir com o coração
E que pra cada ato de coragem nasça uma flor”
Tico Santa Cruz

Resumo

As notificações espontâneas são definidas como uma comunicação não solicitada realizada por um profissional de saúde ou por um utente, ao Titular de Autorização de Introdução no Mercado ou à autoridade reguladora, que descreve as possíveis reações adversas que ocorreram após a toma de um ou mais medicamentos. Este é o principal método para ter conhecimento das reações adversas a medicamento (RAM) e tem como principal objetivo aumentar o conhecimento acerca do perfil de segurança dos medicamentos comercializados, nomeadamente através da geração de sinais de segurança. O sinal de segurança é definido como uma informação que sugere uma nova associação potencialmente causal que seja considerado com probabilidade suficiente para justificar uma ação verificativa. O sinal por si só, não é considerado um novo risco associado a um dado medicamento, para isso, é preciso proceder à gestão do sinal, que consiste num conjunto de atividades realizadas para determinar se existem novos riscos associados a um medicamento, se algum risco conhecido foi alterado, se alguma recomendação, decisão, comunicação e rastreamento sofreu mudanças. O presente estudo tem como objetivo analisar como é que o Sistema Português de Farmacovigilância contribuiu para a detecção de sinais de segurança dos medicamentos, através da análise das notificações espontâneas de Reações Adversas a Medicamentos realizadas em Portugal nos anos 2018 e 2019 e pela análise de quais foram os sinais detectados por Portugal, entre os anos de 2015 até 2019. A metodologia de investigação baseia-se em um estudo observacional, retrospectivo e descritivo, com (1) análise das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos nacionais que foram reportadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância e que podem ter contribuído para o levantamento de sinais de segurança e (2) análise dos sinais de segurança detetados por Portugal. Na primeira parte do trabalho, foram utilizados os Annual Report dos anos 2018 e 2019 para selecionar os sinais de segurança a analisar. Foram verificadas quais as notificações de reações adversas portuguesas que poderiam ter contribuído para a geração dos 163 sinais detectados. As notificações foram analisadas relativamente ao tipo de notificador, gravidade, por medicamento – grupo ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) e por reação adversa – classificação por sistema de órgãos (SOC). Foram detetadas 17 notificações de reações adversas a medicamentos, apenas 5,3% foram notificados por utentes. E dentre esses casos 88,2% foram graves. O grupo ATC dos Antineoplásicos e Agentes Imunomoduladores representou 70,6% das notificações espontâneas. Na segunda parte do trabalho, através da recolha de informação das Minutas emitidas pelo PRAC, dos anos de 2015 até 2019, foram levantados 375 sinais de segurança para

serem analisados. Destes, 17 sinais foram detectados por Portugal, ficando na 6^o posição no ranking de países com 4,5% dos sinais detectados entre 2015-2019. Esses sinais foram analisados quanto à fonte e desfecho do sinal, tipo de notificador e grupo ATC. Esse trabalho representa a mensuração de como o Sistema de Farmacovigilância Português vem contribuindo na detecção de sinais, através da análise observacional dos sinais previamente detectados e da influência das notificações espontâneas. A identificação das *System Organic Class*, de quem está notificando as reações adversas e em qual proporção, nos ajuda a ter uma visão geral de como está o andamento e o que pode ser feito para a minimização dos riscos.

Palavras-chave: Farmacovigilância, Sinais de Segurança, Gestão de Sinal, Notificação Espontânea.

Abstract

Spontaneous reporting is defined as an unsolicited communication made by a health professional or a consumer, to the Marketing Authorization Holder (TAIM) or to the regulatory authority, which describes the possible adverse reactions that occurred after taking one or more drugs. This is the main method to be aware of adverse drug reactions (ADR) and its main objective is to increase knowledge about the safety profile of marketed drugs, namely through the generation of safety signals. The drug safety signals are defined as information that suggests a new potentially causal association that is considered with sufficient probability to justify a verification action. The signals by itself are not considered a new risk associated with a drug, for this, it is necessary to proceed with the signals management, which consists of a set of activities performed to determine if there are new risks associated with a drug, if any known risk was changed, if any recommendation, decision, communication, and tracking were changed. The present study aims to analyze how the Portuguese Pharmacovigilance System contributed to the detection of drug safety signals, through the analysis of spontaneous reports of ADR carried out in Portugal in the years 2018 and 2019 and by the analysis of the signals detected by Portugal, between the years 2015 to 2019. The research methodology is based on an observational, retrospective, and descriptive study, with (1) analysis of spontaneous reports of national ADRs that were reported to the National Pharmacovigilance System and that may have contributed for the generation of safety signals and (2) analysis of the safety signals detected by Portugal. In the first part of the work, the Annual Reports of the years 2018 and 2019 were used to select the safety signals to be analyzed. It was verified which Portuguese ADR reports could have contributed to the generation of the 163 detected signals. Reports were analyzed by type of notifier, seriousness, by drug – ATC group (Anatomical Therapeutic Chemical Code) and by adverse reaction – System Organ Class (SOC). 17 ADR reports were detected, only 5.3 % were reported by consumers. And among these cases, 88.2% were serious ADRs. The ATC group of Antineoplastics and Immunomodulatory Agents represented 70.6% of spontaneous reports. In the second part of the work, by collecting information from the Minutes issued by the PRAC, from the years 2015 to 2019, 375 safety signals were collected to be analyzed. Of these, 17 signals were detected by Portugal, ranking 6th in the ranking of countries with 4.5% of the signals detected between 2015–2019. These signals were analyzed regarding the source and outcome of the signal, type of notifier and ATC group. This work represents the measurement of how the Portuguese Pharmacovigilance System has been contributing to the detection of signals, through the observational analysis of previously

detected signals and the influence of spontaneous reports. Identifying the SOC's, who is reporting the ADRs, and in what proportion, helps us to get an overview of how things are going and what can be done to minimize risks.

Keywords: Pharmacovigilance, Drug Safety Signal, Signal Management, Spontaneous Report.

Índice

Índice de abreviaturas e siglas.....	IX
Índice de Figuras.....	X
Índice de Gráficos.....	XI
Índice de Tabelas.....	XII
1. Introdução.....	1
1.1. Farmacovigilância	2
1.1.1. Sistema Nacional de Farmacovigilância	4
1.1.2. Agência Europeia do Medicamento.....	5
1.2. EudraVigilance.....	5
1.3. Reações Adversas a Medicamentos	7
1.4. Notificação espontânea.....	8
1.4.1. Portal RAM.....	10
1.5. Sinais de Segurança.....	11
1.6. Gestão do Sinal	12
1.6.1. Detecção do Sinal.....	12
1.6.2. Validação do Sinal.....	13
1.6.3. Confirmação do Sinal.....	13
1.6.4. Priorização do Sinal.....	14
1.6.5. Avaliação do Sinal.....	14
1.6.6. Recomendação de Ação.....	14
2. Objetivos.....	166
2.1. Objetivos Específicos.....	166
3. Métodos.....	177
3.1. Análise das Reações Adversas a Medicamentos.....	177
3.1.1. Recolha de dados.....	177
3.1.2. Definição das variáveis em estudo.....	188
3.2. Análise dos Sinais de Segurança.....	188
3.2.1. Recolha de dados.....	188
3.2.2. Definição das variáveis em estudo.....	19

3.3. Métodos de recolha da informação.....	19
4. Resultados.....	20
4.1. Análise das Reações Aversas a Medicamentos.....	20
4.2. Análise dos Sinais de Segurança.....	24
5. Discussão.....	30
5.1. Análise das Reações Aversas a Medicamentos.....	30
5.2. Análise dos Sinais de Segurança.....	32
6. Conclusão.....	34
Referências Bibliográficas.....	35
Anexo	40

Índice de abreviaturas e siglas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ATC – Anatomic Therapeutic Chemical Classification (Classificação química anatómica farmacêutica)

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EPITT – European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool

EV – EudraVigilance

EVCTM – Clinical Trials EudraVigilance Module

EVDAS – EV Data Analysis System

EVDDBMS – EV Database Management System

EVPM – EudraVigilance Post-Authorisation Module

FDA – Food and Drug Administration

FI – Folheto Informativo

GVP – Good Pharmacovigilance Practice

ICSR – Individual Case Safe Reports

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

OMS – Organização Mundial de Saúde

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR – Periodic Safety Update Report

PT – Portugal

RAM – Reação Adversa a Medicamento

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RMP – Risk Management Plan

SDR – Signal of Disproportionate Reporting

SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância

TAIM – Titular de Autorização de Introdução no Mercado

UE – União Europeia

URA – Unidades Regionais de Farmacovigilância

Índice de Figuras

Figura 1: Componentes da EudraVigilance	6
Figura 2: Elementos da Notificação Espontânea.....	8
Figura 3: Etapas da Notificação Espontânea no Portal RAM.....	10
Figura 4: Etapas da Gestão do Sinal.....	12

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Categorização em percentagem (%) do grupo ATC dos 17 casos de RAM analisados	23
Gráfico 2: Percentagem (%) da classificação SOC dos 17 casos de RAM analisados.....	24
Gráfico 3: Percentagem (%) das Fontes dos Sinais de Segurança.....	24
Gráfico 4: Categorização dos Sinais de Segurança analisados por Grupo ATC.....	27
Gráfico 5: Comparação do Grupo ATC dos sinais de segurança detectados por Portugal e outros países da UE.....	27
Gráfico 6: Nº de sinais de segurança por país, entre 2015–2019.....	28

Índice de Tabelas

Tabela 1: Unidades Regionais de Farmacovigilância do SNF.....	4
Tabela 2: Notificações de RAM em Portugal que contribuíram para a geração dos sinais de segurança em 2018.....	20
Tabela 3: Notificações de RAM em Portugal que contribuíram para a geração dos sinais de segurança em 2019.....	21
Tabela 4: Tipo de notificador.....	22
Tabela 5: Critérios de gravidade.....	23
Tabela 6: Sinais de Segurança detectados por Portugal.....	25
Tabela 7: Número de sinais de segurança de medicamentos por 100.000 habitantes.....	28

1. Introdução

Quando se relata um evento adverso, consideramos a ocorrência de efeito indesejado durante a utilização de um medicamento que podem ou não ter uma relação causal com o medicamento. Enquanto que, as reações adversas a medicamento (RAM) são consideradas respostas nocivas ou não intencionais (EMA, 2017). As RAM têm impacto significativo na saúde pública, uma vez que, podem causar danos graves à saúde, aumento na taxa de hospitalização e ainda podem levar ao óbito (Mota et al., 2019).

A Farmacovigilância tem como objetivo principal detectar, avaliar, compreender e prevenir as RAM e outros problemas relacionados com medicamentos (WHO,2002). Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P. e pelas Unidades Regionais de Farmacovigilância. Este sistema monitoriza a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional, tem a responsabilidade de avaliar as RAM e implementar medidas de segurança (INFARMED, 2020).

Desta forma, existem diversos métodos de farmacovigilância que são utilizados para a monitorização das RAM. A notificação espontânea, que consiste no ato de comunicar uma suspeita de reação adversa a um ou mais medicamentos às autoridades competentes, é um método amplamente utilizado pelos sistemas de farmacovigilância mundiais (Mota et al., 2019). A notificação espontânea é eficaz para a monitorização de RAM que não são detectadas na fase experimental do medicamento, tal como, interações medicamentosas e utilização dos medicamentos em grupos especiais como em grávidas, crianças e idosos (Ribeiro-Vaz, 2011).

Em Portugal, a notificação espontânea é feita através do Portal RAM, que é uma plataforma que possibilita aos profissionais de saúde e utentes comunicarem ao INFARMED as suspeitas de RAM que tenham conhecimento. As notificações são validadas e avaliadas por uma equipa especializada e toda a informação é enviada para a base de dados europeia *Eudravigilance* e a detecção de sinais é efetuada através da avaliação periódica dessa informação.

O sinal de segurança é considerado uma hipótese de um risco associado ao uso de algum medicamento e podem surgir de diversas fontes de informação, como as notificações espontâneas, ensaios clínicos e através da literatura científica. Quando se tem conhecimento de uma nova RAM que justifica uma investigação, podemos dizer que temos um sinal de segurança (Guerra, 2019).

Para que um sinal seja confirmado é necessário passar pelas etapas de Gestão do Sinal que vai da identificação do sinal até a sua recomendação final. Mensalmente a Agência Europeia do Medicamento (EMA) publica minutas com os respectivos sinais de segurança discutidos nas reuniões do *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), e nelas, estão incluídas as recomendações para cada um dos medicamentos (Guerra, 2019).

Este projeto irá ajudar os investigadores e os profissionais que desempenham funções na área da farmacovigilância, mais concretamente na área da gestão de sinal a ter uma perspectiva a nível nacional e alavancar estratégias que permitam aumentar o conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos. Este projeto também irá contribuir para desempenhar melhor a minha função de farmacêutica, bem como evoluir como investigadora.

O objetivo principal desse projeto é analisar como é que o Sistema Português de Farmacovigilância contribuiu para a deteção de sinais de segurança, através da observação de quais notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) realizadas em Portugal poderão ter contribuído para gerar sinais de segurança nos anos 2018 e 2019 e da quantificação dos sinais detectados por Portugal, nos anos de 2015 até 2019.

1.1. Farmacovigilância

A história da farmacovigilância começou há mais de 169 anos. Alguns acontecimentos marcantes ocorridos na história foram decisivos para que fosse percebida a necessidade de implementação de sistemas de farmacovigilância nacionais. Em 1937, ocorreram centenas de mortes nos Estados Unidos após o uso do elixir de sulfanilamida, contendo dietilenoglicol como solvente. O uso deste solvente foi considerado a causa da morte, porém na época, os fabricantes não estavam cientes de sua toxicidade. A partir daí, a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos foi estabelecida em 1938 com o objetivo de renovar o sistema de saúde pública, através das inspeções nas fábricas e da comprovação de segurança dos medicamentos (Fornasier et al., 2018).

Em 1961, ocorreu uma grande mudança a nível da farmacovigilância europeia devido à tragédia da Talidomida. Este fármaco era utilizado como antiemético potente e tornou-se popular para o tratamento de náuseas e vômitos na gravidez. Porém, o fármaco provou ser um potente teratogénico causando malformações congénitas e aumentou o número de abortos espontâneos. Esta tragédia, foi o evento crucial para a criação de todo o sistema de

Farmacovigilância, pois foi a partir desta situação que as notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos tornaram-se sistemáticas, organizadas e regulamentadas (Fornasier et al., 2018).

Em 1992, foi fundada a Sociedade Europeia de Farmacovigilância, transformada em Sociedade Internacional de Farmacovigilância, onde os seus principais objetivos eram promover a farmacovigilância e aprimorar todos os aspectos do uso seguro e racional de medicamentos (Nogueira et al., 2019).

Em 1995, foi criada a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (Nogueira et al., 2019).

Em 2001, foi criada a base de dados *Eudravigilance* pela Comunidade Europeia, que é um sistema que tem como objetivo gerir e processar a informação recebida das Autoridades Reguladoras, garantindo a avaliação das RAM que possam ter ocorrido durante o desenvolvimento do medicamento, antes da autorização de introdução no mercado (AIM) e após a comercialização dos medicamentos. A possibilidade agrupar as notificações de RAM numa base de dados central tem sido de extrema importância para as autoridades reguladoras nacionais e centrais, com o intuito de melhorar o perfil de segurança dos medicamentos (Romão, 2016).

A farmacovigilância é definida pela Comissão Europeia (CE) como o “processo e ciência de monitorização de segurança dos medicamentos e tomar medidas para reduzir os riscos e aumentar os benefícios dos medicamentos”. As atividades da Farmacovigilância incluem: recolha e gestão de dados sobre segurança de medicamentos, avaliação da relação risco-benefício dos medicamentos, detecção de novos sinais de segurança, comunicação e informação às partes interessadas e pacientes (Fornasier et al., 2018).

Em 2012, foi publicado pelo Parlamento Europeu o Regulamento n.º 520/2012 para definir as regras e as responsabilidades das atividades de farmacovigilância para os Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM), para as Autoridades Competentes Nacionais e para a EMA. A legislação teve o intuito de consolidar a EMA no seu papel centralizador e coordenador das atividades de Farmacovigilância, assim como suporte técnico, regulamentar e científico. Além disso, foi onde ocorreu a criação de um novo comité científico, o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Este comité é responsável pela avaliação e gestão de risco dos medicamentos de uso humano, incluindo a detecção, avaliação, minimização e comunicação de ocorrência das RAM (Fornasier et al., 2018).

1.1.1. Sistema Nacional de Farmacovigilância

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), foi criado em 1992, após a adesão de Portugal à Comunidade Económica Europeia. E é responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos e a avaliação das RAM em todo território nacional (Nogueira et al., 2019).

O SNF é um sistema descentralizado, com 10 Unidades de Farmacovigilância regionais, onde cada uma abrange uma área geográfica (tabela 1). Essas unidades têm autonomia técnica e administrativa e exercem suas atividades junto da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED (Nogueira et al., 2019).

O modelo de descentralização tem o intuito de desenvolver uma farmacovigilância de maior cobertura populacional, e dessa forma, facilitando o processo de notificação de RAM.

Tabela 1: Unidades Regionais de Farmacovigilância do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

URF	Área Geográfica de influência
UFG – Unidade de Farmacovigilância de Guimarães	Todos os concelhos pertencentes ao Distrito de Viana do Castelo e os concelhos de Cabeceiras de Bastos, Celorico de Basto, Fafe, Guimarães e Vizela do Distrito de Braga.
UFB – Unidade de Farmacovigilância de Braga	Concelhos de Amares, Barcelos, Braga, Esposende, Terras de Bouro, Póvoa do Lanhoso, Vieira do Minho, Vila Nova de Famalicão e Vila Verde do distrito de Braga e todos os concelhos de Vila Real e de Bragança.
UFPorto – Unidade de Farmacovigilância do Porto	Concelhos pertencentes ao Distrito do Porto.
UFC – Unidade de Farmacovigilância de Coimbra	Concelhos pertencentes aos Distritos de Aveiro, Coimbra e Leiria.
UFBI – Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior	Concelhos pertencentes aos Distritos da Guarda, Viseu e Castelo Branco.
UFV-CNA – Unidade de Farmacovigilância do Centro e Norte Alentejano	Concelhos pertencentes aos Distritos de Évora e Portalegre.

UFS – Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e de Setúbal e Santarém	Concelhos pertencentes aos distritos de Lisboa, Setúbal e Santarém.
UFALBA – Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo	Concelhos pertencentes aos Distritos de Beja e Faro.
UFA – Unidade de Farmacovigilância dos Açores	Todo arquipélago
Unidade de Farmacovigilância da Madeira	Todo arquipélago

1.1.2. Agência Europeia do Medicamento

Fundada em 1995, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) tem trabalhado em toda a União Europeia (UE) e globalmente para proteger a saúde pública e animal, sendo responsável pela avaliação científica, supervisão e monitorização da segurança de medicamentos na UE (EMA, 2016).

A EMA trabalha em estreita colaboração com as autoridades nacionais competentes numa rede reguladora, com o objetivo de implementar medidas para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos durante todo o seu ciclo de vida; facilitar o desenvolvimento e acesso aos medicamentos; informar sobre medicamentos e o seu uso e desenvolver normas regulamentares de avaliação e supervisão de medicamentos na Europa (EMA, 2016).

1.2. EudraVigilance

O *EudraVigilance* (EV) é um sistema de gestão e análise de informações sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos que foram autorizados ou que se encontram em estudo, em ensaios clínicos, no Espaço Económico Europeu (EEE). A base de dados é operada e monitorizada pela EMA (Nogueira et al., 2019).

Esta base de dados contém as RAM recebidas nos sistemas nacionais de farmacovigilância e nos TAIM dos países da União Europeia. O principal objetivo do EV é a recolha das RAM, identificação, monitorização e avaliação de possíveis problemas de segurança dos medicamentos (Nogueira et al., 2019).

É importante ressaltar que a detecção de sinais é efetuada através da avaliação periódica da informação no EV. Esta avaliação pode ser realizada através de uma avaliação quantitativa

pelo número total de casos no EV, ou o resultado do cálculo de desproporção, ou seja, o valor do ROR (*Reporting Odds Ratio*) consiste no cálculo de desproporção atualmente aplicado no EudraVigilance, onde é possível determinar se a frequência de notificação de uma RAM é estatisticamente superior à frequência esperada de notificação (Guerra, 2019).

O EV possui ferramentas para a deteção de sinal e análise de dados (Figura 1) para apoiar a monitorização de segurança enviada pelos estados membro (EM) e TAIM, que é constituído por componentes de submissão e recolha de dados e funcionalidades e gestão de dados (Nogueira et al., 2019).

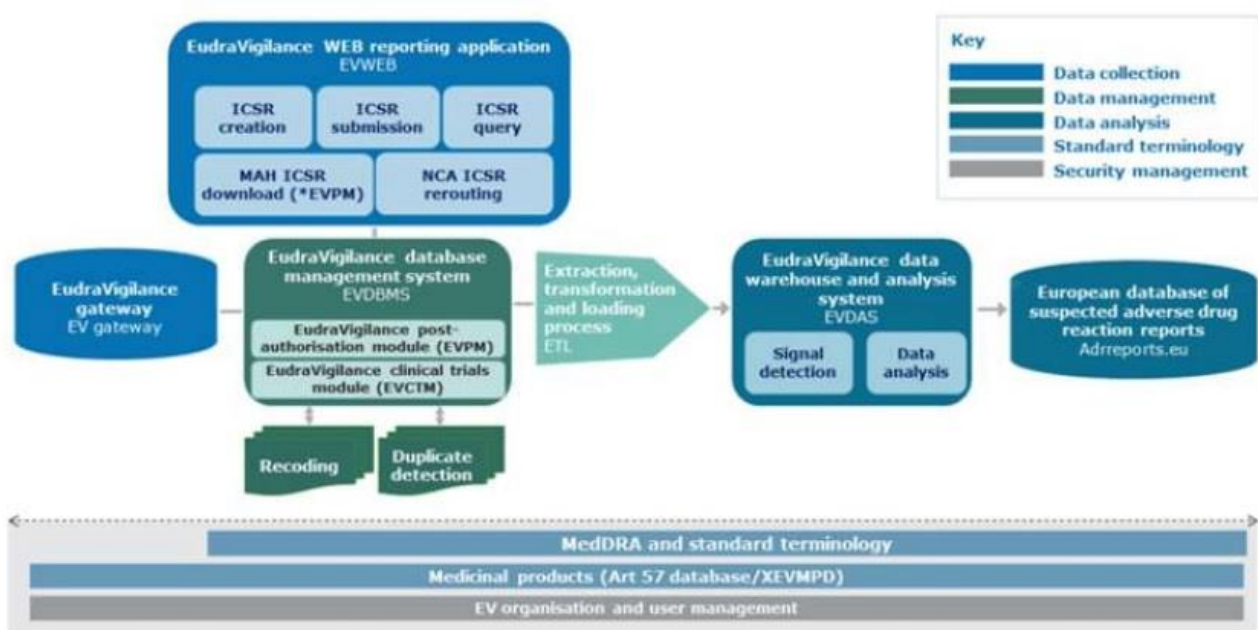


Figura 1: Componentes do EudraVigilance. Fonte: Agência Europeia do Medicamento

Esses componentes de informação e segurança (Figura 1) são constituídos pelo sistema de gestão de dados do EV (*EV Database Management System – EVDBMS*) que vai processar os ICSR (*Individual Case Safe Reports*) em dois módulos: os dados de segurança de Ensaio Clínico (*EVCTM – Clinical Trials EudraVigilance Module*) e os dados de segurança pós-autorização (*EVPM – EudraVigilance Post-Authorisation Module*) (Guerra, 2019).

O controlo de segurança a nível europeu é feito pelo *EV Data Analysis System – EVDAS*, onde tem como o objetivo principal a deteção dos sinais e a avaliação dos ICSR. A base de dados europeia de notificações de reações adversas é o ADR Reports e trata-se de um portal, disponível

em www.adrreports.eu, que tem acesso público e através desse portal é possível pesquisar as informações contidas no EV no que diz respeito as RAM que ocorreram no EEE (Guerra, 2019).

Além disso, a EMA publica relatórios anuais que fornecem um resumo das atividades relacionadas com o EV que a Agência desenvolve no âmbito da rede regulamentar europeia de medicamentos e com as partes interessadas (Guerra, 2019).

1.3. Reações Adversas a Medicamentos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) como “reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorreu com a dose normalmente utilizada no ser humano para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica” (Edwards; Aronson; 2000).

As RAM podem manifestar-se de diferentes maneiras e afetar qualquer sistema do corpo humano. Por este motivo, as RAM são classificadas de acordo com o seu efeito farmacológico.

As RAM do tipo A (“Augmented”), potencializam o efeito normal do medicamento. São consideradas comuns, esperadas e de baixa mortalidade. Habitualmente, as reações do tipo A estão relacionadas com a dose. A ocorrência de hemorragias com a utilização de AINEs ou o aparecimento de bradicardia com o uso de bloqueadores beta são exemplos deste tipo de reação adversa (Edwards; Aronson; 2000).

As RAM do tipo B (“Bizar”) não estão relacionadas com a dose, são incomuns, não estão relacionadas a um efeito farmacológico do medicamento e tem alta mortalidade. Este tipo de reações tem uma grande importância na farmacovigilância, uma vez que, maioritariamente são detetadas após comercialização. Um exemplo são as reações imunológicas de hipersensibilidade à penicilina e as reações idiossincráticas com o rash associadas ao uso de ampicilina (Edwards; Aronson; 2000).

As RAM tipo C (“Chronic”), estão relacionadas com a dose e com o tempo de uso dos medicamentos. Como por exemplo a tolerância às benzodiazepinas, derivam do uso prolongado do medicamento.

As reações do tipo D (“delayed”), também são consideradas incomuns, normalmente relacionadas com a dose e ocorrem algum tempo após o uso do medicamento, como o aparecimento de carcinogénese nas filhas das mulheres que tomaram dietilestilbestrol durante a gravidez (Edwards; Aronson; 2000).

Já as RAM do tipo E (“end of use”) ocorrem com a suspensão de um medicamento, como é o caso da síndrome de abstinência de opioides.

Por fim, a ocorrência das reações do tipo F (“Failure”) está relacionada com a dose e muitas vezes são causadas por interações entre medicamentos, como é o caso da falha do anticoncepcional administrado concomitante com indutores enzimáticos (Edwards; Aronson; 2000)

As RAM também podem ser classificadas relativamente à sua frequência, indo de muito comum até muito rara. Um dos principais obstáculos para se definir a frequência de uma RAM é devido ao alto índice de subnotificação (OMS, 2005).

Na classificação de gravidade de uma RAM, são consideradas grave quando tem um efeito nocivo, que ocorre durante tratamento medicamentoso e pode resultar em morte, ameaça a vida, hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente, resulta em incapacidade ou incapacidade persistente ou significativa ou é uma anomalia congênita (Romão, 2016).

As RAM têm uma grande importância, pois determinam o impacto dos custos em saúde, relação custo-benefício dos medicamentos e o seu impacto na saúde pública (EMA, 2017).

1.4. Notificação espontânea

Como referido anteriormente, as notificações espontâneas são definidas como uma comunicação não solicitada por um profissional de saúde ou por um consumidor ao TAIM ou à autoridade reguladora, que descreve as possíveis reações adversas que ocorreram numa pessoa após a toma de um ou mais medicamentos (EMA, 2017).

Este é o principal método para ter conhecimento das RAM após a comercialização do medicamento (Figura 2). Este método tem como principal objetivo a geração de sinais de segurança que levem à identificação de possíveis problemas relacionados com a utilização do medicamento que não era conhecido, e desta forma, permite a caracterização do perfil de segurança do medicamento (Dias, Marques, Ribeiro, 2014).

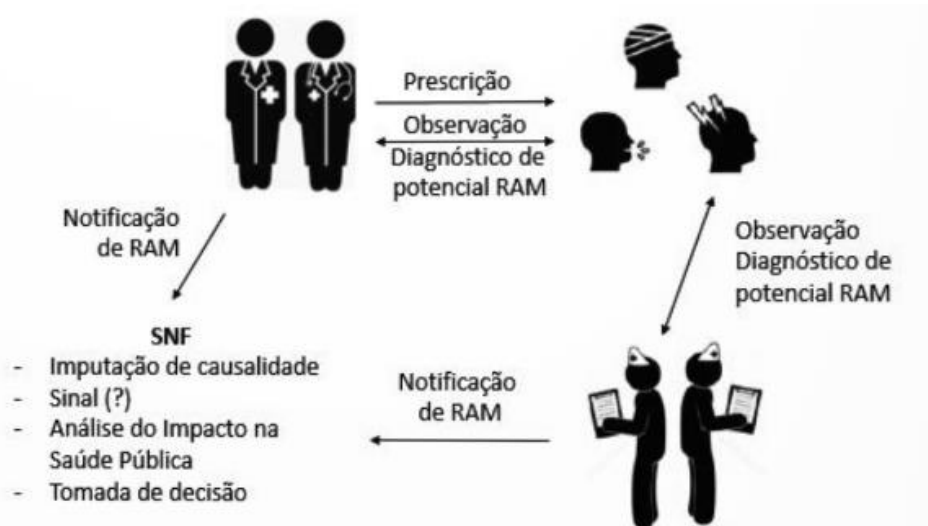


Figura 2: Elementos da Notificação de RAM. Fonte: INFARMED.

Alguns dos benefícios da notificação espontânea é que se trata de um método simples que permite envolver toda a população e todos os medicamentos comercializados, pode ser realizado durante todo o ciclo de vida do medicamento, sendo assim essencial para a detecção de novas RAM raras e graves (OMS, 2005). Além disso, trata-se de um método simples e económico que permite identificar os fatores de risco e está na origem de sinais de segurança precoces (Nogueira et al., 2019).

No entanto, a principal limitação deste método é a elevada taxa de subnotificação de RAM. Habitualmente, verifica-se uma preferência na notificação de RAM dos medicamentos novos ou quando ocorrem RAM graves (Dias, Marques, Ribeiro, 2014). Essa subnotificação gera uma limitação na avaliação do risco do medicamento e atraso na geração de sinais de segurança, tendo repercussões negativas na saúde pública (Dias, Marques, Ribeiro, 2014).

Outras limitações existentes são o facto do desconhecimento do número total de indivíduos expostos, a qualidade da notificação por ser baseada no critério subjetivo do notificador (Nogueira et al., 2019).

Através das notificações é possível monitorizar de forma contínua e eficaz a segurança dos medicamentos pós-comercialização, identificar novas RAM, quantificar e caracterizar adequadamente as RAM previamente identificadas e implementar medidas para a minimização de risco e diminuição da sua ocorrência (OMS, 2005).

Todos os termos que descrevem uma reação adversa (por exemplo, náusea, diarreia) são definidos no Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (MedDRA). O MedDRA está organizado em cinco níveis hierárquicos denominados Classe de órgãos do sistema (SOC),

Termos de grupo de alto nível, Termos de alto nível, Termos preferidos e Termos de nível mais baixo (Baldo, Francescon, & Fornasier, 2018).

1.4.1. Portal RAM

O Portal RAM é uma plataforma online, acessado através do <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>, que permite aos profissionais de saúde e utentes comunicarem ao Infarmed suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM).

Este Portal contém uma área pública que é acessível a todos, e também conta com uma área restrita que pode ser acessada mediante o registo do profissional de saúde ou do utente. Além da comunicação das notificações RAM, na área restrita é possível pesquisar e consultar toda a informação inserida (INFARMED, 2017)

Para uma notificação ser válida é apenas necessário fornecer a reação adversa, os medicamentos suspeitos, os dados do doente, como as iniciais do nome, data de nascimento e/ou sexo, e os dados do notificador da RAM (Figura 3).

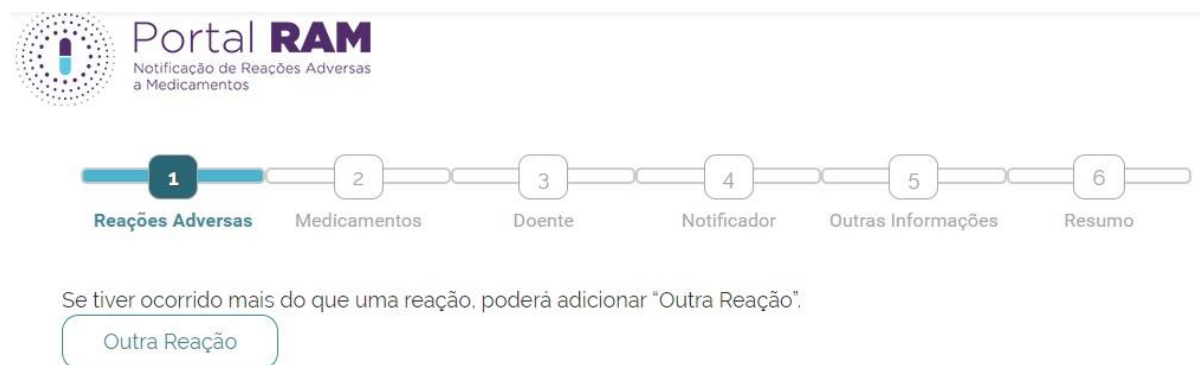


Figura 3: Etapas da Notificação Espontânea no Portal RAM. Fonte: INFARMED.

A notificação espontânea através do Portal RAM simplifica e acelera o processo de notificação, uma vez que tem a informação estruturada dos campos que são necessários preencher (INFARMED, 2017).

1.5. Sinais de Segurança

De acordo com o Anexo I da *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)*, um sinal é definido como uma informação que sugere uma nova associação potencialmente causal ou um novo aspecto de uma associação conhecida entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, adversos ou benéficos, que seja considerado com probabilidade suficiente para justificar uma ação verificativa (EMA, 2017).

Quando um sinal é detectado, gera-se uma hipótese de que aquela reação adversa, que pode ser nova, ou demonstrar um aspecto diferente, possivelmente está relacionada com um medicamento. O sinal por si só, não é considerado um novo risco associado a um dado medicamento, para isso, é preciso proceder a uma investigação aprofundada para a identificação do mesmo (Guerra, 2019).

As principais fontes de informação de sinais são as bases de dados de notificação espontânea, os sistemas de farmacovigilância ativa, os ensaios clínicos, a literatura científica e os relatórios elaborados pelos TAIM (*Periodic Safety Update Report*). Todas essas fontes de informação são utilizadas em diversas fases do processo de gestão de sinal, podendo ocorrer na detecção, validação ou avaliação do sinal (Guerra, 2019).

A detecção do sinal na UE é um processo único onde as autoridades reguladoras dos EM e da EMA ocorrem de forma colaborativa (*worksharing*). Dessa forma, é possível aumentar a velocidade do acesso à informação e a eficiência dos processos (Nogueira et al., 2019).

Através desse método de *worksharing*, a monitorização de segurança dos medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado são alocados a relatores (cada país) e os medicamentos autorizados pelo procedimento nacional em mais de um estado membro é alocado a um *Lead Member State*. Dessa forma, cada autoridade reguladora é responsável pela detecção e gestão de sinal (Guerra, 2019).

Atualmente, Portugal (PT) tem o papel de relator no PRAC de medicamentos de aprovação centralizada. Por ser o relator, é o país responsável pela avaliação dos sinais de segurança desses medicamentos. Com relação aos medicamentos não centralizados, Portugal é *lead* de substâncias ativas e/ou associações de substâncias para efeitos de monitorização do EV/detecção de sinal (Guerra, 2019).

1.6. Gestão do Sinal

A gestão do sinal consiste num conjunto de atividades realizadas para determinar se existem novos riscos associados a um medicamento, se algum risco conhecido foi alterado, se alguma recomendação, decisão, comunicação e rastreamento sofreu mudanças, levando em consideração as fontes de informação (EMA, 2017).

O processo europeu de gestão de sinal (Figura 4) contempla as etapas de: deteção, validação, confirmação, análise e priorização, avaliação e recomendação de ação (Nogueira et al, 2019).

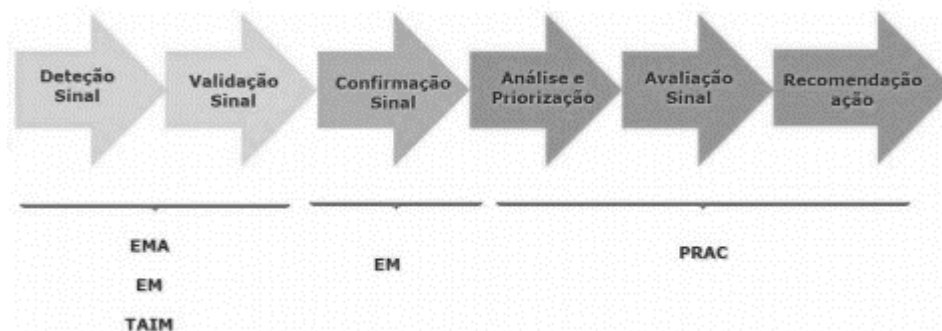


Figura 4: Etapas da Gestão do Sinal. Fonte: Nogueira et al, 2019

Quando um sinal de segurança é detectado a partir de uma base de dados de notificação espontânea, é feita a validação do sinal. Esse processo consiste na avaliação dos dados que suportam o sinal detectado, com o objetivo de verificar se a documentação disponível contém evidência suficiente para a classificação do sinal (EMA, 2017).

O PRAC realiza o processo de priorização de sinal continuamente em toda gestão do sinal e tem como objetivo identificar os sinais que propõe riscos com potencial impacto para o doente, saúde pública ou que afetam significativamente a relação risco-benefício do medicamento (EMA, 2017).

1.6.1. Detecção do Sinal

A detecção do sinal é uma abordagem multidisciplinar de identificação dos sinais através de uma ou múltiplas fontes de informação. As fontes de informação mais comuns são através das notificações espontâneas, sistema de farmacovigilância ativa, as revisões de literatura, ensaios clínicos e base de dados, como o EV (Guerra, 2019).

A identificação dos sinais de segurança é de grande importância para a Farmacovigilância, uma vez que a fase de pós-comercialização é aquela onde o medicamento é avaliado pela primeira vez numa população real, onde é possível conhecer melhor os efeitos do uso do medicamento a longo prazo, em grupos populacionais e faixa etárias que são excluídos dos ensaios clínicos (Nogueira et al., 2019).

1.6.2. Validação do Sinal

A validação do sinal é o processo de análise dos dados com o intuito de validar se a documentação disponível contém evidência suficiente que demonstre a existência de uma nova associação causal, ou um novo ponto de uma associação já conhecida, que desta forma, justifique continuar com a análise (Guerra, 2019).

Nessa fase, a entidade que detectou o sinal (EM, EMA ou TAIM) é responsável pela sua respectiva validação. É necessário ter em consideração a robustez das evidências levantadas, a relevância clínica e o conhecimento pré-existente da RAM (Nogueira et al., 2019).

A validação de sinal tem como objetivo chegar à decisão de continuar, ou não, a análise através das fases da gestão do sinal, e somente se as evidências forem desde o início muito claras, será uma avaliação que leve a uma conclusão relativa ao sinal (Nogueira et al., 2019).

Após um sinal ser validado positivamente por um EM, é introduzido na *European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT) para confirmação pelo país *Rapporteur* ou *lead* do sinal (Nogueira et al., 2019).

1.6.3. Confirmação do Sinal

A confirmação do Sinal é a comunicação, através do EPITT, para informar se o sinal está “confirmado” ou “não confirmado”. Essa comunicação tem o prazo de 30 dias para ser feita e o responsável pela comunicação é o *Rapporteur* do medicamento no PRAC, no caso dos medicamentos centralizados. Para os medicamentos não centralizados a comunicação é feita pelo estado membro *lead* do sinal, na respectiva lista *worksharing* de detecção de sinal. Quando não existe *Reppporteur* ou *Lead* é feito pelo Estado Membro que validou o sinal (Guerra, 2019).

A partir do momento que um sinal é confirmado no EPITT, é agendada uma avaliação por parte da PRAC para ser atribuída uma prioridade. Além disso, todos os países presentes no respectivo relatório de confirmação recebem a confirmação do sinal (Guerra, 2019).

1.6.4. Priorização do Sinal

A priorização do sinal trata-se de um processo transversal as demais fases da gestão de sinal, que tem como objetivo identificar os sinais que necessitem de uma atenção urgente e gestão imediata. Esses sinais são aqueles com um impacto potencial na saúde pública e aqueles que podem de alguma forma impactar o perfil benefício-risco do medicamento (Nogueira et al, 2019).

O PRAC atribuiu a prioridade do sinal, e caso seja necessária a avaliação adicional é o PRAC que define o calendário de avaliação. Em alguns casos onde são necessárias medidas imediatas, como uma suspensão de lote, essa ação pode ser tomada antes de chegar na etapa de priorização (Nogueira et al, 2019).

1.6.5. Avaliação do Sinal

A avaliação do sinal é a etapa onde é feita a análise do sinal validado previamente. Nesse momento, é necessário levar em consideração todas as evidências disponíveis para que seja possível determinar se existem de facto novos riscos com relação causal com o medicamento em análise ou se algum dos riscos conhecidos se alteraram (Guerra, 2019).

A avaliação do sinal ocorre nas reuniões do PRAC através dos relatórios previamente elaborados pelo país responsável. O objetivo final dessa etapa é identificar se há necessidade de recolha de informação adicional ou se podem emitir uma recomendação de medida regulamentar (Guerra, 2019).

1.6.6. Recomendação de Ação

A recomendação de ação é a decisão tomada após a avaliação do sinal. As recomendações são variadas e podem consistir em:

- Elaboração de uma carta aos profissionais de saúde;

- Alterações ao RCM e FI;
- Pedido de informação adicional ao TAIM;
- Decisão de avaliação do assunto no próximo relatório periódico de segurança;
- Recomendação de realização de um estudo observacional;
- Medidas mais graves, como a suspensão ou revogação de AIM.

Mensalmente a EMA publica minutas com os respectivos sinais de segurança discutidos nas reuniões do PRAC, e nelas, estão incluídas as recomendações para cada um dos medicamentos (Guerra, 2019).

2. Objetivos

Analisar como é que o Sistema Português de Farmacovigilância contribuiu para a deteção de sinais de segurança.

2.1. Objetivos Específicos

- Analisar quais notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) realizadas em Portugal que poderão ter contribuído para gerar sinais de segurança nos anos 2018 e 2019;
- Analisar quais foram os sinais detectados por Portugal, nos anos de 2015 até 2019.

3. Métodos

A metodologia de investigação baseia-se em um estudo observacional, retrospectivo e descritivo.

O presente estudo foi dividido em duas partes para melhor compreensão e análise de dados. Primeiramente foram analisadas as reações adversas a medicamentos (RAM) realizadas em Portugal que poderão ter contribuído para gerar sinais de segurança nos anos 2018 e 2019 e a segunda parte foi analisar quais foram os sinais detectados por Portugal, nos anos de 2015 até 2019.

A escolha do intervalo de tempo para as avaliações dos dados foi por conveniência, uma vez que o desenvolvimento desse trabalho ocorreu durante a pandemia.

As reações adversas após serem comunicadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância são validadas e codificadas através da terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Esta terminologia foi desenvolvida pela International Conference on Harmonisation (ICH) para padronizar, a nível nacional e internacional, o sistema de classificação de reações adversas. Este dicionário está estruturado por diferentes níveis, do mais baixo nível, isto é, o mais semelhante aos termos utilizados pelo notificador, até ao nível mais alto, mais geral, engloba vários termos de níveis inferiores. Cada reação origina um código internacional que está agregado a esta classificação mais geral, denominada *System Organ Class* (SOC).

Os medicamentos serão categorizados de acordo com os códigos Anatomical Therapeutic Chemical (ATC).

3.1. Análise das Reações Adversas a Medicamentos

3.1.1. Análise de dados

A amostra foi selecionada através do Relatório Anual de 2018 e 2019 do *EudraVigilance* para o Parlamento Europeu. Este relatório contém os sinais de segurança que foram priorizados e avaliados pelo PRAC de cada ano (EMA, 2019).

Todos os sinais foram agrupados de acordo com o medicamento em questão e a respectiva reação adversa, codificada através do MedDRA, gerando uma base de dados para as análises desejadas.

A análise estatística foi efetuada pela análise descritiva dos dados.

3.1.2. Definição das variáveis em estudo

Levando em consideração os objetivos da dissertação e a estratégia de investigação, foram delimitados os critérios de inclusão das notificações de RAM.

Os critérios de inclusão foram as notificações espontâneas portuguesas de reações adversas dos medicamentos envolvidos nos sinais gerados no período compreendido entre 2018 e 2019. As variáveis analisadas foram as seguintes: o nº de notificações, o tipo de notificador (utente ou profissional de saúde), critério de gravidade, as reações adversas a medicamentos e os medicamentos.

Relativamente ao critério de gravidade, foram utilizadas as *guidelines* da EMA. De acordo com estas orientações as reações adversas graves são aquelas que podem levar à morte, coloquem em risco a vida do doente, necessitem de hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, conduza a incapacidade persistente ou significativa, envolva uma anomalia congénita ou malformação ou sejam consideradas clinicamente importantes.

3.1.3. Métodos de recolha da informação

A partir da base de dados criada com os sinais de segurança foi realizada uma consulta das notificações espontâneas no Portal RAM para todos os medicamentos e RAM publicados no relatório anual. Desta forma, foi possível verificar de que maneira as notificações no território nacional contribuíram para os sinais detectados.

O estudo teve a permissão institucional da Unidade de Farmacovigilância do Porto para a utilização dos dados do Portal RAM (Anexo 1), sendo assegurado o sigilo das informações individuais dos doentes, notificadores e nome comercial dos medicamentos, tal como garantir a confidencialidade para utilizar os dados exclusivamente para o presente estudo e não fornecer os dados a outras entidades.

3.2. Análise dos Sinais de Segurança

3.2.1. Análise de dados

A amostra foi selecionada através das Minutas mensais do PRAC dos anos de 2015 até 2019, disponíveis no site da EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac->

agendas-minutes-highlights. Foram 579 sinais de segurança detectados e apenas 375 sinais de segurança se enquadravam nos requisitos de análise. Foram excluídos os 204 sinais de segurança que estavam com o status de “em análise”, sendo considerados apenas os novos sinais detectados.

Foram analisadas as fontes dos sinais de segurança, sendo categorizados em “notificação espontânea” ou “outras fontes” que engloba as demais fontes, como por exemplos dados do EudraVigilance, estudos científicos, ensaios clínicos, que não foram através das notificações espontâneas.

Todos os sinais foram agrupados de acordo com o medicamento, fonte, sinal, ATC, Relator da PRAC, país que levantou o sinal, desfecho, descrição, número de casos e referência.

A análise estatística foi efetuada pela análise descritiva dos dados e comparação entre os países.

3.2.2. Definição das variáveis em estudo

Levando em consideração os objetivos da dissertação e a estratégia de investigação, as variáveis analisadas foram: a fonte e o desfecho do sinal, o país que gerou o sinal e o medicamento – grupo ATC.

3.2.3. Métodos de recolha da informação

Os dados foram recolhidos através dos Annual Report e das Minutas da PRAC, disponíveis do site da EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights#minutes-section>).

A fonte do nº de habitantes de cada país foi o Banco Mundial através do site: <https://data.worldbank.org/>.

4. Resultados

4.1. Análise das Reações Aversas a Medicamentos

Os Annual Report dos anos 2018 e 2019 foram analisados, e verificou-se que foram priorizados 163 sinais de segurança, 91 sinais em 2018 e 72 em 2019.

Após análise dos medicamentos e das reações adversas envolvidas nos sinais de segurança priorizados pelo PRAC, em 2018 e 2019, foram pesquisados os casos notificados ao Sistema Português de Farmacovigilância. Foram detetados 17 casos de notificação espontânea de RAM ocorridos em Portugal que podem ter contribuído na geração desses sinais de segurança, 10 notificações em 2018 e 7 em 2019.

A tabela 2 apresenta a descrição dos 8 sinais de segurança priorizados em 2018 em que as notificações de RAM portuguesas podem ter contribuído para o levantamento desses mesmos sinais. A tabela apresenta ainda o número de notificações, bem como o nome do fármaco e as RAM envolvidas.

Tabela 2: Notificações de RAM em Portugal que contribuíram para a geração dos sinais de segurança em 2018.

Sinal de Segurança	Nº de notificações portuguesas	Fármaco	RAM
Risco de linfoma em pacientes com doença inflamatória intestinal	1	Infliximab	Linfoma
Púrpura trombocitopénica imunológica e trombocitopenia	1	Fumarato de dimetilo	Eritema; Dor abdominal superior; Com calor; Anemia; Trombocitopenia; Dor abdominal superior; Linfopenia; Dor de cabeça; Dor abdominal
Encefalite não infecciosa	1	Tocilizumab	Coma; Encefalite; Prejuízo; Queda; Infecção do trato respiratório
Hepatite E	2	Tacrolímus	Hepatite E
Disfunção sexual persistente após a retirada do medicamento	1	Sertralina	Priapismo; Disfunção sexual

Demência	1	Dosulepina	Tontura; Disfunção erétil; Perturbação da atenção; Disfunção sexual; Tremor
Síncope	1	Pemetrexedo	Inflamação da mucosa; Mal-estar; Vômito; Pré-síncope; Ansiedade; Náusea
Recidiva de esclerose múltipla e Sepsis	2	Pertuzumab; Trastuzumab	Parada respiratória; Pneumonia; Arrepios; Proteína C reativa aumentada; Tosse; Dispneia; Disúria; Pirexia; Hipocalcemia; Hipotensão; Hipóxia; Aumento da lactato desidrogenase sanguínea; Leucopenia; Neutrofilia; A saturação de oxigênio diminuiu; Tosse produtiva; Sepsis; Diarreia; Inflamação da mucosa

A tabela 3 apresenta a descrição dos 7 sinais de segurança priorizados em 2019 em que as notificações de RAM portuguesas podem ter contribuído para o levantamento desses mesmos sinais. A tabela apresenta ainda o número de notificações, bem como o nome do fármaco e as RAM envolvidas.

Tabela 3: Notificações de RAM em Portugal que contribuíram para a geração dos sinais de segurança em 2019.

Sinal de Segurança	Nº de notificações portuguesas	Fármaco	RAM
Artrite e artralgia	1	Fumarato de dimetilo	Artralgia; Prurido
Depressão respiratória (com e sem uso concomitante de opioides)	1	Pregabalina	Delírio; Síndrome de abstinência de drogas; Estado confusional; Depressão respiratória; Parada respiratória; Hiperatividade psicomotora
Dermatite esfoliativa generalizada	1	Secucinumab; Metotrexato	Condição agravada; Dermatite esfoliativa generalizada; Lesão na pele
Pericardite, Encefalite Autoimune	1	Adalimumab	Salmonelose; Insuficiência renal; Derrame pleural; Linfadenopatia

			mediastinal; Cardiomegalia; Infecção estreptocócica; Dissecção aórtica; Hemorragia do trato respiratório; Pleurisia; Pericardite; Fibrilação atrial; Tuberculose; Hérnia inguinal; Tuberculose pulmonar; Pneumonia; Parada cardio-respiratória
Câncer de mama	1	Etinilestradiol + Gestodeno; Goserrelina;	Câncer de mama; Menopausa
Encefalopatia	1	Ceftriaxona	Encefalopatia; Mudanças de status mental; Apatia; Sonolência; Eletroencefalograma anormal
Aumento do risco de encefalopatia	1	Ifosfamida; Doxorubicina	Nível de consciência deprimido; Neutropenia febril; Anemia; Encefalopatia; Candidíase oral; Trombocitopenia

Relativamente ao tipo de notificador, verificou-se que 57,9% são médicos, seguidos de farmacêuticos 26,3%, outros profissionais de saúde 10,5% e utentes 5,3% (Tabela 4). Nota-se que o número de notificações (n) é maior que 17, pois em alguns casos existe mais de um tipo de notificador.

Tabela 4: Tipo de notificador.

Tipo de Notificador	n	%
Médico	11	57,9
Farmacêutico	5	26,3
Outro Profissional de Saúde	2	10,5
Utente ou Outro Não Profissional de Saúde	1	5,3

A gravidade dessas RAM também foi analisada (Tabela 3), onde 11,8% foram considerados não graves e 88,2% foram graves.

Relativamente aos critérios de gravidade, dos 15 casos considerados como graves, o critério “cl clinicamente importante” é o mais frequente (53,3%), seguido do critério “morte” (26,7%) (Tabela 5).

Tabela 5: Critérios de gravidade.

Graves	n	%
Clinicamente importante	8	53,3
Morte	4	26,7
Risco de Vida	2	13,3
Hospitalização	1	6,7

No gráfico 1 pode ser observado os grupos de ATC envolvidos nestes 17 casos de RAM que potencialmente contribuíram para a geração dos sinais mencionados anteriormente. O grupo ATC mais frequente foi o grupo dos medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores (70,6%), seguido dos medicamentos do sistema nervoso (17,6%), anti-infecciosos gerais para uso sistémico (5,9%) e aparelho genito-urinário e hormonas sexuais (5,9%).(Gráfico1)

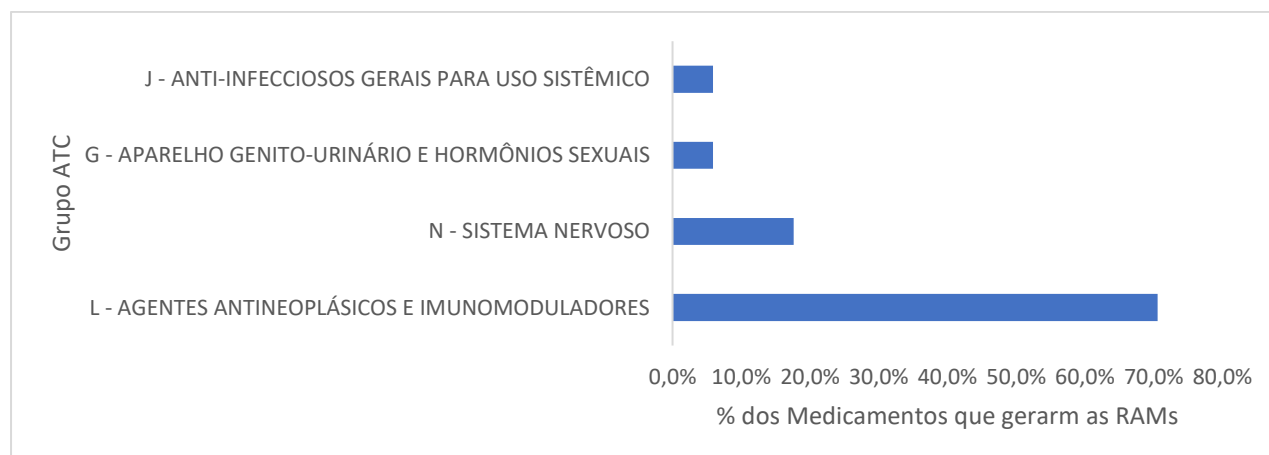


Gráfico 1: Categorização em percentagem (%) do grupo ATC dos 17 casos de RAM analisados.

De acordo com o gráfico 2, as RAM mais frequentemente relatadas nos sinais em análise estavam relacionados com o SOC de Infecções (21%), seguido de Doenças do Sistema Nervoso (21%) e Neoplasias (14%).

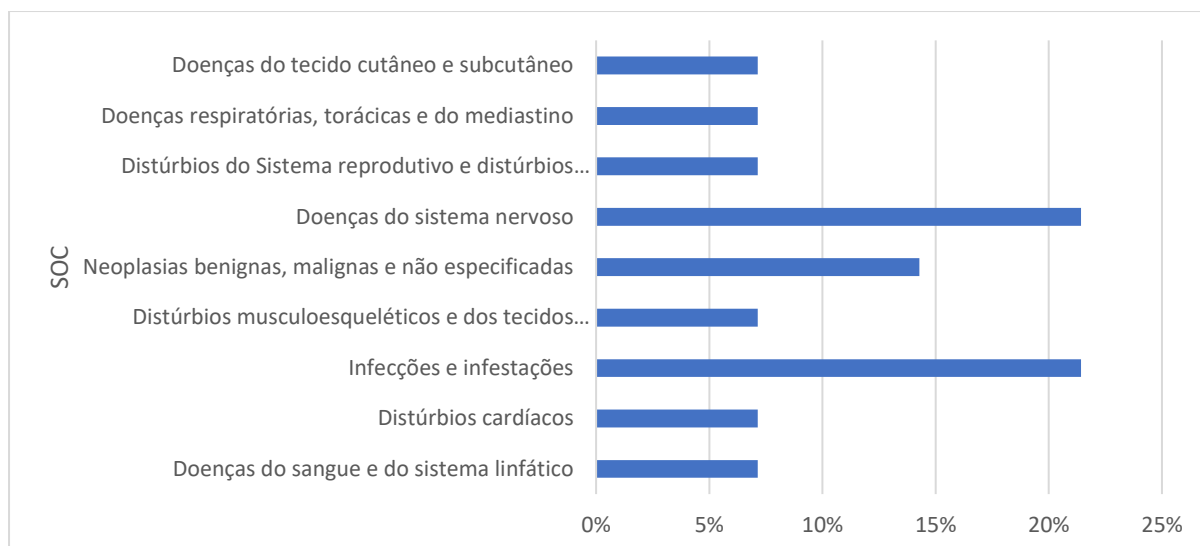


Gráfico 2: Percentagem (%) da classificação SOC dos 17 casos de RAM analisados.

4.2. Análise dos Sinais de Segurança

Através da recolha de informação das “Minutas” dos anos de 2015 até 2019, foram levantados 375 sinais de segurança para serem analisados.

Relativamente às fontes dos sinais de segurança, 59% foram obtidos através da “notificação espontânea” e os restantes através de “outras fontes” (Gráfico 3).

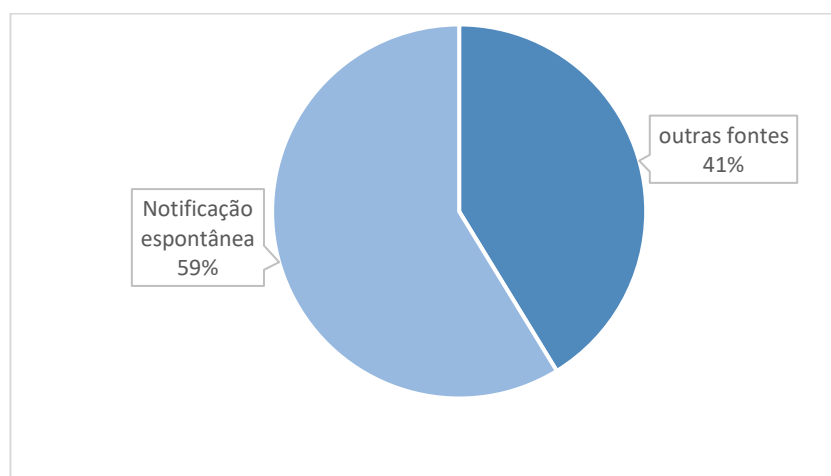


Gráfico 3: Percentagem (%) das Fontes dos Sinais de Segurança.

Dos 375 sinais, 17 foram detectados por Portugal, onde 12 tiveram como fonte as notificações espontâneas e 5 tiveram proveniência de outras fontes.

Na tabela 6 podemos analisar os 17 sinais de segurança por ano, o respectivo fármaco e o desfecho após a confirmação desse sinal.

Tabela 6: Sinais de Segurança detectados por Portugal.

Ano	Fármaco	Sinal de Segurança	Desfecho dos Sinais
2015	Sofosbuvir and/or daclatasvir	Arritmia	Alterações ao RCM e FI.
2015	Clopidogrel	Segurança da terapia antiplaquetária dupla	Nenhuma ação foi tomada.
2015	Clopidogrel	Interação medicamentosa com suco de toranja levando a um possível comprometimento da eficácia terapêutica	Alterações ao RCM e FI.
2015	Flucloxacilina	Acidose metabólica após administração de flucloxacilina em associação com paracetamol	Pedido de informação adicional ao TAIM.
2016	Sulfato ferroso	Ulceração bucal	Alterações ao RCM e FI.
2016	Aripiprazol	Compra compulsiva	Pedido de informação adicional ao TAIM.
2016	Daratumumab	Síndrome de lise tumoral (TLS)	Pedido de informação adicional ao TAIM.
2017	Iodeto de sódio	Hiperparatireoidismo e adenomas de paratireoide	Alterações ao RCM e FI.
2017	Flucloxacilina	Acidose metabólica (HAGMA)	Alterações ao RCM e FI.
2017	Ledipasvir, sofosbuvir	Aumento do colesterol no sangue, aumento da lipoproteína de baixa densidade	Pedido de informação adicional ao TAIM.
2017	Efavirenz; tenofovir disoproxil; emtricitabina;	Hepatite Autoimune	Alterações ao RCM e FI.

	efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil		
2017	Daratumumab	Reativação de citomegalovírus (CMV)	Pedido de informação adicional ao TAIM.
2018	Clopidogrel	Síndrome da insulina autoimune	Alterações ao RCM e FI.
2018	Daratumumab	Encefalopatia	Alterações ao RCM e FI.
2018	Clopidogrel; clopidogrel, ácido acetilsalicílico	Interação com terapia antiviral potenciada do vírus da imunodeficiência humana (HIV) levando à inibição insuficiente da agregação plaquetária	Pedido de informação adicional ao TAIM.
2019	Atezolizumab	Reação anafilática	Alterações ao RCM e FI.
2019	Antivirais de ação direta (DAAV): Daclatasvir, dasabuvir, elbasvir / grazoprevir, glecaprevir / pibrentasvir, ledipasvir / sofosbuvir, ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir e sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir	Hepatite autoimune	Pedido de informação adicional ao TAIM.

O desfecho do sinal mais frequentemente proposto foi a atualização do RCM/FI, representando 9 dos sinais (52,94%), seguido de pedido de informação adicional, com 7 sinais (41,17%), e apenas 1 caso (5,88%) onde não foram tomadas ações.

Focando especificamente em atualizações de RCM/FI, dos 9 casos foi necessário a atualização do resumo das características do produto (RCM), na sua maioria das secções 4.4 – Advertências e precauções especiais de uso e 4.8 – Efeitos indesejáveis.

Relativamente à análise dos medicamentos dos sinais de segurança detectados por Portugal, podemos verificar no Gráfico 4 que o grupo ATC mais frequente está relacionado com o grupo J – Anti-infecciosos (35,29%), seguido do grupo B – Sangue e órgãos hematopoiéticos (29,41%) e o grupo L – Agentes Antineoplásicos (23,59%).

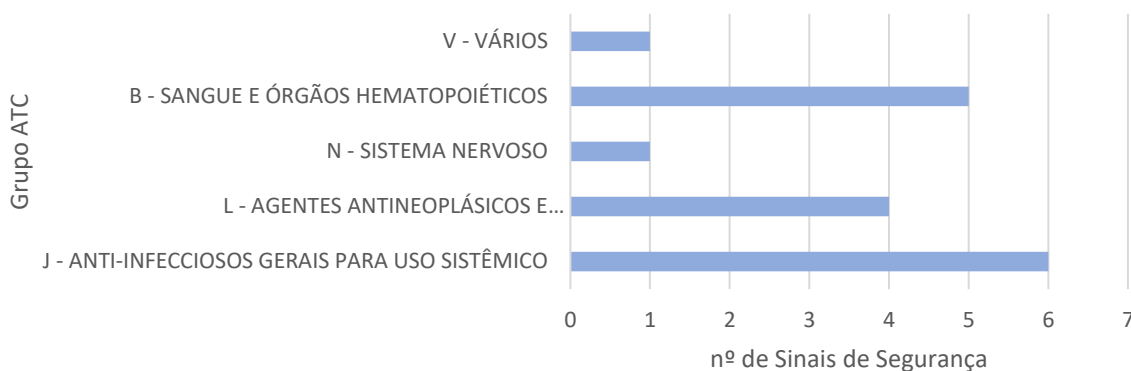


Gráfico 4: Categorização dos Sinais de Segurança analisados por Grupo ATC.

Ao relacionar os sinais de segurança por Grupo ATC levantados por Portugal, em comparação aos restantes países da UE, podemos verificar que Portugal tem contribuído com os Grupos ATC de maior número de sinais levantados na UE (Gráfico 5).

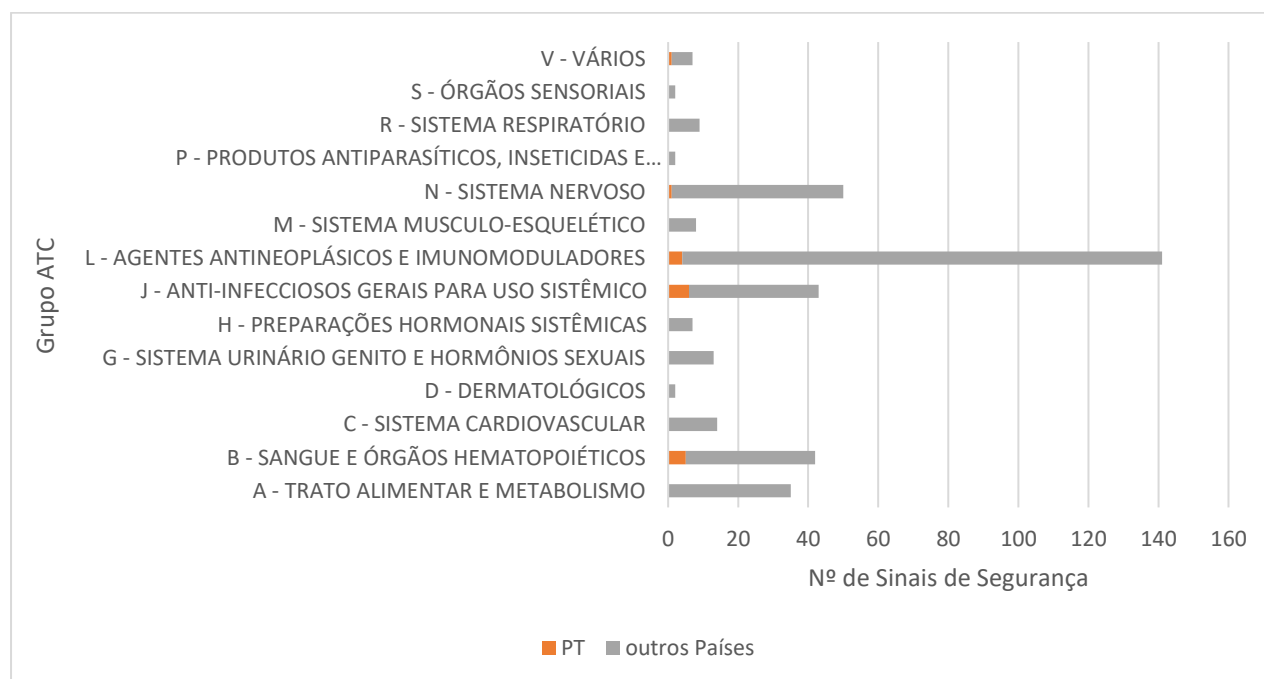


Gráfico 5: Comparação do Grupo ATC dos sinais de segurança detectados por Portugal e outros países da UE.

Com relação ao número de sinais detectados por país, Portugal está em 6º lugar com 4,5% dos sinais detectados entre 2015–2019 (Gráfico 6).

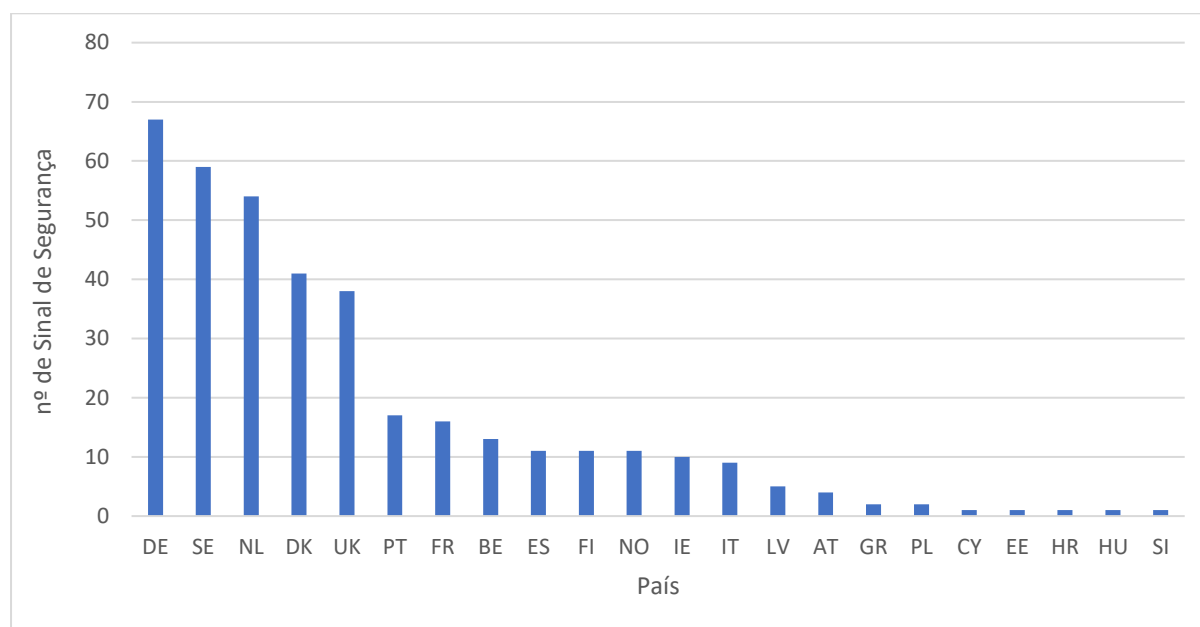


Gráfico6: N.º de sinais de segurança por país, entre 2015–2019.

Levando em consideração o tamanho da população de cada país, na tabela 7 é apresentada uma relação de número de sinais detectados com o número de habitantes de cada país. Essa relação por número de habitantes, possibilita ter uma visão mais real do desempenho de cada país ao nível de detecção de sinal de segurança. E, neste caso, Portugal ficou em 8º lugar do país que detectou mais sinais nos anos de 2015 até 2019.

Tabela 7: Número de sinais de segurança de medicamentos por 100.000 habitantes

País	N.º de Sinal de Segurança detectados	N.º habitantes (milhões)	N.º de Sinais de Segurança por 100,000 hab.
DK	41	5,831	0,70
SE	59	10,035	0,58
NL	54	17,044	0,31

LV	5	1,902	0,26
NO	11	5,379	0,20
IE	10	4,995	0,20
FI	11	5,531	0,19
PT	17	10,031	0,17
BE	13	11,560	0,11
DE	67	83,240	0,08
EE	1	1,331	0,07
UK	38	67,022	0,05
SI	1	2,100	0,04
HR	1	4,047	0,02
FR	16	67,391	0,02
ES	11	47,350	0,02
GR	2	10,720	0,01
IT	9	59,550	0,01
HU	1	9,750	0,01
PL	2	37,950	0,005

5. Discussão

5.1. Análise das Reações Aversas a Medicamentos

A notificação espontânea influencia diretamente na capacidade de deteção de sinais, avaliação e ação com base numa reavaliação da relação benefício–risco do medicamento. Foram analisados 163 sinais de segurança detectados em 2018 e 2019, sendo 3 sinais detectados por Portugal em 2018 e 2 detectados em 2019. Após a análise verificou-se que 17 casos de notificação espontânea de RAM em Portugal podem ter contribuído para a geração dos sinais de segurança nesses respectivos anos.

Esses casos de notificação espontânea estão relacionados com 15 sinais de segurança detectados entre 2018–2019. Podemos verificar que em Portugal, algum desses sinais contaram com mais de uma notificação.

Valinciute–Jankauskiene et al. (2021) avaliou o processo de notificação espontânea por utentes em 12 países da UE, confirmou com base no número de relatórios de RAM que o problema de subnotificação ainda está muito presente. Podemos observar que dos 17 casos de notificação de RAM analisados, apenas 5,3% foram notificados por utente. Essa informação reforça a importância de informar os utentes que mesmo que se trate apenas de uma suspeita, deve procurar aconselhamento junto de um médico, farmacêutico ou outro profissional de saúde e que o próprio utente pode notificar a suspeita de reação adversa no Portal RAM.

Os resultados de um estudo de Van Hunsel et al. (2017), mostram que os maiores notificadores de RAM em sinais de segurança de medicamentos Holandeses foram relatadas por utentes. O que evidencia que mesmo que os países da UE utilizem as mesmas ferramentas de farmacovigilância da EMA, cada país tem o seu processo e a sua particularidade.

Valinciute–Jankauskiene et al. (2021) demonstra que os métodos usados para educar os utentes sobre a notificação de RAM variaram entre os diferentes países e que o conhecimento adequado e as ferramentas de informação sobre seu uso têm um impacto essencial no sucesso da notificação por parte dos utentes.

Além dos websites das Autoridades competentes, os métodos de informação mais comuns apresentados no estudo de Valinciute–Jankauskiene et al. (2021), foram as redes sociais (por exemplo, Facebook), folhetos e pósteres. No entanto, países como a Letónia, Espanha e Finlândia, que obtiveram um menor número de notificações de RAM limitavam-se a fornecer informações apenas através websites das Autoridades. Relativamente aos métodos de

informação utilizados em Portugal, contamos com campanhas de comunicação, folhetos, cartazes, infográficos, todos eles divulgados nas redes sociais, colaboração com associações de doentes, e artigos em jornais e revistas dedicados ao público em geral (Valinciute-Jankauskiene et al., 2021).

De acordo com a OMS (2012), os médicos são tipicamente os maiores notificadores de RAM. Pepe & Novaes (2020) evidenciaram que os médicos são os principais notificadores de RAM. Dos 17 casos de notificação espontânea analisados, 57,9% dos notificadores foram os médicos, confirmando essa evidência.

O grupo ATC com maior número de notificações espontâneas foi o grupo dos Antineoplásicos e Agentes Imunomoduladores. De acordo com Baldo et al. (2018), a detecção precoce de sinais de segurança na oncologia auxilia no reconhecimento dos riscos associados aos tratamentos, na distinção entre efeitos da doença e do tratamento e na capacidade de intervir prontamente.

A terapia farmacológica do cancro é baseada em tratamentos complexos envolvendo combinações de agentes quimioterápicos, agentes biológicos, agentes endócrinos, fatores de crescimento e terapias direcionadas. O estudo de Baldo et al. (2018) descreve a toxicidade dos agentes antineoplásicos e relata que a RAM para essa classe farmacológica é quase que inevitável, mesmo com a prática clínica intervindo na melhoria da qualidade de vida desses utentes.

As SOC mais relevantes encontradas estão relacionadas com infecções, doenças do sistema nervoso e neoplasias benignas, malignas e não especificadas. A identificação das SOC mais afetadas é importante para o conhecimento sobre a segurança dos medicamentos e com isso é possível prever ações para minimização do risco pelas Autoridades Competentes ou Titulares de AIM para estes medicamentos e medicamentos da mesma classe.

5.2. Análise dos Sinais de Segurança

Farcaset al. (2018) analisou os sinais de segurança da UE entre os anos de 2014–2017, confirmou que a maioria dos sinais foram detectados através da notificação espontânea. Corroborando com os achados desse presente estudo, onde as fontes dos sinais foram de 59% através das notificações espontâneas. As outras fontes dos sinais foram geradas através de relatos de caso, literatura, estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados.

Com base na análise dos 375 sinais de segurança detectados entre 2015–2019, 17 sinais foram detectados por Portugal, sendo 4,5% dos sinais detectados nesses anos. Um estudo de Fraca et al. (2018) relatou que o Reino Unido, Alemanha, França, Holanda, Espanha, Dinamarca, Portugal e Itália são contribuintes notáveis de sinais de segurança no Sistema Europeu de farmacovigilância como podemos comprovar através dos resultados obtidos. Levando em consideração o número de sinais detectados, Portugal ficou em 6º posição dos países com mais sinais detectados. Ao fazer a relação de sinais detectados por 100.000 habitantes, Portugal ficou em 8º posição. Em comparação com outros países, como por exemplo a Alemanha que teve o maior número de sinais detectados, porém ao fazer a relação com o número de habitantes, observamos que ficou abaixo de Portugal.

Pepe & Novaes (2020) ressaltam a atuação de Portugal e o facto de estar inserido na Comunidade Europeia e ter apoio político e técnico à regulação sanitária, que demonstra ser um factor importante para o sucesso no aumento das notificações espontâneas como passar dos anos e por apresentar um sistema de geração de sinais de segurança e atuação mais efetiva, quando comparados aos países das Américas.

Quando pensamos nos números de sinais detectados e da diferença desses números entre os países, é importante levar em consideração que cada país tem seu sistema de deteção de sinal, diferentes autoridades regulamentares, características distintas, maior ou menor acesso a diferentes tipos de dados, dimensões diferentes e desenvolvimento técnico (Guerra, 2019).

Os grupos ATC dos sinais de segurança detectados por Portugal mais relevantes estão relacionados com: Anti-infecciosos gerais para uso sistémico (J), Sangue e órgãos hematopoéticos (B), Agentes antineoplásicos e imunomoduladores (L) e Sistema nervoso (N). Van Hunselet et al. (2021) avaliou os Sinais de Segurança do sistema de notificação espontânea nacional holandês e o grupo ATC mais relatado foi Sistema nervoso (N), seguido de Anti-infecciosos gerais para uso sistémico (J), Trato alimentar e metabolismo (A) e Antineoplásicos e imunomoduladores (L). Demonstrando também uma similaridade aos detectados por Portugal e a nível dos mais detectados pelos países da UE.

A recomendação do PRAC mais frequente para os sinais detectados por Portugal entre 2015–2019 foi a alteração nas informações do produto. Isso está de acordo com estudos prévios de Farcas et al. (2018), realizado nos países da UE que analisaram os sinais para o intervalo de 2014–2017. Tal como um estudo de Pacurariu et al. (2014) analisado anteriormente (2012–2013), quando a atualização do RCM também era a recomendação mais comum.

Esse estudo representa a mensuração de como o Sistema de Farmacovigilância Português vem contribuindo na detecção de sinais, através da análise observacional dos sinais previamente detectados e da influência das notificações espontâneas. A identificação das SOC, de quem está notificando as RAM e em qual proporção, nos ajuda a ter uma visão geral de como está o andamento e o que pode ser feito para a minimização dos riscos.

No entanto, este estudo também tem limitações; o conjunto de dados é limitado em tamanho, a escolha do período de tempo foi por conveniência e o período de pandemia interferiu na possibilidade do aumento do período de tempo para a recolha de dados.

6. Conclusão

Este trabalho vem demonstrar que as notificações espontâneas são as principais fontes de informação para a detecção dos sinais de segurança. Portugal aparentemente contribuiu com apenas 17 notificações espontâneas de RAM dos 163 sinais de segurança gerados entre 2018 e 2019.

Com isso, foi possível alcançar aos objetivos de analisar como o Sistema Português de Farmacovigilância contribuiu para a detecção sinais de segurança.

Estratégias de sensibilização dos utentes e dos profissionais de saúde devem ser implementadas para a importância da notificação espontânea. A cultura de notificação de RAM é fundamental para a autoridade nacional competente conseguir monitorizar a segurança dos medicamentos comercializados.

Com relação à detecção de sinais nos anos 2015–2019, os resultados desse estudo demonstraram que Portugal está na 8ª posição dos países com maior número de sinais detectados por 100.000 habitantes. Mesmo que todos os países procedam à detecção de sinal utilizando as bases de dados de farmacovigilância e as ferramentas de detecção de sinal disponibilizadas pela EMA, é importante entender que existem necessariamente diferentes abordagens e metodologias complementares. Como vimos ainda neste estudo, a detecção de sinais de segurança é importante para serem emitidas recomendações de minimização de risco pelo PRAC, como a actualização do RCM e FI ou informações para os profissionais de saúde.

Como perspectivas futuras, e tendo em conta que caminhamos para uma grande mudança na farmacovigilância e principalmente com relação às notificações espontâneas devido às vacinas contra a COVID-19, seria interessante analisar se a pandemia trouxe impactos positivos relativamente à procura da notificação espontânea e geração dos sinais de segurança.

Referências Bibliográficas

Aguilera, C. et al. (2021). Spontaneously Reported Adverse Drug Reactions and Their Description in Hospital Discharge Reports: A Retrospective Study. *Journal of clinical medicine*, 10(15), s. 3293. doi:10.3390/jcm10153293

ANVISA. (2009). Rdc Nº 04/2009. *Diário Oficial Da União*, 09, 6. Retrieved from <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Glossário+da+Resolução+RDC+nº+4%2C+de+10+de+fevereiro+de+2009/61110af5-1749-47b4-9d81-ea5c6c1f322a>

Baldo, P., Francescon, S. & Fornasier, G. (2018). Pharmacovigilance workflow in Europe and Italy and pharmacovigilance terminology. *International journal of clinical pharmacy*, 40(4), s. 748–753. doi:10.1007/s11096-018-0711-z

Baldo, P., Fornasier, G., Ciolfi, L., Sartor, I. & Francescon, S. (2018). Pharmacovigilance in oncology. *International journal of clinical pharmacy*, 40(4), s. 832–841. doi:10.1007/s11096-018-0706-9

Batel-Marques, F., Mendes, D., Alves, C., Penedones, A., Dias, P., Martins, A., ... Macedo, T. (2015). Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro. *Acta Médica Portuguesa*, 28(2), 222. <https://doi.org/10.20344/amp.5717>

Batel-Marques, F., Penedones, A., Mendes, D., & Alves, C. (2020). Outcomes from the first 6 years of operation of the central Portugal pharmacovigilance unit. *Journal of Patient Safety*, 16(3), E136–E142. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000273>

Dias, P., Ribeiro, C. F., & Marques, F. B. (2014). Medidas de desproporcionalidade na detecção de sinal em farmacovigilância. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 8 (Cioms VIII), 31–35. <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/36>

Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* (London, England), 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)

European Medicines Agency. (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 4). *Heads of Medicine Agencies*, (October), 1–33. Retrieved from <http://www.jfda.jo/Download/JPC/TheGoodPharmacovigilancePracticev2.pdf>

European Medicines Agency. (2016). The EU regulatory system for medicines. A consistent approach to medicines regulation across the European Union. *EMA*, 1–6. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_en.pdf

European Medicines Agency. (2016). EMA pharmacovigilance system manual-EMA/623550/2013, 44(October), 26.

European Medicines Agency. (2018). *Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission*. (March), 1–36.

European Medicines Agency. (2019). *Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission*. 44(March), 1–33.

Farcaș, A., Măhălean, A., Bulik, N. B., Leucuta, D., & Mogoșan, C. (2018). New safety signals assessed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee at EU level in 2014–2017. *Expert review of clinical pharmacology*, 11(10), 1045–1051.

Fornasier, G., Francescon, S., Leone, R., & Baldo, P. (2018). An historical overview over Pharmacovigilance. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(4), 744–747. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>

Haines, H. M., Meyer, J. C., Summers, R. S., & Godman, B. B. (2020). Knowledge, attitudes and practices of health care professionals towards adverse drug reaction reporting in public sector primary health care facilities in a South African district. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(7), 991–1001. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02862-8>

Hazell, L. & Shakir, S. A. W. (2006). Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug safety*, 29 (5), s. 385–396. doi:10.2165/00002018-200629050-00003

Hussain, R., Hassali, M. A., Rehman, A. U., Muneswarao, J., Atif, M., & Babar, Z. U. D. (2020). A qualitative evaluation of adverse drug reaction reporting system in pakistan: Findings from the nurses' perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093039>

INFARMED (2017). Manual do utilizador do Portal RAM –Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2297404/Manual+Utilizador/4b3c33c2-d9c4-47e2-887a-5c68708426f8>

Lopez-Gonzalez, E., Herdeiro, M. T. & Figueiras, A. (2009). Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug safety*, 32(1), s. 19–31. doi:10.2165/00002018-200932010-00002

Guerra, L. (2019). Gestão de Sinais de Segurança: Importância, Enquadramento legal e Perspectivas futuras. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/CEAR/LGN_CP_11684_trabalho_FINAL_VERSAO_PUBLICACAO_29Out19PDF.pdf

Mota, D. M., Vigo, Á., & De Souza Kuchenbecker, R. (2019). Adverse drug reactions reported to the Brazilian pharmacovigilance system from 2008 to 2013: Descriptive study. *Cadernos de Saude Publica*, 35(8), 1–14. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148818>

Nogueira, G. L.; Pinheiro, L. Gestão de Sinais. In: Sofia Oliveira Martins e Maria do Céu Machado (Nota de Editor e Prefácio). Livro Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. – pp. 203–212 Lisboa. Infarmed, I.P

OMS. (2005). Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Porque os profissionais de saúde precisam entrar em ação. *Anvisa*, 18. www.opas.org.br

OMS. (2012). Safety monitoring of medicinal products: reporting system for the general public. Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/ConsumerReporting.pdf?ua=1

Pacurariu, A. C. et al. (2014). A Description of Signals During the First 18 Months of the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *Drug safety*, 37(12), s. 1059–1066. doi:10.1007/s40264-014-0240-1

Pepe, V. L. E. & Novaes, H. M. D. (2020). Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios. *Cadernos de saúde pública*, 36(7). doi:10.1590/0102-311x00043019

Pessoa, U. F. (2017). Evolução da notificação espontânea pelos farmacêuticos ao Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Protection, P. H. (2013). First Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, 44(March), 1–33.

Protection, P. H. (2013). First Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, 44(March), 1–33.

Ribeiro-Vaz, I., Herdeiro, M. T., Polónia, J., & Figueiras, A. (2011). Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Revista de Saúde Pública*, 45(1), 129–135. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010005000050>

Ribeiro-Vaz, I., Santos, C. C., & Cruz-Correia, R. (2016). Promoting adverse drug reaction reporting: comparison of different approaches. *Revista de Saúde Pública*, 50, 14. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006122>

Rita, A., & Silva, G. (2019). Perfil de segurança dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides no idoso: Reações Adversas a Medicamentos notificadas na última década em Portugal Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Romão, N. J. M. H. A. (2016). Qual a percepção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. *Ordem Dos Farmacêuticos*, 1–52. Retrieved from https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Espe

cialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Nuno_Jorge_Mangorrinha_Henriques_Amorim_Romao.pdf

Romão, N. J. M. H. A. (2016). Qual a percepção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. *Ordem Dos Farmacêuticos*, 1–52. Retrieved from https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Nuno_Jorge_Mangorrinha_Henriques_Amorim_Romao.pdf

Shuttleworth, A. (2006). Adverse drug reactions. *Nursing Times*, 102(30), 58. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2019.08.005>

Valinciute-Jankauskiene, A. & Kubiliene, L. (2021). Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in 12 European Countries. *International journal of environmental research and public health*, 18 (4), s. 1507. doi:10.3390/ijerph18041507

van Hunsel, F., de Waal, S., & Härmark, L. (2017). The contribution of direct patient reported ADRs to drug safety signals in the Netherlands from 2010 to 2015. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 26(8), 977–983. <https://doi.org/10.1002/pds.4236>

van Hunsel, F., de Jong, E., Gross-Martirosyan, L., & Hoekman, J. (2021). Signals from the Dutch national spontaneous reporting system: Characteristics and regulatory actions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 30(8), 1115–1122. <https://doi.org/10.1002/pds.5246>

Zhang, Y., Cui, S., & Gao, H. (2020). Adverse drug reaction detection on social media with deep linguistic features. *Journal of Biomedical Informatics*, 106(April), 103437. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103437>

Anexo

FORMULÁRIO PEDIDO DE DADOS DO PORTAL RAM	
Requerente	
1 Nome	Nathália Marques Rodrigues
2 Instituição	Escola Superior de Saúde - Instituto Politécnico do Porto
Contactos	
3 Morada	Rua Particular João Felix, 234 - Vila Nova de Gaia
4 Telefone	938573122
5 Endereço eletrónico	nathaliaamarques@hotmail.com
Crítérios pretendidos para a pesquisa	
6 Período pretendido	de 04/2020 a 05/2021
7 Medicamento(s)	Inflixmab, Fumarato de dimetilo, Tocilizumab, Tacrolimus, Sertralina, Dosulepina, Pemetrexedo, Trastuzumab, Pregabalina, Secucinumab, Adalimumab, Etinilestradiol + Gestodeno, Ceftriaxona, Ifosfamida.
8 Reação(ões) adversa(s)	Lymphoma, Erythema, Abdominal pain upper; Feeling hot; Anaemia; Thrombocytopenia; Abdominal pain upper; Lymphopenia; Headache; Abdominal pain, Coma; Encephalitis; Injury; Fall; Respiratory tract infection, Hepatitis E; Aspartate aminotransferase increased; Alanine aminotransferase increased; Gamma-glutamyltransferase increased; Kidney transplant rejection; Tubulointerstitial nephritis; Polyomavirus test positive, Aspartate aminotransferase increased; Alanine aminotransferase increased; Gamma-glutamyltransferase increased; Renal cell carcinoma; Hepatitis E, Priapism; Sexual dysfunction, Dizziness; Erectile dysfunction; Disturbance in attention; Sexual dysfunction; Tremor, Mucosal inflammation; Malaise; Vomiting; Presyncope; Anxiety; Nausea, Respiratory failure; Pneumonia; Pneumocystis jirovecii pneumonia; C-reactive protein increased; Cough; Dyspnoea; Dysuria; Pyrexia; Hypocalcaemia; Hypotension; Hypoxia; Blood lactate dehydrogenase increased; Leukopenia; Neutrophilia; Oxygen saturation decreased; Productive cough; Sepsis; Diarrhoea; Mucosal inflammation, Blood creatinine increased; C-reactive protein increased; Pyrexia; Hypochromic anaemia; Blood urea increased; Infection; Leukocytosis; Metabolic acidosis; Microcytic anaemia; Multiple organ dysfunction syndrome; Neutrophil count increased; Oliguria; Tachypnoea; Respiratory failure; Sepsis; Tachycardia; Blood uric acid increased; Renal function test abnormal; Pneumocystis jirovecii pneumonia; Anaemia; Acute kidney injury, Delirium; Drug withdrawal syndrome; Confusional state; Respiratory depression; Respiratory failure; Psychomotor hyperactivity. Condition aggravated; Dermatitis exfoliative generalised;
9 Outros termos	-
Campos da listagem pretendida	
10 Campos	Selecionar no separador "Outputs"
Finalidade / Justificação do pedido	
11 Investigação e desenvolvimento	Dissertação de Mestrado pela Escola Superior em Saúde do Instituto Politécnico do Porto, com o título de "Contribuição do Sistema Nacional de Farmacovigilância na deteção dos Sinais de Segurança: um estudo observacional retrospectivo."
12 Outra	-
13 Motivo para não recorrer ao Adrreports.eu	-
Confidencialidade - Com a submissão do presente formulário o requerente compromete-se a:	
14	Utilizar os dados exclusivamente para os fins identificados no formulário;
15	Não fornecer os dados a outras entidades nem permitir a utilização não autorizada dos dados por terceiros;
16	Identificar claramente o período de referência dos dados e a fonte dos mesmos: Sistema Nacional de Farmacovigilância – Portal RAM – INFARMED, I.P.
17	Enviar ao Infarmed/Unidades o resultado obtido com o tratamento dos dados fornecidos;
18	Submeter novo pedido caso os dados sejam necessários para outro contexto/projeto que não o do pedido anteriormente formulado.
Declaração	
19	Nathália Marques Rodrigues declara aceitar os termos deste requerimento.
Data	
20	Data 23/04/2020