



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 de janeiro de 2017
Inspeções, Farmacovigilância de Medicamentos Humanos e Comitês
EMA/749446/2016 Revisão 1*

Guia relativo à interpretação de notificações espontâneas de casos de suspeitas de reações adversas a medicamentos

Acordo da Equipa do Setor da Farmacovigilância	Novembro de 2016
Adoção pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância	12 de janeiro de 2017
Submetido para informação ao Grupo de Supervisão de Farmacovigilância da UE	30 de janeiro de 2017

** Nota: atualização do guia existente sobre como interpretar os dados de reações adversas medicamentosas (RAM) que estão incluídos no portal adrreports.eu (ou seja, o acesso público aos dados do EudraVigilance) em resultado da disponibilização, em finais de 2017, do sítio Internet melhorado.*



1. Introdução

Este documento fornece orientações sobre como interpretar a informação de casos notificados espontaneamente de suspeitas de reações adversas a medicamentos. Também fornece uma panorâmica dos atuais sistemas de farmacovigilância implementados para monitorizar a segurança dos medicamentos.

2. Definição de reação adversa

Uma reação adversa é uma resposta nociva e involuntária a um medicamento [1]. Normalmente, é conhecida como um «efeito secundário» ou «efeito indesejável»; em contraste, um acontecimento adverso poderá ou não ser causado por um medicamento.

3. Principais considerações

- A notificação de casos de suspeita de reações adversas verificadas em doentes individuais é um processo fundamental subjacente à farmacovigilância.
- A notificação espontânea é um mecanismo importante para os profissionais de saúde e os consumidores comunicarem suspeitas de reações adversas às autoridades reguladoras dos medicamentos ou às empresas farmacêuticas. Estas notificações podem gerar sinais de potenciais problemas de segurança, mas, por si só, raramente são suficientes para confirmarem que um determinado efeito indesejável num doente foi causado por um medicamento específico.
- O facto de uma suspeita de reação adversa ter sido notificada não significa necessariamente que o medicamento tenha causado o efeito observado, pois o mesmo também poderá ter sido causado pela doença que está a ser tratada, por uma nova doença que o doente tenha desenvolvido ou por outro medicamento que o doente esteja a tomar.
- A notificação de um caso isolado deverá ser vista como uma peça de um quebra-cabeças, em que geralmente são necessários mais dados para completar a imagem. Estes incluem, por exemplo, dados das notificações espontâneas de casos a nível mundial, de ensaios clínicos e de estudos epidemiológicos. A avaliação da causalidade e a interpretação das notificações de casos são, por conseguinte, realizadas no contexto de todos os dados relevantes disponíveis.
- O número de notificações de uma suspeita de reação adversa, por si só, não é suficiente para avaliar a probabilidade de a reação ter sido causada por um dado medicamento. É necessário considerar outros fatores, tais como a incidência de base dessa suspeita de reação adversa, a extensão e as condições de utilização do medicamento, a natureza da reação, bem como o conhecimento público. Esta informação deverá ser tida em consideração ao interpretar os números de notificações de casos, para evitar conclusões enganadoras relativamente aos perfis de segurança dos medicamentos.

4. Monitorização da segurança dos medicamentos

Nenhum medicamento ou vacina está completamente livre de riscos. Todos os medicamentos são autorizados com base no facto de o benefício provável ser superior ao potencial dano. Para que uma autorização de introdução no mercado chegue a esta conclusão, são avaliados os dados dos ensaios clínicos realizados durante o desenvolvimento de um medicamento. Contudo, as reações adversas, que ocorrem raramente ou após um período de tempo prolongado, podem tornar-se aparentes apenas quando o medicamento é utilizado numa população mais alargada. Além disso, os benefícios e os riscos de um medicamento utilizado nos cuidados de saúde de rotina em que os doentes podem ter mais do que uma doença ou um tratamento não podem geralmente ser estudados antes da autorização.

Por conseguinte, após um medicamento ser colocado no mercado, o seu uso na população alargada requer uma monitorização contínua. A avaliação da relação benefício-risco de um medicamento pode alterar-se ao longo do tempo com o aumento do conhecimento adquirido a partir do seu uso por muitas pessoas e com a disponibilização de novas alternativas terapêuticas.

A monitorização da segurança dos medicamentos é designada «farmacovigilância», que foi definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com os medicamentos [2].

5. Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de casos de suspeita de reações adversas verificadas em doentes individuais é um processo fundamental subjacente à farmacovigilância. Esta notificação espontânea é desencadeada por uma suspeita de um profissional de saúde ou de um doente que observou sinais e sintomas que podem ter sido causados por um medicamento. As autoridades competentes nos Estados-Membros encorajam os profissionais de saúde a notificarem as suas suspeitas e observações de reações adversas a medicamentos através dos sistemas nacionais de notificação.

Os doentes também são incentivados, pela informação dos folhetos informativos, a falarem com os seus profissionais de saúde sobre qualquer experiência adversa associada ao seu tratamento. Além disso, a legislação de farmacovigilância de 2010 fornece a base para o estabelecimento de sistemas de notificação pelos doentes, cuidadores e consumidores em toda a União Europeia (UE). A notificação de suspeitas de reações adversas pelos doentes proporciona um valor adicional à farmacovigilância e fornece informação útil sobre o impacto nas vidas dos doentes. Estas notificações são também uma fonte valiosa para a deteção de potenciais sinais de segurança.

Os sistemas nacionais de notificação em vigor garantem que os casos notificados são levados à atenção da autoridade competente e do titular da autorização de introdução no mercado (ou seja, a empresa que comercializa o medicamento), a partir dos quais os casos são transmitidos ao EudraVigilance.

