

Reações Adversas a Medicamentos

Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG)

2009 - 2011

Relatório Final

outubro 2012

Autores:

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

José Cabrita da Silva (coordenador)

Maria Augusta Soares

Sofia de Oliveira Martins

Apoio técnico:

Os dados do SVIG foram obtidos e disponibilizados pela Direção da Gestão do Risco de Medicamentos – DGRM

INDÍCE

	Página
1. Introdução	7
1.1 A iatrogenia medicamentosa e a Saúde Pública	7
1.2 O Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal	12
1.3 A Base de Dados do Sistema de Farmacovigilância (SVIG)	19
2. Objetivos	22
3. Metodologia	23
3.1 Desenho do estudo	23
3.2 Recolha da informação e tratamento de dados	23
3.3 Análise Estatística	25
4. Resultados e Discussão	26
4.1. Caracterização da Origem das Notificações de RAMs	26
4.2 Caracterização Demográfica dos Casos Suspeitos de RAMs	31
4.3 Caracterização Clínica dos Casos Suspeitos de RAM	33
4.4 Caracterização Terapêutica dos Casos Suspeitos de RAM	38
4.5 Caracterização dos Casos Suspeitos de RAMs em função da sua gravidade e do seu conhecimento prévio (descritas no RCM)	47
4.6 Imputação da Causalidade nos Casos Suspeitos de RAM	54
4.7 Caracterização dos Casos RAMs classificados como Definitivos, Prováveis ou Possíveis.	58
5. Conclusões	73
6. Anexo 1	77

Índice de Tabelas

		Página
Tabela 1	Distribuição anual das notificações de RAM no período de 2009 a 2011	26
Tabela 2	Distribuição anual das notificações de RAM por notificador (2009 a 2011)	27
Tabela 3	Distribuição anual das notificações de RAM por Unidade de Farmacovigilância (2009 a 2011)	27
Tabela 4	Índice Anual Médio de Notificação (Nº Anual Médio de Notificações / milhão de habitantes) por Unidade Farmacovigilância (2009 - 2011)	28
Tabela 5	Índice Anual Médio de Notificação por Profissional de Saúde por Unidade Farmacovigilância (2009 - 2011)	30
Tabela 6	Distribuição por Grupo Etário e Género dos Casos de RAM notificados	31
Tabela 7	Distribuição por Género e por Unidade de Farmacovigilância dos Casos de RAM notificados.	32
Tabela 8	Distribuição por Género e por Unidade de Farmacovigilância dos Casos de RAM notificados.	33
Tabela 9	Distribuição do número de RAMs por caso notificado (2009 a 2011)	34
Tabela 10	Distribuição das Notificações em função do Nº de RAMs por Caso e da origem de notificação (Unidade de Farmacovigilância vs Indústria Farmacêutica)	34
Tabela 11	Distribuição das notificações em função do Nº de RAMs por Caso e da origem de notificação (Área Geográfica da Unid. de Farmacovigilância)	35
Tabela 12	Distribuição das notificações por Nº de RAMs e por notificador	35
Tabela 13	Distribuição do número de SOCs das RAMs reportadas nas notificações (2009 a 2011)	37
Tabela 14	Distribuição dos Casos Suspeitos de RAMs em função da sua evolução (2009 a 2011)	38
Tabela 15	Distribuição do número de Medicamentos por caso notificado (2009 a 2011)	39
Tabela 16	Distribuição das Notificações em função do Nº de Medicamentos por Caso e da origem de notificação (Unidade de Farmacovigilância vs Indústria Farmacêutica)	39
Tabela 17	Distribuição das notificações em função do Nº de Medicamentos por Caso e da origem de notificação (Área Geográfica da Unidade de Farmacovigilância)	40
Tabela 18	Distribuição do número de Medicamentos por Grupo ATC (1º Nível)	41

Tabela 19	Distribuição do número de Medicamentos por Subgrupo ATC (2º Nível)	42
Tabela 20	Frequência de utilização pelos casos suspeitos de RAMs das diferentes Vias de Administração de Medicamentos	46
Tabela 21	Distribuição dos casos classificados como graves por critério de classificação	47
Tabela 22	Distribuição dos Casos de RAM notificados por Gravidade em função da origem de notificação (Unidade de Farmacovigilância vs Indústria Farmacêutica)	48
Tabela 23	Distribuição por Gravidade e por Unidade de Farmacovigilância dos Casos de RAM notificados	48
Tabela 24	Distribuição das notificações de RAM das Unidades de Farmacovigilância por gravidade e tipo de notificador	49
Tabela 25	Distribuição dos Casos de RAM notificados por Gravidade e Género dos Casos	50
Tabela 26	Distribuição dos Casos de RAM notificados por Gravidade e Grupo Etário dos Casos	51
Tabela 27	Distribuição por Unidade de Farmacovigilância e por RAM Não Descritas e Descritas dos Casos de RAM notificados	52
Tabela 28	Distribuição notificações de RAM Não Descritas e Descritas por tipo de notificador	52
Tabela 29	Distribuição por Unidade de Farmacovigilância dos casos de RAMs simultaneamente Graves e Não Descritas	54
Tabela 30	Distribuição dos Casos de RAM notificados por ano e por imputação de causalidade.	55
Tabela 31	Distribuição dos Casos de RAM notificados por imputação de causalidade em função da origem de notificação (Área Geográfica da Unidade de Farmacovigilância)	56
Tabela 32	Distribuição dos Casos de RAM notificados por classe na imputação de causalidade (Classificação da OMS)	56
Tabela 33	Distribuição dos Casos de RAM por classe na imputação de causalidade e por ano de notificação	57
Tabela 34	Distribuição dos Casos de RAM por Grupo Etário e Classe na Imputação de Causalidade	58
Tabela 35	Distribuição dos Casos de RAM por Género e Classe na Imputação de Causalidade	59
Tabela 36	Distribuição do número de RAMs por caso classificado como definitivo, provável ou possível no período em análise (2009 a 2011)	60

		Página
Tabela 37	Distribuição dos Casos de RAM por Grupo Etário e Classe na Imputação de Causalidade	60
Tabela 38	Distribuição do número de SOCs das RAMs reportadas nas notificações (2009 a 2011)	62
Tabela 39	Distribuição dos casos classificados como graves por critério de classificação	63
Tabela 40	Distribuição dos Casos de RAM por Nível de Gravidade e Classe na Imputação de Causalidade	64
Tabela 41	Distribuição do número de Medicamentos por caso de RAM definitivo, provável ou possível (2009 a 2011)	65
Tabela 42	Distribuição dos Casos por Número de Medicamentos associados e por Classe na Imputação de Causalidade	65
Tabela 43	Distribuição dos Casos por Tipo de Medicamentos e por Ano	66
Tabela 44	Distribuição do número de Medicamentos associados a Casos Definitivos, Prováveis e Possíveis por Grupo ATC (1º Nível)	67
Tabela 45	Distribuição do número de Medicamentos por Subgrupo ATC (2º Nível)	68
Tabela 46	Distribuição dos Casos de RAM notificados por classe na imputação de causalidade em função das RAMs estarem ou não previamente descritas	72

Índice de Figuras

		Página
Figura 1	Estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância	16
Figura 2	Evolução do número anual de notificações de RAMs (1992-2011)	17
Figura 3	Proporção relativa de notificações por profissional de saúde em cada Unidade de Farmacovigilância	29
Figura 4	Proporção relativa dos 10 SOCs mais frequentes nos 6.621 casos de RAM notificados (2009-2011)	36
Figura 5	Proporção relativa dos 10 Medicamentos mais frequentes nos 6.622 casos de RAM notificados (2009-2011)	45
Figura 6	Proporção relativa de notificações de RAMs Graves por profissional de saúde em cada Unidade de Farmacovigilância.	50
Figura 7	Proporção relativa de notificações de RAMs Não Descritas por profissional de saúde em cada Unidade de Farmacovigilância	53
Figura 8	Distribuição das notificações de RAMs por classe de imputação de causalidade e por Unidade de Farmacovigilância	57
Figura 9	Proporção relativa dos 10 SOCs mais frequentes nos 2.949 casos de RAM classificados como definitivos, prováveis ou possíveis (2009-2011)	63
Figura 10	Proporção relativa dos 10 Medicamentos mais frequentes nos 2.949 casos de RAM definitivos, provável, possível (2009-2011)	71

1. Introdução

1. 1 A iatrogenia medicamentosa e a Saúde Pública

Os medicamentos constituem um dos principais recursos de saúde das populações na prevenção e luta contra a doença, bem como na promoção da qualidade de vida.

A história da Saúde Pública no último século mostra-nos como a valorização do potencial de saúde das populações está intimamente associada, não só à evolução da medicina e da terapêutica, ao desenvolvimento económico e social, mas particularmente ao maior acesso aos medicamentos.

Nos países mais industrializados da Europa e da América do Norte observou-se em meados do século XX uma profunda alteração dos padrões de morbidade e mortalidade, conhecida como a *Transição para a 2ª Era da Saúde Pública*, caracterizada por uma redução acentuada da mortalidade infantil e da mortalidade por doenças infecciosas. Este facto determinou um aumento significativo da esperança de vida e o conseqüente envelhecimento das populações, o qual, por sua vez, originou um acréscimo da mortalidade por doenças crónicas e degenerativas, nomeadamente por cancro e patologias cardiovasculares. Esta alteração do padrão de mortalidade e morbidade, que implicou importantes ganhos em saúde, quer na quantidade de anos de vida, quer na qualidade de vida das populações, resultou, pelo menos parcialmente, da sua maior acessibilidade a um arsenal terapêutico mais efetivo e diversificado.

No segundo quartel do século passado iniciou-se a produção em larga escala de medicamentos que tiveram grande impacto na luta contra as doenças predominantes de então, nomeadamente os antibióticos. A produção industrial democratizou o acesso ao medicamento, que deixou de constituir um bem escasso, só ao alcance de alguns, para se tornar na tecnologia de saúde mais utilizada e mais eficiente na redução da morbidade e da mortalidade evitável.

No entanto, a maior utilização de medicamentos pela população teve também um efeito perverso, que se traduziu na ocorrência mais frequente de doenças ou síndromes associadas ao uso de medicamentos. Na verdade, os medicamentos sendo moléculas xenobióticas e biologicamente ativas, poderão desencadear efeitos nocivos, mais ou menos graves, na saúde dos seus utilizadores. Assim, o uso de medicamentos pode também gerar um impacto negativo na Saúde Pública.

A percepção de que os medicamentos podem comportar riscos potenciais para a saúde dos seus utilizadores é tão antiga quanto o seu uso, que remonta à Pré-história. Na verdade, desde os primórdios da sua existência o Homem procurou lutar contra a doença e contra a morte recorrendo à constatação de que algumas circunstâncias conferiam um risco acrescido para a sua saúde, bem como ao conhecimento empírico sobre o efeito curativo, real ou imaginário, atribuído a diversos produtos de origem natural, os quais constituíam o seu arsenal terapêutico na época.

Mas o Homem da Antiguidade também já percecionava que algumas destas “mezinhas” poderiam ter efeitos perversos, originando outras doenças, por vezes fatais. Alguns documentos produzidos na Antiguidade, nomeadamente o código de Hammurabi (2.200 AC) e alguns escritos de Hipócrates (Século V AC) e de Galeno (Século II DC), entre outros mestres da medicina, fazem referência à ocorrência de doenças resultantes do uso de “remédios” ou de produtos utilizados para fins curativos.

Na verdade, os medicamentos não são inócuos nem absolutamente seguros, o que significa que a sua utilização pode originar, em determinadas circunstâncias, e em alguns dos seus utilizadores, reações adversas graves e por vezes fatais. Recordemos que Paracelso (Século XVII) alertava para o facto do efeito terapêutico ou tóxico de um medicamento só depender da sua dose. No século XVII foi pela primeira vez proibida a utilização de um fármaco devido à sua toxicidade, mas é a partir do segundo quartel do século XX, quando se regista o grande desenvolvimento da produção industrial farmacêutica, que o potencial iatrogénico dos medicamentos se assume como um problema de Saúde Pública.

Na verdade, a maior dimensão da população utilizadora de medicamentos originou a incidência crescente de efeitos adversos. Além disso, como anteriormente referimos, o aumento progressivo da esperança de vida e o envelhecimento das populações, particularmente na Europa e na América do Norte, originou uma maior prevalência de doenças crónicas e degenerativas e conseqüentemente uma utilização mais prolongada de medicamentos, particularmente por idosos, uma população com vulnerabilidade acrescida para a ocorrência de reações adversas.

Em 1937, ocorreu nos Estados Unidos da América, a primeira grande epidemia de iatrogenia medicamentosa, originando 107 mortes devido ao consumo de um elixir de sulfanilamida que utilizava o dietilenoglicol como solvente. O seu impacto político, sanitário e social originou a publicação da primeira lei, a *Food, Drug and Cosmetic Act*, exigindo a realização de testes comprovativos da baixa toxicidade dos medicamentos antes da sua comercialização.

A comprovação da crescente associação entre o uso de medicamentos e a ocorrência de reações adversas graves e fatais, como o consumo de cloranfenicol e a anemia aplástica, originou, nalguns países, ainda na década de 50 o registo de reações adversas a medicamentos e a publicação do primeiro tratado de Reações Adversas, “*Meyler, . – Side Effects of Drugs. Amsterdam, Elsevier*” em 1952.

A partir de 1960 a *Food and Drug Administration* (FDA) inicia o registo sistemático de reações adversas e em 1962 a lei *Food, Drug and Cosmetic Act*, anteriormente referida, foi complementada por uma adenda, a *Kefauver Harris Amendments*, exigindo também a comprovação da eficácia terapêutica dos medicamentos. Assim, os Estados Unidos da América tornaram-se o primeiro país a ter regulamentação específica visando garantir a segurança e a eficácia de novos medicamentos.

Na Europa, em 1965, é publicada legislação semelhante, estabelecida pela Diretiva 65 / 65 da Comunidade Económica Europeia (CEE), que condicionava a comercialização de especialidades farmacêuticas à comprovação do seu baixo risco iatrogénico.

No entanto, foi a tragédia da Talidomida, reconhecida em 1962, que tornou evidente a importância das Reações Adversas a Medicamentos como problema de Saúde Pública. Na verdade a utilização daquele medicamento provocou milhares de casos de malformações congénitas, centenas de mortes neonatais e um número indeterminável de abortos espontâneos em 49 países, entre 1958 e 1962. Face a esta pandemia iatrogénica a 15ª Assembleia Mundial da Organização Mundial de Saúde (OMS) aprovou um programa de investigação e ensino sobre a inocuidade e eficácia de medicamentos e definiu a Farmacovigilância como uma prioridade para a saúde no mundo.

Em 1966, a 19ª Assembleia Mundial da OMS aprovou um projeto visando a criação de um Sistema Internacional de Farmacovigilância apoiado por Centros Nacionais. Os primeiros 10 países que integraram aquele sistema foram: Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, Irlanda, Reino Unido, Holanda, Checoslováquia, Nova-Zelândia, República Federal da Alemanha e Suécia. Dois anos depois foi criado o *Centro de Monitorização de Medicamentos da OMS*, atualmente designado por *Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)*, que tem como principais funções a recolha sistemática e a avaliação dos dados de segurança e efetividade, provenientes dos programas nacionais de farmacovigilância dos países membros, bem como o desenvolvimento de instrumentos e sistemas de classificação necessários ao estudo dos padrões de utilização de medicamentos e do seu impacto na Saúde Pública.

Assim, as décadas de 60 e 70 do passado século XX constituem um período fulcral para o desenvolvimento metodológico e conceptual no âmbito da epidemiologia das reações adversas a medicamentos e da sua vigilância. A OMS adota o conceito de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), que define como “*reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorreu com a dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica*”, e o de Farmacovigilância referido como “*toda a atividade tendente a obter indicações sistemáticas sobre os laços de causalidade provável entre medicamentos e reações adversas numa população*”.

Em 1975 o Conselho da Europa implementa o Comité de Especialidades Farmacêuticas (CMP - Committee for Proprietary Medicinal Products) visando partilhar informação e uniformizar disposições sobre a autorização de comercialização, de suspensão e de retirada de medicamentos nos diversos estados membros.

Nas décadas seguintes são criados no espaço europeu os Serviços Nacionais de Farmacovigilância de Itália (1970), França (1976), Bélgica (1976), Espanha (1983), Grécia (1985) e Portugal (1992)¹. No entanto, como consequência do crescente interesse pela segurança dos medicamentos e pela maior investigação farmacoepidemiológica, este período é também marcado, pela referência cada vez mais frequente da ocorrência de casos esporádicos ou de epidemias de reações adversas graves, por vezes fatais e inesperadas. Estimou-se que as reações adversas graves seriam responsáveis por 3 % a 6 % dos internamentos hospitalares e que incidência entre os doentes hospitalizados seria de 10 a 20 %^{2,3,4}.

Entre os diversos estudos que evidenciavam a incidência e mortalidade associada ao consumo de medicamentos mereceu grande destaque o de azzarou⁵ que concluiu que nos Estados Unidos da América, um dos países com legislação mais rigorosa sobre a segurança dos medicamentos, a iatrogenia medicamentosa se situava entre a 4^a e 6^a causa de morte em meio hospitalar.

A evidência científica do risco iatrogénico levou as autoridades sanitárias, a nível nacional e internacional, a assumir o compromisso de monitorizar o impacto positivo e negativo para a saúde das populações inerente à utilização de cada molécula terapêutica, de forma a otimizar a sua relação benefício-risco.

1) Teixeira F. Aspectos Históricos da Farmacovigilância.in: Farmacovigilância em Portugal pp 19-38.. Maria V (ed). Infarmed. Lisboa. 2003.

2)Huges FC *et al.* Evaluation of the prevalence of pathology of drug origin in a department of internal medicine. *Ann. Med Interne.* 1986. 137 (1); 41-5.

3) aksman MC *et al.* Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern Med.* 1986. 146 (10); 1931-4.

4) eappe *et al.* The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N England J Med.* 1991 324; 377-384.

5) azzarou J *et al.* Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies.. *JAMA.* 1998. 279; 1200-5.

Assim, em 1993, o Conselho da Europa criou a Agência Europeia do Medicamento (EMA – *European Agency for Evaluation of Medicinal Products*), a qual tem por função, entre outras, definir os procedimentos necessários para a autorização e a vigilância dos medicamentos de uso humano e veterinário, estabelecendo a obrigatoriedade da elaboração pelo titular da autorização da introdução do medicamento no mercado terapêutico de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), indicando as reações adversas ocorridas e avaliando em base científica a respetiva relação benefício / risco. Neste contexto, foi também criada uma rede de farmacovigilância no espaço europeu envolvendo os Sistemas Nacionais de Farmacovigilância de cada Estado-Membro.

Os diversos modelos de Farmacovigilância, quer os que se baseiam na pesquisa ativa de ocorrência de reações adversas a medicamentos, particularmente nos recentemente introduzidos no mercado terapêutico, quer os que se fundamentam na sua notificação espontânea por profissionais de saúde e pela indústria farmacêutica, visam contribuir para assegurar aos prestadores de Cuidados de Saúde e aos seus utilizadores, que o arsenal terapêutico disponível é cada vez mais poderoso, diversificado e eficaz, mas também cada vez mais seguro.

1.2 O Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal

Em 1957, no distrito de Castelo Branco, ocorreram alguns casos fatais associados ao consumo de um antibiótico por crianças, o que originou a publicação de legislação (lei 41448 / 57) que condicionava a autorização de introdução de novos medicamentos no mercado terapêutico à sua prévia avaliação. Naquela época foi uma legislação pioneira no espaço europeu.

No entanto, a importância atribuída à segurança dos medicamentos não teve a continuidade esperada, não acompanhando nas décadas seguintes o movimento que, sob a égide da OMS e na sequência do desastre da talidomida, conduziu à implementação dos Sistemas Nacionais de Farmacovigilância, anteriormente referido.

Somente após a entrada de Portugal para a Comunidade Económica Europeia (CEE), em 1986, foram criadas condições para a criação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância. Assim, em 1991 foi publicado o *Estatuto do Medicamento* (Decreto- lei 72/91) que adotando Diretivas Comunitárias sobre a aprovação, participação, controle de qualidade e fabricação de medicamentos, cria a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, refere pela primeira vez num diploma legal a Farmacovigilância e estabelece que “os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, diretores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde devem comunicar à Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos as reações adversas, de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos”.

No ano seguinte, o Despacho Normativo 107/92, cria o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), que na sua primeira fase recolhia a informação proveniente dos titulares de autorização de introdução de medicamentos no mercado, dos médicos prescritores, os quais, em meio hospitalar, se articulariam com os respetivos serviços farmacêuticos.

Um ano depois, o Decreto- lei 353/93 extingue a Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos e cria o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), organismo central do Ministério da Saúde, que vai reunir todas as funções inerentes ao medicamento, e integra o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF), o qual visa continuar a implementação do SNF. Neste período inicia-se a divulgação do Sistema junto dos profissionais de saúde e são elaboradas as primeiras “Normas de Notificação para a Indústria Farmacêutica” visando promover a notificação de reações adversas.

No entanto, a participação dos profissionais de saúde foi neste primeiro período muito reduzida, provavelmente por desconhecimento ou reduzida motivação, o que comprometeria o sucesso de um sistema de vigilância que se baseava na notificação espontânea. O cariz fortemente centralizado do Sistema também contribuiria para o seu menor sucesso.

A constatação do reduzido número de notificações enviado ao SNF, que até 1997 foi sempre inferior a 300 por ano, originou um conjunto de alterações estruturais visando a descentralização do Sistema, expressas na Portaria nº 605 / 99.

Esta Portaria definiu novos objetivos e funções para o Sistema, agora designado por Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano, e estabeleceu a sua nova organização. O Centro Nacional de Farmacovigilância passou a ser designado por Serviço de Farmacovigilância do Infarmed, foram criadas as Unidades Regionais de Farmacovigilância e os Delegados de Farmacovigilância, que são profissionais de saúde a quem compete divulgar o Sistema junto das estruturas prestadoras de cuidados de saúde a que pertençam e promover a notificação de reações adversas.

A descentralização do SNF vai-se efetivando com a progressiva criação, a partir de 2000, de Unidades Regionais de Farmacovigilância (UF) nas diversas Regiões de Saúde de Portugal Continental, nomeadamente as Unidades de Farmacovigilância do Norte, do Centro, de Lisboa e Vale do Tejo e do Sul.

Estas Unidades são entidades com autonomia técnica e administrativa, estão sediadas, nas diversas regiões, geralmente em Instituições Universitárias de Ensino e/ou Investigação em Saúde, exercendo a sua atividade em estreita colaboração com o Infarmed, com o qual celebram protocolos de colaboração ou contractos de prestação de serviços. Compete às UF, a receção, classificação, processamento e validação das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas, incluindo a determinação do nexo de causalidade. Têm também como função divulgar e promover, nas áreas geográficas que lhes são adstritas, atividades de farmacovigilância e apresentar propostas para a realização de estudos de farmacoepidemiologia no âmbito do Sistema.

Em 2003 é publicado novo Regulamento Interno do Infarmed (Portaria nº 271/03) que reestrutura o Sistema. Este é agora constituído pelo Departamento de Farmacovigilância do Infarmed, que coordena toda a atividade de farmacovigilância através da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) e integra as Unidades Regionais de Farmacovigilância; os Delegados de Farmacovigilância, os Profissionais de Saúde; os Serviços de Saúde e os Titulares de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos.

Em 2006, é publicado o Decreto-lei 176 / 2006, que agregou a legislação dispersa existente no contexto do medicamento e constituiu a base da regulamentação do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos

para Uso Humano até julho de 2012, data em que é adotada nova legislação emanada de nova diretiva comunitária.

Aquele diploma legal, no Artigo nº 167, enuncia como objetivos do Sistema: “a) *Recolher, avaliar e divulgar toda a informação útil sobre as suspeitas de reações adversas dos medicamentos;* b) *Recolher e avaliar a informação transmitida;* c) *Identificar, o mais precocemente possível, as reações adversas que ocorram em consequência da utilização dos medicamentos;* d) *Examinar e analisar, mediante o processamento da informação e dos dados recolhidos, a possível existência de uma relação de causalidade entre a utilização de medicamentos e a ocorrência de reações adversas;* e) *Estabelecer os métodos mais adequados de obtenção de dados sobre as reações adversas;* f) *Avaliar sistematicamente o perfil de segurança dos medicamentos comercializados, nomeadamente através da análise da relação entre o risco e o benefício dos fármacos e de outros aspetos relevantes, tendo em vista a necessidade de adoção de medidas de segurança;* g) *Participar na elaboração das normas técnico-científicas de utilização de medicamentos e desencadear ações para reduzir os seus riscos;* h) *Coligir e analisar dados sobre o consumo de medicamentos, tendo em vista a identificação de situações de utilização inadequada ou abusiva, com possível impacto na avaliação dos respetivos riscos e benefícios”.*

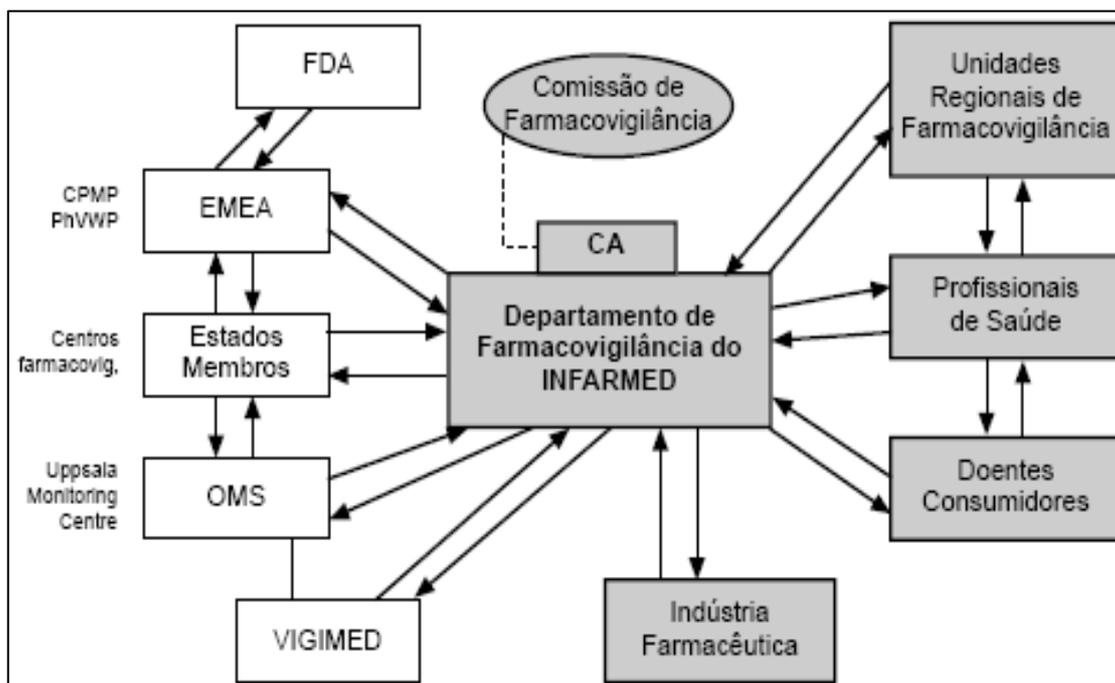
Estabelece que o Sistema tem por função recolher, avaliar e divulgar a informação sobre as suspeitas de reações adversas que lhe são dadas a conhecer, nos termos previstos no regime jurídico dos ensaios clínicos realizados com medicamentos em seres humanos, bem como as relativas a medicamentos objeto de autorização de utilização especial ou excepcional.

São ainda atribuídas ao Infarmed as seguintes funções: definir, delinear e desenvolver sistemas de informação e bases de dados do Sistema de Farmacovigilância; validar a informação contida nas bases de dados de reações adversas; colaborar com os centros nacionais de Farmacovigilância de outros países, em particular com os dos Estados-Membros da União Europeia, com a Agência e a OMS procedendo à troca de informação com os diversos organismos internacionais na área da Farmacovigilância.

No contexto nacional, foi criada pelo Infarmed, em 2004, uma base de dados para registo das reações adversas notificadas ao Sistema, designada por SVIG (Sistema Português de Farmacovigilância), a que faremos referência mais detalhada posteriormente.

No âmbito internacional, o Sistema de Farmacovigilância está conectado com a *VigiBase* uma base de dados mundial de reações adversas criada em 1968 pela OMS e que é continuamente atualizada e mantida pelo *Uppsala Monitoring Centre*, e com a Base de Dados da EMEA / EMA, a *Eudravigilance Data Base Management System*, criada em dezembro de 2001 para registo de reações adversas dos medicamentos comercializados na União Europeia.

A Figura1 apresenta de forma sumária os diversos elementos que integram direta e indiretamente a estrutura do Sistema de Farmacovigilância em Portugal.



(Retirado de: Maria VA (2003), Farmacovigilância em Portugal – Infarmed (ed)

Figura 1 – Estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância

A nova estrutura do Sistema de Farmacovigilância, cuja descentralização se iniciou em 2000 com a criação das Unidades Regionais de Farmacovigilância e dos Delegados de Farmacovigilância, proporcionou uma maior proximidade e

interação entre os notificadores e o Sistema contribuindo para a sua divulgação e para um aumento progressivo da notificação anual, como pode ser constatado na Figura 2. A sua análise permite constatar que o número de notificações em 2011 quadruplicou relativamente a 2000, o que representa uma inequívoca melhoria do Sistema.

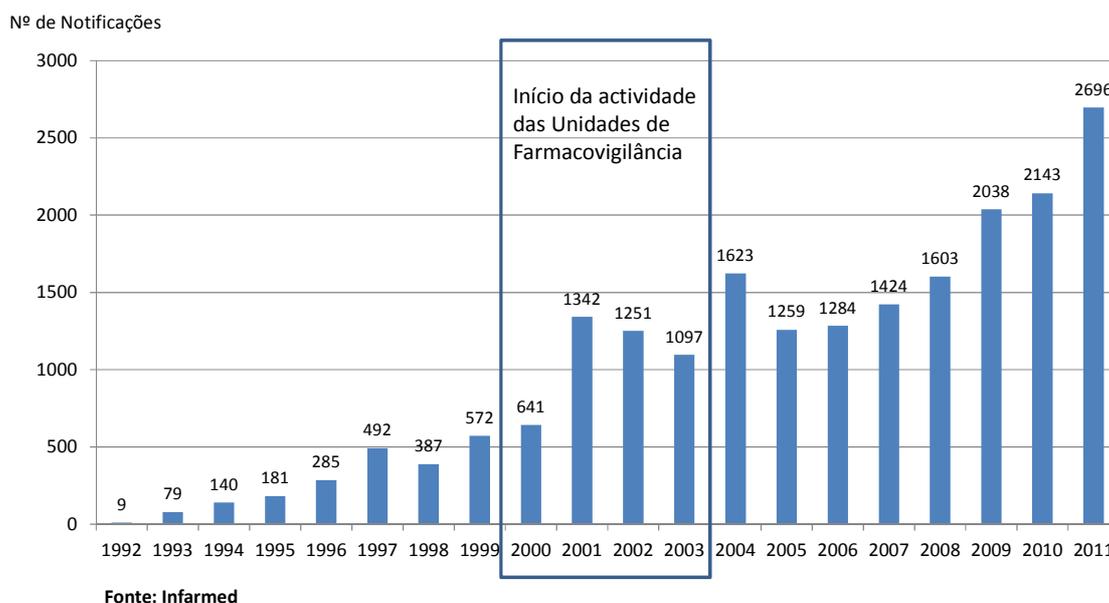


Figura 2 – Evolução do número anual de notificações de RAMs (1992-2011)

No entanto, importa recordar que uma das limitações dos Sistemas de Farmacovigilância baseados na notificação espontânea, consiste no facto da incidência de reações adversas ser subestimada, como consequência da sua sub-notificação. Na verdade, alguns autores sugerem que nestes Sistemas de Vigilância serão reportadas às Autoridades Sanitárias não mais de 10% dos casos ocorridos ^{6,7}.

A partir de julho de 2012 entrou em vigor a nova legislação europeia de farmacovigilância, a Diretiva 2010/84/EU e o Regulamento 1235/2010, publicados no final de 2010 e que irão trazer grandes alterações ao actual Sistema de Farmacovigilância.

6) McGettigna P *et al.* Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol.* 1997. 44 (1): 98-100.

7) Smith C *et al.* Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety Medicines. *Br J Clin Pharmacol.* 1996. 42 (4):423-9.

Entre as diversas alterações assumem maior relevância o facto de os doentes ou *proxis* passarem a ser potenciais notificadores, bem como a maior abrangência do conceito de reação adversa, incluindo agora também os efeitos nocivos resultantes de erros terapêuticos, de uso *off label*, abusivo ou indevido do medicamento e ainda da sua inefectividade.

Todas as reações adversas deverão ser notificadas, independentemente de serem graves / não graves, esperadas / não esperadas. O processo de notificação torna-se mais simples, pois os utentes e os profissionais de saúde terão ao ser dispor um portal *on line*, denominado Portal RAM (Portal de Submissão Eletrónica de Reações Adversas de Medicamentos).

A autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamentos fica agora condicionada à apresentação de um plano de gestão de risco, o qual deve apresentar as atividades e medidas de farmacovigilância destinadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos associados ao seu uso.

Esta nova Diretiva confere ainda uma base legal para que as autoridades sanitárias possam requerer estudos de pós-comercialização de qualquer medicamento autorizado visando avaliar o seu perfil de eficácia e de segurança, ou a efetividade das medidas de gestão de risco instituídas, bem como solicitar monitorização adicional para medicamentos específicos.

É ainda exigida a criação de portais nacionais de medicamentos na Web, em ligação ao portal europeu, que permitam divulgar junto de prescritores, utilizadores e da comunidade em geral a informação pertinente, nomeadamente os resumos das características do medicamento, o folheto informativo, os relatórios de avaliação, os resumos de planos de gestão de risco, bem como as diferentes formas de notificação de suspeitas de RAM às Autoridades competentes pelos profissionais de saúde e pelos doentes, incluindo a notificação *online*.

Espera-se que estas alterações contribuam para promover a notificação, melhorar a qualidade da informação e a eficiência da gestão dos processos operacionais da Direção de Gestão de Risco do Medicamento e das Unidades Regionais de Farmacovigilância, otimizando assim a monitorização da segurança e efetividade dos medicamentos.

1.3 A Base de Dados do Sistema de Farmacovigilância (SVIG)

A Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) dispõe de uma base de dados, o SVIG, onde são introduzidas, as notificações de suspeita de reações adversas ocorridas em Portugal enviadas pelas diversas UFs de Portugal Continental, por profissionais de saúde das Regiões Autónomas, que notificam diretamente à DGRM, e as enviadas pela indústria farmacêutica (titulares da AIM).

Os atuais boletins de notificação referem que “devem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo as já descritas; todas as suspeitas de reações adversas não descritas mesmo que não sejam graves e todas as suspeitas de aumento da frequência de RAM (graves e não graves). Por outro lado, os titulares da AIM são obrigados a enviar todas as notificações graves recebidas dos profissionais de saúde ou dos utentes, ocorridas em Portugal, e as graves e inesperadas ocorridas em países terceiros.

Entre os principais campos do SVIG destacam-se: a) a origem da notificação (profissional de saúde, titular da AIM ou outra) e a identificação do notificador; b) a data e o meio através do qual a notificação chegou à UF (correio, mail, site da UFV); c) a caracterização do doente (iniciais do nome, idade, sexo, etc); d) a história clínica do doente; e) a caracterização da reação adversa (código internacional da classificação MedDra); f) a gravidade e os critérios que determinaram a classificação do nível de gravidade; g) as datas de início e fim das manifestações da reação adversa (sinais e sintomas); h) a evolução da reação adversa; i) o tratamento efetuado para controlo da reação adversa (caso tenha sido realizado) e o seu resultado; j) a identificação qualitativa e quantitativa do(s) medicamento(s) suspeito(s) de originar a reação adversa (nome comercial, classificação ATC e classificação farmacoterapêutica, lote e número de AIM); l) a forma farmacêutica e a via de administração; m) o intervalo de tempo entre a toma do medicamento e o aparecimento da reação adversa; n) o número de doses tomadas e duração do tratamento; o) indicação sobre se a reação adversa ocorrida se encontrava ou não descrita no(s) RCM(s) do(s) medicamento(s) suspeito(s); p) a terapêutica concomitante; q) o

resultado da avaliação da imputação de causalidade entre o fármaco e a reação adversa efetuada pela Unidade de Farmacovigilância ou pela DGRM.

A maior parte da informação é introduzida de forma sumária, mas esta pode ser complementada com informação narrativa, nomeadamente comentários do notificador, do remetente ou da Autoridade.

As reações adversas são classificadas de acordo com uma terminologia médica - **the Medical Dictionary for Regulatory Activities**, vulgarmente conhecido por MedDRA. Esta terminologia foi desenvolvida pela *International Conference on Harmonisation* (ICH) para padronizar, a nível nacional e internacional, o sistema de classificação de reações adversas. Foi adotada pela EMA em 2002 e pela FDA e Japão em 2003.

Hierarquicamente, a classificação MedDRA apresenta os seguintes níveis: SOC (*System Organ Class*); H GT (*High level Group Term*); H T (*High level Term*); PT (*Preferred Term*) e T (*Lowest level Term*). São exemplos dos 26 SOCs que a integram: afeções do sangue e sistema linfático, afeções cardíacas, alterações congénitas, familiares e genéticas, etc.

Os medicamentos são classificados pela Classificação ATC (*Anatomic Therapeutic Chemical*), uma das classificações mais utilizadas internacionalmente para classificar as moléculas com ação terapêutica, sendo o sistema de classificação adotado pela OMS – WHOCC. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (www.whocc.no/), e também pela Classificação Farmacoterapêutica nacional.

A imputação de causalidade é geralmente efetuada por introspeção global, embora possa haver recurso para outros métodos, nomeadamente a algoritmos decisoriais específicos como os de Jones ou de Naranjo, ou ainda a métodos bayesianos.

As categorias de causalidade utilizadas no SVIG são as classificadas de acordo com o sistema proposto pela OMS, que identifica 5 categorias: definitiva; provável; possível; improvável; condicional / não classificada; não classificável. Esta classificação, embora diferindo da adotada na União Europeia (UE), que considera apenas 3 categorias de causalidade (A, B, O), poderá ser convertida neste sistema, pois a categoria A do sistema de

classificação da UE engloba as RAMs classificadas como definitivas ou prováveis pelo sistema da OMS, a categoria B do sistema da UE coincide com a classificação de possível da OMS e finalmente a classificação O do sistema EU inclui as RAMs classificadas como condicional/não classificada e não classificáveis da OMS.

De um modo geral a base de dados SVIG recolhe toda a informação pertinente para a monitorização da segurança dos medicamentos. O tratamento e codificação dessa informação de acordo com sistemas harmonizados e segundo as recomendações das Agências Internacionais, nomeadamente da EMA, permitirão ao SVIG um valioso contributo no cumprimento das funções atribuídas a um Sistema de Farmacovigilância, no contexto nacional e internacional.

Visando caracterizar as reações adversas notificadas às Unidades de Farmacovigilância e à DGRM e introduzidas no SVIG no último triénio (2009-2012) foi delineado um estudo, cujos objetivos, metodologia, resultados e conclusões são apresentados seguidamente.

2. Objetivos

Objetivo Geral

Caracterizar as Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) registadas na Base de Dados SVIG (INFARMED) no período de 2009 a 2011.

Objetivos Específicos

Caracterizar a origem das RAMs registadas no período em análise, através da construção e análise de indicadores como a proporção de RAMs notificadas por tipo de notificador (Profissional de Saúde, Profissional de Saúde através da Indústria, Outro) e por região do país (Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Sul, Açores e Madeira);

Caracterizar a população afetada pelas RAMs e identificar os grupos de vulnerabilidade acrescida através da construção e análise de indicadores como a proporção de RAMs por idade e género dos afetados;

Caracterizar o tipo de RAMs registadas, através da construção e análise de indicadores como a proporção de RAMs por tipo de efeito (SOC-MedDRA), por grau de severidade, conhecimento prévio (descrito vs não descrito no RCM); duração do efeito;

Caracterizar a terapêutica associada à ocorrência de RAMs registadas, através da construção e análise de indicadores como a proporção de RAMs associadas a cada medicamento e a cada subgrupo terapêutico suspeito (classificação ATC), por tipo de medicamento (genérico/não genérico) e por via de administração;

Caracterizar a efetividade do sistema de tratamento das RAMs notificadas, através da construção e análise de indicadores como a proporção de RAMs com imputação de causalidade por notificação e por medicamento suspeito.

3. Metodologia

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um Estudo Observacional Descritivo, de orientação transversal (*Cross Sectional Study*).

3.2 Recolha da informação e tratamento de dados

A informação foi recolhida a partir das notificações de RAMs enviadas ao Sistema de Farmacovigilância pela indústria farmacêutica, diretamente por profissionais de saúde e outros, no período de 2009 a 2011, e introduzidas na base de dados SVIG pela DGRM e pelas Unidades de Farmacovigilância.

Cada notificação refere-se a um único caso (pessoa afetada por RAMs), mas pode incluir uma ou mais RAMs associadas ao uso de um ou mais medicamentos suspeitos.

Para a classificação das RAMs foi utilizado o dicionário MedDRA 15.0 para codificação por SOC (System Organ Class).

Para classificação dos medicamentos suspeitos foi utilizado o Sistema ATC (Anatomical Therapeutical Chemical)

A informação contida nos campos de interesse para o estudo foi exportada para um ficheiro Excel pelos serviços competentes do INFARMED, o qual foi tratado para posterior análise de dados.

Variáveis do Estudo:

a) Caracterização da origem das notificações:

Notificador (Indústria, Médico, Farmacêutico, Enfermeiro, Outro);

Unidade de Farmacovigilância (Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Sul, Açores, Madeira).

Nota: Nas Regiões Autónomas não existem formalmente Unidades Regionais de Farmacovigilância. A sua referência neste estudo deve ser considerada como a origem geográfica das RAMs.

b) Caracterização demográfica dos afetados pelas RAMs notificadas:

Idade;

Género.

c) Caracterização do tipo de RAMs notificadas:

Tipo de efeito / órgão afetado (SOC – MedDRA);

Grau de Severidade (grave, não grave);

Critério de Avaliação da Severidade (Morte; Risco de Vida, hospitalização; Incapacitante; Malformação Congénita; Outra);

Duração do efeito.

d) Caracterização da terapêutica associada à ocorrência de RAMs notificadas:

Medicamentos suspeitos e subgrupos terapêuticos (classificação ATC);

Tipo de medicamento (genérico; não genérico);

Medicamentos suspeitos e subgrupos terapêuticos por imputação de causalidade; (definitiva, provável, possível, condicional, não classificável);

Via de administração;

RAM descrita no RCM do medicamento suspeito (sim, não).

3.3 Análise Estatística

A análise estatística foi processada no *software* EPI Info 2000 (v 3.5) e em SPSS (v 17), usando, como critério de significado estatístico, um nível de significância de 5 % ($p < 0,05$ e IC 95%).

Foram efetuadas análises exploratórias dos dados mediante o cálculo das frequências absolutas e relativas, medidas de localização e dispersão.

A associação estatística entre as variáveis foi avaliada através de testes de χ^2 , Teste Exato de Fisher, Teste t de Student, ANOVA ou Teste Kruskal - Wallis, conforme aplicável.

4. Resultados e discussão

4.1. – Caracterização da Origem das Notificações de RAM

No período em análise (2009-2011) foram enviadas à DGRM e às Unidades Regionais de Farmacovigilância 6.622 notificações de casos de RAMs suspeitas, cuja distribuição anual é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição anual das notificações de RAM no período de 2009 a 2011

<i>Total de Notificações</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>
<i>2009</i>	<i>1.953</i>	<i>(29,5%)</i>
<i>2010</i>	<i>2.110</i>	<i>(31,9%)</i>
<i>2011</i>	<i>2.559</i>	<i>(38,6%)</i>
TOTA	6.622	(100,0%)

Cerca de 46,9% das notificações foram enviadas pela Indústria Farmacêutica e as restantes 53,1% diretamente por profissionais de saúde e outros.

No entanto, importa referir que os titulares da AIM são legalmente obrigados a enviar as notificações não só das reações adversas graves ocorridas em Portugal, mas também a enviar a informação sobre RAMs ocorridas em Estados terceiros, a qual em muitos casos é recolhida na literatura publicada. Assim, a informação contida nas notificações provenientes da indústria farmacêutica tem características bem diferentes da notificação espontânea diretamente pelos profissionais de saúde no terreno, através das Unidades de Farmacovigilância. Neste contexto, será questionável a sua análise conjunta.

A Tabela 2 apresenta a distribuição anual das notificações por notificador. A sua análise permite constatar que não ocorreram alterações significativas na participação dos diferentes notificadores. No entanto, importa salientar a crescente proporção de notificações com origem na indústria farmacêutica, que quase atingiu 50% do total em 2011.

Tabela 2 – Distribuição anual das notificações de RAM por notificador (2009 a 2011)

<i>Notificador</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>Total</i>
<i>Indústria</i>	830 (45,6%)	1.024 (48,5%)	1.254 (49,0%)	3.108 (46,9%)
<i>Médico</i>	374 (19,2%)	465 (22,0%)	525 (20,5%)	1.364 (20,6%)
<i>Farmacêutico</i>	525 (26,9%)	447 (21,2%)	569 (22,2%)	1.541 (23,3%)
<i>Enfermeiro</i>	208 (10,7%)	167 (7,9%)	195 (7,6%)	570 (8,6%)
<i>> 1 Prof Saúde (a)</i>	13 (0,7%)	5 (0,2%)	14 (0,6%)	32 (0,5%)
<i>Outro (b)</i>	3 (0,2%)	2 (0,1%)	2 (0,1%)	7 (0,1%)
TOTA	1.953 (100%)	2.110 (100%)	2.559 (100%)	6.622 (100,0%)

a) A suspeita de RAM é notificada por diferentes profissionais de Saúde (Ex: Médico e Enfermeiro)

b) O próprio afetado, um *proxi*, ou outro não profissional de saúde (Ex: advogado)

Entre os profissionais de saúde os farmacêuticos foram os notificadores responsáveis por maior número de RAMs suspeitas (23,3%). A proporção de notificações pelos médicos foi ligeiramente inferior (20,6%), enquanto a notificação pelos enfermeiros foi muito menos frequente (8,6%).

A Tabela 3 mostra a distribuição anual das notificações por Unidade de Farmacovigilância, o que constitui um *proxi* da sua origem geográfica. Nesta tabela são consideradas apenas as RAMs notificadas diretamente pelos profissionais de saúde e outros, excluindo assim as notificações enviadas pela indústria, uma vez que estas não permitem identificar a origem geográfica.

Tabela 3 – Distribuição anual das notificações de RAM por UF (2009 a 2011)

<i>Unid. Farmacovigilância</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>Total</i>
<i>Norte</i>	324 (28,9%)	369 (34,0%)	405 (31,0%)	1.098 (31,2%)
<i>Centro</i>	175 (15,6%)	205 (18,9%)	178 (13,6%)	558 (15,9%)
<i>isboa e Vale do Tejo</i>	418 (37,2%)	313 (28,8%)	417 (32,0%)	1.148 (32,7%)
<i>Sul</i>	173 (15,4%)	144 (13,3%)	241 (18,5%)	558 (15,9%)
<i>Madeira</i>	14 (1,2%)	32 (2,9%)	52 (4,0%)	98 (2,8%)
<i>Açores</i>	19 (1,7%)	23 (2,1%)	12 (0,9%)	54 (1,5%)
TOTA	1.123 (100%)	1.086 (100%)	1.305 (100%)	3.514 (100,0%)

A análise da tabela evidencia alguma variação na proporção de notificações das diversas Unidades no período considerado, mas importa realçar o acréscimo registado de 2009 para 2011 nas Unidades do Norte (+25,0%), do Sul (+39,3%) e principalmente da Madeira (+271,4%).

As Unidades do Norte e de Lisboa e Vale do Tejo foram as que mais notificações de suspeitas de RAM enviaram, representando no seu conjunto quase 2/3 do total das notificações. No entanto, para analisar o desempenho das diversas Unidades de Farmacovigilância importa considerar a população residente em cada uma das áreas geográficas da sua intervenção.

Para tal foi sugerida a construção e análise de um indicador que relacione o número de notificações por milhão de habitantes da respetiva área geográfica ou de saúde. Assim, considerando os dados do Instituto Nacional de Estatística (valores médios de 2009 a 2011) relativamente à população residente por área de intervenção das Unidades de Farmacovigilância, apresentamos na tabela 4 os respetivos índices de notificação por milhão de habitantes, considerando o número médio de notificações e o número médio de habitantes residentes no período em análise.

Tabela 4 – Índice Anual Médio de Notificação (Nº Anual Médio de Notificações / milhão de habitantes) por Unidade Farmacovigilância (2009 - 2011)

<i>Unid. Farmacovigilância</i>	<i>Nº Médio de Notificações 2009-2011</i>	<i>Nº Médio de residentes 2009-2011</i>	<i>Índice de Notificação/ milhão habitantes</i>
<i>Norte</i>	<i>366</i>	<i>3.724.323</i>	<i>98,27</i>
<i>Centro</i>	<i>186</i>	<i>2.360.670</i>	<i>78,79</i>
<i>Lisboa e Vale do Tejo</i>	<i>383</i>	<i>2.831.396</i>	<i>135,27</i>
<i>Sul</i>	<i>186</i>	<i>1.193.900</i>	<i>155,79</i>
<i>Madeira</i>	<i>33</i>	<i>254.087</i>	<i>129,87</i>
<i>Açores</i>	<i>18</i>	<i>245.947</i>	<i>73,19</i>
TOTA	<i>1.171</i>	<i>10.610.323</i>	<i>110,36</i>

Verifica-se que foram as Unidades de Farmacovigilância do Sul (155,79), de Lisboa e Vale do Tejo (135,27) e da Madeira (129,87) que apresentaram os índices mais elevados de notificação, embora em qualquer delas o valor alcançado se encontre ainda muito afastado das metas propostas para Sistemas de Notificação espontânea, que apontam para 300 notificações por milhão de habitantes (7).

Na Figura 3 é apresentada a frequência relativa de notificações por profissional de saúde em cada Unidade de Farmacovigilância.

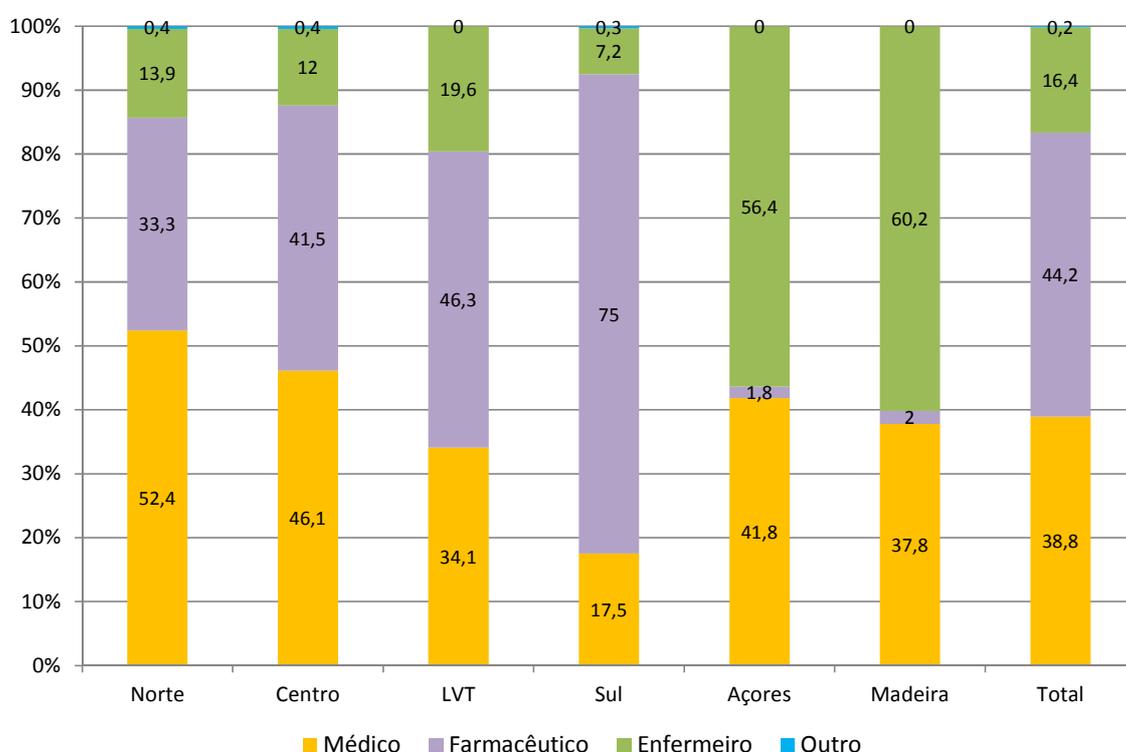


Figura 3 – Proporção relativa de notificações por profissional de saúde em cada Unidade de Farmacovigilância.

A sua análise permite constatar uma variação regional na frequência de notificações por profissional de saúde. Na verdade, nas Unidades do Norte e Centro, observou-se uma maior proporção de notificações oriundas de médicos, enquanto na Unidade de Lisboa e Vale de Tejo e na Unidade do Sul foi de farmacêuticos. Por outro lado nas Unidades das Regiões Autónomas da Madeira e Açores os enfermeiros foram os principais notificadores.

7) Meyboom R *et al.* Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety*. 1999. 21 (6): 429-447.

Para melhor avaliar o desempenho dos profissionais de saúde em cada região foi construído um indicador que relaciona o número de notificações por profissional de saúde em função do número de profissionais de saúde a exercer na área geográfica de cada uma das Unidades, tal como é apresentado na Tabela 5. A sua análise permite constatar que em todas as Unidades Regionais do Continente os farmacêuticos tiveram os índices de notificação mais elevados, em particular na Unidade do Sul. Nas Regiões Autónomas foram os médicos os profissionais de saúde com maior desempenho na notificação de RAMs.

Tabela 5 – Índice Anual Médio de Notificação por Profissional de Saúde por Unidade Farmacovigilância (2009 - 2011) *

<i>Unid. Farmacovigilância</i>	<i>Índice de Notificação dos Médicos</i>	<i>Índice de Notificação dos Farmacêuticos</i>	<i>Índice de Notificação dos Enfermeiros</i>
Norte	$(576 / 12.000 \times 3) \times 1.000 = 16$	$(366 / 2.681 \times 3) \times 1.000 = 45,5$	$(153 / 17.468 \times 3) \times 1.000 = 2,9$
Centro	$(258 / 7.623 \times 3) \times 1.000 = 11,3$	$(232 / 2.337 \times 3) \times 1.000 = 33,1$	$(67 / 12.565 \times 3) \times 1.000 = 1,8$
isboia e Vale do Tejo	$(393 / 15.955 \times 3) \times 1.000 = 8,2$	$(534 / 4.771 \times 3) \times 1.000 = 37,3$	$(226 / 18.950 \times 3) \times 1.000 = 4,0$
Sul	$(99 / 2.242 \times 3) \times 1.000 = 14,7$	$(425 / 665 \times 3) \times 1.000 = 213,0$	$(41 / 4.174 \times 3) \times 1.000 = 3,3$
Madeira	$(37 / 617 \times 3) \times 1.000 = 20,0$	$(2 / 182 \times 3) \times 1.000 = 3,7$	$(59 / 1903 \times 3) \times 1.000 = 10,3$
Açores	$(23 / 495 \times 3) \times 1.000 = 15,5$	$(1 / 131 \times 3) \times 1.000 = 2,5$	$(31 / 1.649 \times 3) \times 1.000 = 6,3$
TOTA	$(1.386 / 38.932 \times 3) \times 1.000 = 11,7$	$(1.560 / 11.786 \times 3) \times 1.000 = 44,1$	$(577 / 56.859 \times 3) \times 1.000 = 3,4$

*) (Nº Notificações dos Profissionais de Saúde / Nº Profissionais de Saúde x 3) x 1000

O Nº de profissionais de saúde em cada região corresponde aos inscritos na respetiva Ordem (dados de 2008)

As diferenças observadas sugerem a importância de fatores regionais que poderão condicionar a intervenção das Unidades na promoção da Farmacovigilância e na motivação dos diferentes profissionais de saúde para a notificação de RAMs.

4.2. – Caracterização Demográfica dos Casos Suspeitos de RAMs

Cada uma das 6.622 notificações introduzidas e analisadas no SVIG (2009 a 2011) corresponde a um caso de suspeita de RAM, ou seja a uma pessoa afetada por um efeito nocivo presumivelmente associado ao uso de um ou mais medicamentos.

Idade

A idade estava reportada em apenas 5.124 casos, o que corresponde a 77,4% do total. A média etária da amostra foi de 48,50 anos, com um desvio padrão de 22,65 anos. A mediana foi de 51 anos e a moda de 60 anos. Os valores mínimos e máximos foram, respetivamente de 1 dia e 99 anos.

Importa salientar que cerca de 1.447 casos (28,2%) ocorreram em idosos, e 507 (9,9%) em crianças com menos de 15 anos, 97 deles com idade inferior a 1 ano. Assim, cerca de 38% das suspeitas de RAM ocorreram em grupos particularmente vulneráveis, crianças e idosos.

Género

O género estava indicado em 6.425 notificações, 97,0% dos casos. Daqueles, 3.981 (62,0%) pertenciam ao género feminino e 2.444 (38,0%) ao masculino. A Tabela 6 apresenta a distribuição por grupo etário e por género dos casos suspeitos de RAMs verificando-se uma diferença estatisticamente significativa. Na verdade, em todos os grupos etários, excetuando o dos 15 aos 44 anos, a proporção de RAMs foi mais elevado nos casos do género masculino, sugerindo a sua maior suscetibilidade.

Tabela 6 – Distribuição por Grupo Etário e Género dos Casos de RAM notificados.

Grupo Etário	Feminino	Masculino	TOTA
< 1 anos	44 (1,4%)	42 (2,2%)	86 (1,7%)
1 a 4 anos	60 (1,9%)	101 (5,3%)	161 (3,2%)
5 a 14 anos	147 (4,6%)	102 (5,4%)	249 (4,9%)
15 a 44 anos	1103 (34,6%)	462 (24,3%)	1.565 (30,7%)
45 a 64 anos	976 (30,6%)	613 (32,2%)	1.589 (31,2%)
>= 65 anos	856 (26,9%)	583 (30,6%)	1.439 (28,3%)
TOTA	3.186 (100%)	1.903 (100%)	5.089 (100,0%)

$$\chi^2 = 98,69 \quad p < 0,001$$

Nos 3.514 casos notificados por profissionais de saúde e enviados pelas Unidades de Farmacovigilância, excluindo as notificações enviadas pela indústria farmacêutica, 2.250 (64,0%) eram do género feminino e 1.210 (34,4%) do género masculino. A idade era reportada em 3.062 casos, sendo a média etária de 48,27 anos (DP = 22,88), a mediana de 51, a média de 60 e os valores mínimos e máximos, respetivamente de 1 dia e 99 anos. Constata-se assim que a distribuição por género e por grupo etário é muito semelhante à dos casos totais, incluindo os enviados através da indústria farmacêutica, anteriormente apresentados.

A tabela 7 apresenta a distribuição por género dos casos notificados em cada Unidade de Farmacovigilância. A sua análise evidencia que em todas as regiões foi mais frequente a notificação de RAMs em mulheres. Assim não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos casos em função do género e da Unidade de Farmacovigilância que enviou a notificação ($p > 0,05$).

Tabela 7 – Distribuição por Género e por Unidade de Farmacovigilância dos Casos de RAM notificados.

<i>Unid. Farmacovigilância</i>	<i>Feminino</i>	<i>Masculino</i>	<i>Total</i>
<i>Norte</i>	<i>698 (64,7%)</i>	<i>380 (35,3%)</i>	<i>1.078</i>
<i>Centro</i>	<i>350 (64,3%)</i>	<i>194 (35,7%)</i>	<i>544</i>
<i>isboa e Vale do Tejo</i>	<i>730 (64,3%)</i>	<i>405 (35,7%)</i>	<i>1.135</i>
<i>Sul</i>	<i>384 (69,4%)</i>	<i>169 (30,6%)</i>	<i>553</i>
<i>Madeira</i>	<i>60 (62,5%)</i>	<i>36 (37,5%)</i>	<i>96</i>
<i>Açores</i>	<i>28 (51,9%)</i>	<i>26 (48,1%)</i>	<i>54</i>
TOTA	<i>2.250 (65,0%)</i>	<i>1.210 (35,0%)</i>	<i>3.460</i>

$$\chi^2 = 9,52 \quad p = 0,09$$

A tabela 8 mostra a distribuição por grupo etário dos casos notificados por Unidade de Farmacovigilância registando-se diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Constata-se, por exemplo uma maior proporção de casos suspeitos de RAM na população mais idosa na região Sul e, por outro

lado na Madeira a frequência de notificação em crianças de idade inferior a 5 anos é cerca de 2 vezes superior à média nacional. Estas variações regionais poderão refletir a diferente estrutura etária da população residente em cada área geográfica, mas será interessante estudar mais detalhadamente os determinantes das variações regionais observadas.

Tabela 8 – Distribuição por Género e por Unidade de Farmacovigilância dos Casos de RAM notificados.

<i>Unid. Farmacovigilância</i>	<i>< 5 anos</i>	<i>5 a 14 anos</i>	<i>15 a 44 anos</i>	<i>45 a 64 anos</i>	<i>>= 65 anos</i>	<i>Total</i>
<i>Norte</i>	<i>69 (7,5%)</i>	<i>68 (7,4%)</i>	<i>277 (30,0%)</i>	<i>296 (32,1%)</i>	<i>213 (23,1%)</i>	<i>923</i>
<i>Centro</i>	<i>23 (4,9%)</i>	<i>21 (4,4%)</i>	<i>143 (30,2%)</i>	<i>146 (30,8%)</i>	<i>141 (29,7%)</i>	<i>474</i>
<i>Alentejo e Vale do Tejo</i>	<i>47 (4,5%)</i>	<i>59 (5,7%)</i>	<i>323 (31,3%)</i>	<i>296 (28,7%)</i>	<i>308 (29,8%)</i>	<i>1.033</i>
<i>Sul</i>	<i>16 (3,2%)</i>	<i>11 (2,2%)</i>	<i>115 (23,3%)</i>	<i>184 (37,2%)</i>	<i>168 (34,0%)</i>	<i>494</i>
<i>Madeira</i>	<i>9 (10,2%)</i>	<i>11 (12,5%)</i>	<i>27 (30,7%)</i>	<i>21 (23,9%)</i>	<i>20 (22,7%)</i>	<i>88</i>
<i>Açores</i>	<i>2 (4,0%)</i>	<i>2 (4,0%)</i>	<i>18 (36,0%)</i>	<i>16 (32,0%)</i>	<i>12 (24,0%)</i>	<i>50</i>
<i>TOTA</i>	<i>166 (5,4%)</i>	<i>172 (5,6%)</i>	<i>903 (29,5%)</i>	<i>959 (31,3%)</i>	<i>862 (28,1%)</i>	<i>3.062</i>

$$\chi^2 = 76,47 \quad p < 0,001$$

4.3. – Caracterização Clínica dos Casos Suspeitos de RAMs

Em 6.621 das 6.622 notificações de RAMs introduzidas e analisadas no SVIG, no período em análise, estavam descritas as RAMs ocorridas, o que corresponde a 99,98% do total. O número total de RAMs descritas foi de 12.644, com uma média de RAMs por caso de 1,90, com um desvio padrão de 1,2. A mediana e a moda foram de 1 RAM por notificação e os valores mínimos e máximos respetivamente de 1 e 11 RAMs.

A Tabela 9 apresenta a distribuição do número de RAMs nas notificações reportadas no período em análise, verificando-se que cerca de ¾ dos casos

apresentaram apenas 1 ou 2 RAMs, mas importa realçar que 4,5% das notificações reportaram 5 ou mais RAMs.

Tabela 9 – Distribuição do número de RAMs por caso notificado (2009 a 2011)

<i>Nº de RAMs</i>	<i>Número de Casos</i>	<i>(%)</i>
<i>1 RAM</i>	<i>3.401</i>	<i>(51,4%)</i>
<i>2 RAMs</i>	<i>1.647</i>	<i>(24,9%)</i>
<i>3 RAMs</i>	<i>846</i>	<i>(12,8%)</i>
<i>4 RAMs</i>	<i>429</i>	<i>(6,5%)</i>
<i>> = 5 RAMs</i>	<i>298</i>	<i>(4,5%)</i>
TOTA	6.621	(100,0%)

A tabela 10 mostra a distribuição das notificações em função do nº de RAMs reportados por caso e a sua origem, indústria farmacêutica *versus* Unidades de Farmacovigilância, verificando-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Destaca-se uma maior frequência de notificações com 5 ou mais RAMs nas reportadas pela indústria farmacêutica.

Tabela 10 – Distribuição das Notificações em função do Nº de RAMs por Caso e da origem de notificação (Unidade de Farmacovigilância vs Indústria Farmacêutica) .

<i>Notificador</i>	<i>1 RAM</i>	<i>2 RAMs</i>	<i>3 RAMs</i>	<i>4 RAMs</i>	<i>>=5 RAMs</i>	<i>Total</i>
<i>Unidade de Farmacovigilância</i>	<i>1745 (49,7%)</i>	<i>897 (25,5%)</i>	<i>498 (14,2%)</i>	<i>247 (7,0%)</i>	<i>127 (3,6%)</i>	<i>3.514</i>
<i>Indústria Farmacêutica</i>	<i>1656 (53,5%)</i>	<i>750 (24,1%)</i>	<i>348 (11,2%)</i>	<i>182 (5,9%)</i>	<i>171 (5,5%)</i>	<i>3.107</i>
TOTA	3.401 (51.4%)	1.647 (24,9%)	846 (12,8%)	429 (6,5%)	298 (4,5%)	6.621

$$\chi^2 = 33,50 \quad p < 0,0001$$

Na Tabela 11 é apresentada a distribuição das notificações em função do número de RAMs por caso e por área geográfica, excluindo as notificações enviadas pela indústria. Importa realçar a elevada frequência de notificações de

casos com 5 ou mais RAMs reportados em Lisboa (5,1%) e sobretudo nos Açores (7,1%), onde duplicou a média nacional.

Tabela 11 – Distribuição das notificações em função do Nº de RAMs por Caso e da origem de notificação (Área Geográfica da Unidade de Farmacovigilância)

Notificador	1 RAM	2 RAMs	3 RAMs	4 RAMs	>=5 RAMs	Total
<i>Norte</i>	516 (47,0%)	301 (27,4%)	157 (14,3%)	86 (7,8%)	38 (3,5%)	1.098
<i>Centro</i>	315 (56,5%)	295 (25,7%)	72 (12,9%)	34 (6,1%)	6 (1,1%)	558
<i>VT</i>	531 (46,3%)	295 (25,7%)	176 (15,3%)	88 (7,7%)	58 (5,1%)	1.147
<i>Sul</i>	293 (52,5%)	141 (25,3%)	71 (12,7%)	33 (5,9%)	20 (3,6%)	558
<i>Madeira</i>	65 (66,3%)	17 (17,3%)	11 (11,2%)	4 (4,1%)	1 (1,0%)	98
<i>Açores</i>	25 (46,3%)	12 (22,2%)	11 (20,4%)	2 (3,7%)	4 (7,4%)	54
TOTA	1.745 (49,7%)	897 (25,5%)	498 (14,2%)	247 (7,0%)	127 (3,6%)	3.514

A Tabela 12 apresenta a distribuição das notificações por notificador às Unidades de Farmacovigilância em função do número de RAMs descritas por caso. A sua análise permite constatar que não ocorreram alterações significativas no número de RAMs dos casos reportados pelos diferentes notificadores.

Tabela 12 – Distribuição das notificações por Nº de RAMs e por notificador

Notificador	1 RAM	2 RAMs	3 RAMs	4 RAMs	>=5 RAMs	Total
<i>Médico</i>	709 (52,0%)	329 (24,1%)	182 (13,3%)	90 (6,6%)	54 (4,0%)	1.364
<i>Farmacêutico</i>	750 (48,7%)	424 (27,5%)	219 (14,2%)	97 (6,3%)	51 (3,3%)	1.541
<i>Enfermeiro</i>	271 (47,5%)	132 (23,1%)	95 (16,6%)	54 (9,5%)	19 (3,3%)	571
<i>> 1 Profiss. de Saúde (a)</i>	14 (37,8%)	12 (32,4%)	2 (5,4%)	6 (16,2%)	3 (8,1%)	37
<i>Outro (b)</i>	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1
TOTA	1.745 (49,7%)	897 (25,5%)	498 (14,2%)	247 (7,0%)	127 (3,6%)	3.514

- a. A suspeita de RAM é notificada por diferentes profissionais de Saúde (Ex: Médico e Enfermeiro)
b. O próprio afetado, um *proxi*, ou outro não profissional de saúde (Ex: advogado)

O total de 12.644 RAMs registadas nas 6.621 notificações enviadas ao Sistema de Farmacovigilância pelas Unidades de Farmavigilância e pela indústria farmacêutica foram classificadas, de acordo com o sistema MedDRA, em 12.167 SOCs (*System Organ Class*), o que corresponde a uma média de 1,84 SOCs por notificação.

A Tabela 13 apresentada na página seguinte, mostra a distribuição dos diferentes 26 SOCs do Sistema MedDRA pelo número de notificações que os referiam. Constata-se que, embora tenham sido referidos todos os 26 SOCs do sistema, o que sugere uma grande diversidade de órgãos e sistemas afetados pelas RAMs, há um claro predomínio dos SOCs “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” e “Doenças gastrointestinais”, que no seu conjunto foram reportadas em 44,4% dos casos.

A Figura 4 apresenta a frequência dos 10 SOCs mais frequentes nos casos reportados e que no seu conjunto estiveram presentes em 69,3% das notificações.

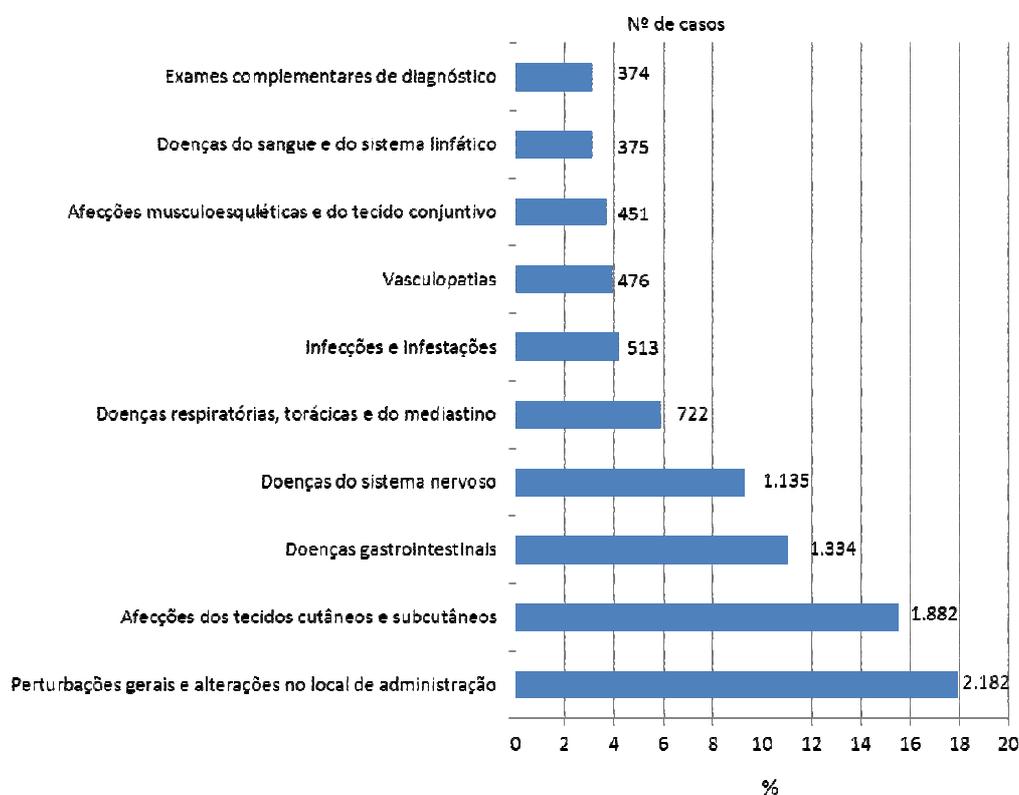


Figura 4 – Proporção relativa dos 10 SOCs mais frequentes nos 6.621 casos de RAM notificados (2009-2011)

Tabela 13 – Distribuição do número de SOCs das RAMs reportadas nas notificações (2009 a 2011)

SOCs	Nº de Casos	(%)
<i>Infeções e Infestações</i>	513	4,2
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificados</i>	148	1,2
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	375	3,1
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	202	1,7
<i>Doenças endócrinas</i>	23	0,2
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	182	1,5
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	330	2,7
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	1.135	9,3
<i>Afeções oculares</i>	352	2,9
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	47	0,4
<i>Doenças Cardíacas</i>	356	2,9
<i>Vasculopatias</i>	476	3,9
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	722	5,9
<i>Doenças gastrointestinais</i>	1.334	11,0
<i>Afeções hepatobiliares</i>	200	1,6
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	1.882	15,5
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	451	3,7
<i>Doenças renais e urinárias</i>	238	1,9
<i>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</i>	123	1,0
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	110	0,9
<i>Afeções congénitas, familiares e genéticas</i>	27	0,2
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	2.182	17,9
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	374	3,1
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>	286	2,4
<i>Procedimentos cirúrgicos e médicos</i>	86	0,7
<i>Circunstâncias sociais</i>	13	0,1
TOTA	12.167	100,0

Evolução dos casos

A Tabela 14 mostra a distribuição dos casos suspeitos de RAMs em função da sua evolução, o que constitui um *proxi* da duração das RAMs ocorridas em cada caso. Alertamos para o facto da evolução da RAM ser referida em apenas 3.145 casos, o que corresponde a 47,5% dos casos notificados.

Tabela 14 – Distribuição dos Casos Suspeitos de RAMs em função da sua evolução (2009 a 2011)

<i>Evolução</i>	<i>Nº de Casos</i>	<i>(%)</i>
<i>Morte</i>	<i>36</i>	<i>1,1</i>
<i>Persiste sem recuperação</i>	<i>185</i>	<i>5,9</i>
<i>Em recuperação</i>	<i>392</i>	<i>12,5</i>
<i>Cura com sequelas</i>	<i>62</i>	<i>2,0</i>
<i>Cura sem sequelas</i>	<i>2.470</i>	<i>78,5</i>
<i>Total</i>	<i>3.145</i>	<i>100,0</i>

A sua análise permite constatar que a maioria dos casos suspeitos de RAM (78,5 %) evoluiu rapidamente para a cura sem sequelas. No entanto, 2,0% deixaram sequelas, 1,1% terão originado a morte do indivíduo afetado e 5,9% persistiam sem recuperação.

4.4. – Caracterização Terapêutica dos Casos Suspeitos de RAMs

Nas 6.622 notificações de casos suspeitos de RAMs introduzidas e analisadas pelo SVIG, no período em análise, estavam referidos um total de 9.705 medicamentos potencialmente associados à ocorrência da RAMs, o que corresponde a uma média de 1,37 medicamentos por caso, com um desvio padrão de 0,63. A mediana e a moda foram de 1 medicamento por notificação e os valores mínimos e máximos respetivamente de 1 e 12 medicamentos.

A Tabela 15 apresenta a distribuição do número de medicamentos nas notificações reportadas no período em análise, verificando-se que na grande maioria dos casos (88,0%) apresentaram 1 único medicamento suspeito e que em apenas 3,8% das notificações as suspeitas recaíam sobre 3 ou mais medicamentos ou nas respectivas interações.

Tabela 15 – Distribuição do número de Medicamentos suspeitos por caso notificado (2009 a 2011)

Nº de Medicamentos	Número de Casos	(%)
<i>1 Medicamento</i>	<i>5.827</i>	<i>(88,0%)</i>
<i>2 Medicamentos</i>	<i>543</i>	<i>(8,2%)</i>
<i>3 Medicamentos</i>	<i>140</i>	<i>(2,1%)</i>
<i>> 3 Medicamentos</i>	<i>112</i>	<i>(1,7%)</i>
TOTA	<i>6.622</i>	<i>(100,0%)</i>

A tabela 16 mostra a distribuição das notificações em função do nº de medicamentos suspeitos reportados por caso e a sua origem, indústria farmacêutica *versus* Unidades de Farmacovigilância.

Tabela 16 – Distribuição das Notificações em função do Nº de Medicamentos por Caso e da origem de notificação (Unidade de Farmacovigilância vs Indústria Farmacêutica).

Origem	1 Med	2 Meds	3 Meds	>3 Meds	Total
<i>Unidade de Farmacovigilância</i>	<i>3.329 (94,7%)</i>	<i>141 (4,0%)</i>	<i>31 (0,9%)</i>	<i>13 (0,4%)</i>	<i>3.514</i>
<i>Indústria Farmacêutica</i>	<i>2.498 (80,4%)</i>	<i>402 (12,9%)</i>	<i>109 (3,5%)</i>	<i>99 (3,2%)</i>	<i>3.108</i>
TOTA	<i>5.827 (88,0%)</i>	<i>543 (8,2%)</i>	<i>140 (2,1%)</i>	<i>112 (1,7%)</i>	<i>6.622</i>

$$\chi^2 = 327,65 \quad p < 0,0001$$

A análise da Tabela mostra que o número de medicamentos suspeitos por caso nas notificações enviadas pela indústria é muito superior ao dos casos provenientes das Unidades de farmacovigilância, e que a diferença é estatisticamente muito significativa ($p < 0,0001$). Na verdade o número de casos com 3 ou mais medicamentos suspeitos foi 4,7 vezes mais frequente nas

notificações provenientes da indústria comparativamente às das UFs, 208 casos *versus* 44, respetivamente.

Na Tabela 17 é apresentada a distribuição das notificações em função do número de medicamentos suspeitos por caso e por área geográfica, excluindo as notificações enviadas pela indústria.

Tabela 17 – Distribuição das notificações em função do Nº de Medicamentos por Caso e da origem de notificação (Área Geográfica da Unidade de Farmacovigilância)

Notificador	1 Med	2 Meds	3 Meds	>3 Meds	Total
<i>Norte</i>	1.044 (95,0%)	38 (3,5%)	9 (0,8%)	7 (0,6%)	1.098
<i>Centro</i>	543 (97,3%)	10 (1,8%)	3 (0,5%)	2 (0,4%)	558
<i>VT</i>	1.070 (93,2%)	62 (5,4%)	13 (1,1%)	3 (0,3%)	1.148
<i>Sul</i>	524 (93,9%)	27 (4,8%)	6 (1,1%)	1 (0,2%)	558
<i>Madeira</i>	94 (95,9%)	4 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	98
<i>Açores</i>	54 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	54
TOTA	3.329 (94,7%)	141 (4,0%)	31 (0,9%)	13 (0,4%)	3.514

Verifica-se que não se registaram diferenças consideráveis quanto ao número de medicamentos suspeitos por área geográfica, embora se constate nas Regiões Autónomas a ausência de casos com 3 ou mais medicamentos suspeitos.

Medicamentos genéricos versus medicamentos de marca

Dos 9.075 medicamentos referidos no total das notificações, 1.212 (13,4%) eram medicamentos genéricos e 6.635 (73,1%) eram medicamentos de marca. Quanto aos restantes 1.228 (13,5%) não havia informação disponível que permitisse a sua classificação relativamente a esta característica, estava identificada apenas a substância ativa.

Foram classificados pelo sistema ATC 7.745 medicamentos, o que corresponde a 85,3% do total (7.745 / 9.075). A Tabela 18 apresenta a frequência dos medicamentos associados a suspeita de RAM por Grupo ATC (1º Nível) mostrando que os 3 grupos predominantes são o J (Anti-infecciosos

gerais para uso sistêmico), o (Agentes antineoplásicos e imunomoduladores) e o N (Sistema nervoso) que no conjunto representam cerca de 2/3 do total dos medicamentos associados a casos suspeitos de RAMs.

Tabela 18 – Distribuição do número de Medicamentos por Grupo ATC (1º Nível)

<i>Grupo ATC</i>	<i>Nº Med</i>	<i>(%)</i>
<i>A: Aparelho digestivo e metabolismo</i>	<i>312</i>	<i>4,02</i>
<i>B: Sangue e órgãos hematopoéticos</i>	<i>561</i>	<i>7,24</i>
<i>C: Aparelho cardiovascular</i>	<i>511</i>	<i>6,60</i>
<i>D: Medicamentos dermatológicos</i>	<i>57</i>	<i>0,73</i>
<i>G: Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais</i>	<i>209</i>	<i>2,71</i>
<i>H: Preparados hormonais sistêmicos, excl hormonas sexuais</i>	<i>127</i>	<i>1,64</i>
<i>J: Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico</i>	<i>2018</i>	<i>26,05</i>
<i>: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores</i>	<i>1978</i>	<i>25,53</i>
<i>M: Sistema músculo-esquelético</i>	<i>549</i>	<i>7,09</i>
<i>N: Sistema nervoso</i>	<i>1056</i>	<i>13,63</i>
<i>P: Produtos antiparasitários inseticidas e repelentes</i>	<i>26</i>	<i>0,33</i>
<i>R: Aparelho respiratório</i>	<i>159</i>	<i>2,05</i>
<i>S: Órgãos sensitivos</i>	<i>53</i>	<i>0,68</i>
<i>V: Vários</i>	<i>129</i>	<i>1,66</i>
TOTA	7745	100

A Tabela 19 apresenta a distribuição dos medicamentos suspeitos por Subgrupo farmacoterapêutico ATC (2º Nível) verificando-se que os mais frequentes foram os agentes antineoplásicos (12,45%), as vacinas (9,90%), os antibacterianos para uso sistêmico (8,42%) e os agentes imunossupressores (7,89%), que no seu conjunto representaram mais de 1/3 do total dos medicamentos potencialmente associados a casos suspeitos de RAMs.

A Figura 5, apresentada na página 41, mostra a frequência dos 10 Medicamentos (ATC 5º Nível) mais frequentemente associados a casos suspeitos de RAMs e que no total representaram cerca de 20% do total dos medicamentos envolvidos em 23% dos casos suspeitos de RAMs.

Tabela 19 – Distribuição do número de Medicamentos por Subgrupo ATC (2º Nível)

<i>Grupo e Subgrupo ATC</i>	<i>Nº Med</i>	<i>(%)</i>
<i>A: Aparelho digestivo e metabolismo</i>	312	4,02
<i>A01 Preparados estomatológicos</i>	2	0,03
<i>A02 Antiácidos, medicamentos para tratamento da úlcera péptica e da flatulência</i>	99	1,28
<i>A03 Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos</i>	31	0,40
<i>A04 Antieméticos e antinauseantes</i>	7	0,09
<i>A06 laxativos</i>	7	0,09
<i>A07 Antidiarréicos, ag antiinflamatórios e antiinfeciosos intestinais</i>	2	0,03
<i>A08 Preparados antiobesidade, excluindo produtos dietéticos</i>	15	0,19
<i>A09 Digestivos, incluindo enzimas</i>	2	0,03
<i>A10 Medicamentos usados na diabetes</i>	119	1,54
<i>A11 Vitaminas</i>	6	0,08
<i>A12 Suplementos minerais</i>	12	0,15
<i>A14 Anabolizantes para uso sistêmico</i>	1	0,01
<i>A16 Outros produtos para as vias digestivas e metabolismo</i>	9	0,12
<i>B: Sangue e órgãos hematopoéticos</i>	561	7,24
<i>B01 Medicamentos antitrombóticos</i>	150	1,94
<i>B02 Anti-hemorrágicos</i>	19	0,25
<i>B03 Preparados antianêmicos</i>	78	1,00
<i>B05 Substitutos do sangue e soluções de perfusão</i>	314	4,05
<i>C: Aparelho cardiovascular</i>	511	6,60
<i>C01 Terapêutica cardíaca</i>	48	0,62
<i>C02 Anti-hipertensores</i>	19	0,25
<i>C03 Diuréticos</i>	34	0,44
<i>C04 Vasodilatadores periféricos</i>	12	0,15
<i>C05 Vasoprotectores</i>	18	0,23
<i>C07 Betabloqueadores</i>	33	0,43
<i>C08 Bloqueadores dos canais de cálcio</i>	31	0,40
<i>C09 Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina</i>	142	1,83
<i>C10 Hipolipemiantes</i>	174	2,25

Grupo e Subgrupo ATC	Nº Med	(%)
D: Medicamentos dermatológicos	57	0,73
D01 Antifúngicos para uso dermatológico	19	0,25
D02 Emolientes e protetores	1	0,01
D03 Preparados para tratamento de feridas e úlceras	1	0,01
D04 Antipruriginosos, incluindo anti-histamínicos, anestésicos	7	0,09
D06 Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico	8	0,10
D07 Corticosteroides, preparados dermatológicos	8	0,10
D10 Preparados antiacneicos	11	0,14
D11 Outros preparados dermatológicos	2	0,03
G: Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais	209	2,71
G01 Anti-infecciosos e antissépticos ginecológicos	4	0,05
G02 Outros preparados ginecológicos	27	0,35
G03 Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital	142	1,83
G04 Medicamentos urológicos	36	0,46
H: Preparados hormonais sistêmicos, excluindo hormonas sexuais	127	1,64
H01 Hormonas hipofisárias, hipotalâmicas e análogos	10	0,13
H02 Corticosteroides para uso sistémico	97	1,25
H03 Terapêutica tiroidea	8	0,10
H05 Homeostasia do cálcio	12	0,15
J: Anti-infecciosos gerais para uso sistémico	2018	26,05
J01 Antibacterianos para uso sistémico	652	8,42
J02 Antimicóticos para uso sistémico	65	0,84
J04 Antimicobacterianos	19	0,25
J05 Antivirais para uso sistémico	431	5,56
J06 Imunossoros e imunoglobulinas	84	1,08
J07 Vacinas	767	9,90
: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	1978	25,53
01 Agentes antineoplásicos	964	12,45
02 Terapêutica endócrina	212	2,74
03 Imunoestimulantes	191	2,47
04 Agentes imunossupressores	611	7,89

Grupo e Subgrupo ATC	Nº Med	(%)
M: Sistema músculo-esquelético	549	7,09
M01 Anti-inflamatórios e antirreumáticos	323	4,17
M02 Produtos tópicos para dores articulares e musculares	9	0,12
M03 Relaxantes musculares	32	0,41
M04 Preparados antigotosos	57	0,74
M05 Medicamentos para tratamento de doenças ósseas	126	1,63
M09 Outros medicamentos para perturbações do sist. músculo-esquelético	2	0,03
N: Sistema nervoso	1056	13,63
N01 Anestésicos	74	0,96
N02 Analgésicos	224	2,89
N03 Antiepiléticos	218	2,81
N04 Antiparkinsonianos	19	0,25
N05 Psicolépticos	227	2,93
N06 Psicoanalépticos	222	2,87
N07 Outros medicamentos do sistema nervoso	72	0,93
P: Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	26	0,33
P01 Antiprotozoários	18	0,23
P02 Anti-helmínticos	5	0,06
P03 Ectoparasiticidas, incluindo escabicidas, inseticidas e repelentes	3	0,04
R: Aparelho respiratório	159	2,05
R01 Preparados para uso nasal	22	0,28
R02 Preparados para uso faríngeo	5	0,06
R03 Antiasmáticos	74	0,96
R05 Preparados contra a tosse e resfriados	22	0,28
R06 Anti-histamínicos para uso sistémico	36	0,46
S: Órgãos sensitivos	53	0,68
S01 Produtos oftalmológicos	53	0,68
V: Vários	129	1,66
V03 Restantes produtos terapêuticos	29	0,37
V07 Restantes produtos não terapêuticos	1	0,01
V08 Meios de contraste	94	1,23
V09 Radiofármacos de diagnóstico	5	0,06
TOTA	7745	100