Mais importante é a notificação espontânea de suspeitas de reações adversas graves ou previamente desconhecidas. Uma reação adversa é considerada grave se:

- colocar a vida em perigo ou tiver um desfecho fatal;
- exigir a hospitalização do doente ou prolongar uma hospitalização em curso;
- resultar em deficiência ou incapacidade persistente ou significativa; ou
- envolver uma anomalia congénita.

Além disso, há outros acontecimentos clínicos importantes que poderão não colocar imediatamente a vida em perigo ou resultar na morte ou em hospitalização, mas que poderão pôr o doente em risco ou poderão necessitar de intervenção (tratamento) para prevenir um dos outros desfechos indicados anteriormente. Exemplos de tais acontecimentos são o broncoespasmo alérgico (um problema grave com a respiração) que exige tratamento num serviço de urgências ou em casa, bem como crises epiléticas/convulsões e discrasias sanguíneas graves (doenças do sangue) que não têm como consequência uma hospitalização. Os acontecimentos clínicos importantes são também considerados como suspeitas de reações adversas graves.

A notificação espontânea para medicamentos de comercialização recente constitui também uma prioridade, dada a limitada experiência com esses medicamentos.

6. Fontes e avaliação de sinais de segurança

As novas informações sobre um possível risco são conhecidas como um «sinal» [3]. Os sinais de reações adversas previamente desconhecidas ou de alterações na gravidade, nas características ou na frequência de reações conhecidas podem surgir de diversas fontes de dados, incluindo notificações espontâneas, ensaios clínicos e estudos epidemiológicos (incluindo estudos de registos). Assim que um sinal tenha sido identificado, são necessárias investigações para refutar ou confirmar e quantificar o risco. Essas investigações consideram a probabilidade de o medicamento ter causado ou contribuído para o efeito, tentam identificar fatores de risco e estimam a frequência de ocorrência. A avaliação dos sinais tem em consideração possíveis erros no uso do medicamento ou defeitos de fabrico.

7. Possíveis ações regulamentares após a avaliação

Após a avaliação de um sinal de segurança, as autoridades competentes tomam uma decisão sobre a ação regulamentar mais apropriada. A decisão poderá incluir:

- um pedido de (um) estudo(s) adicional(is) pelo titular da autorização de introdução no mercado para obter mais dados sobre o assunto;
- uma alteração à informação do medicamento¹ para promover o uso seguro do medicamento, p. ex. através da adição de advertências sobre sinais e sintomas para os profissionais de saúde e os doentes, através da alteração das recomendações posológicas ou através da inclusão de novas restrições sobre o uso do medicamento numa determinada população de doentes;
- a suspensão da comercialização de um medicamento enquanto estão a decorrer as investigações;
- a retirada da autorização de introdução no mercado do medicamento;
- a não necessidade de avaliação ou ação adicional nesse momento (a preocupação de segurança é seguida através da farmacovigilância de rotina).

A informação sobre a ação regulamentar é comunicada aos profissionais de saúde, aos doentes e ao público em geral através de canais e prazos estabelecidos, que refletem o grau de urgência. Os canais estabelecidos incluem publicações em sítios Web, informações disponibilizadas a organizações de doentes e de profissionais de saúde e aos meios de comunicação social, bem como correio direto para os profissionais de saúde.

¹ A informação do medicamento inclui o nome do medicamento, o resumo das características do medicamento, o folheto informativo para o doente e a rotulagem na embalagem.

8. Acesso público às notificações dos casos

Os sistemas de notificação a nível nacional e da UE cumprem a legislação de proteção de dados, pelo que os dados contidos nas bases de dados das autoridades nacionais competentes e no sistema EudraVigilance são adequadamente anonimizados e não estão integralmente à disposição do público. O EudraVigilance [4] é uma base de dados mantida pela Agência Europeia de Medicamentos em colaboração com as autoridades nacionais competentes na UE, que reúne as suspeitas de reações adversas notificadas na UE, bem como notificações de fora da UE submetidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, em conformidade com a legislação da UE. Está em vigor uma Política de acesso ao EudraVigilance relativa ao acesso público a estes dados sem prejudicar a privacidade dos dados [5]. O acesso público é disponibilizado em <http://www.adrreports.eu/>

Relatos de casos anonimizados ou um artigo relativo a uma série de casos observados anonimizados são também por vezes publicados na literatura científica por profissionais de saúde.

9. Informações adicionais

Os detalhes relativos às medidas e aos processos para a realização da farmacovigilância na UE podem ser encontrados nas Boas Práticas de Farmacovigilância (BPV)[6], em particular no Módulo VI das BPV «Gestão e notificação de reações adversas a medicamentos» (apenas em inglês) e no Módulo IX das BPV «Gestão de sinais».

10. Bibliografia

[1] Artigo 1.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano: Jornal Oficial da União Europeia; JO L 311 de 28.11.2001, p. 67. Disponível em:

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_pt.pdf

[2] Centro de Monitorização de Uppsala (UMC), o Centro Colaborador da OMS para a Monitorização Internacional de Medicamentos. «Glossary of terms used in pharmacovigilance» (glossário de termos utilizados em farmacovigilância). Disponível em <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] Grupo de Trabalho VIII do CIOMS. «Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance» (aspectos práticos da deteção de sinais em farmacovigilância). Genebra: Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas; 2010.

[4] Agência Europeia de Medicamentos. EudraVigilance. Disponível em:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Agência Europeia de Medicamentos, «Access to EudraVigilance data» (acesso aos dados do EudraVigilance). Disponível em:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] «Good pharmacovigilance practices» (boas práticas de farmacovigilância). Disponível em:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp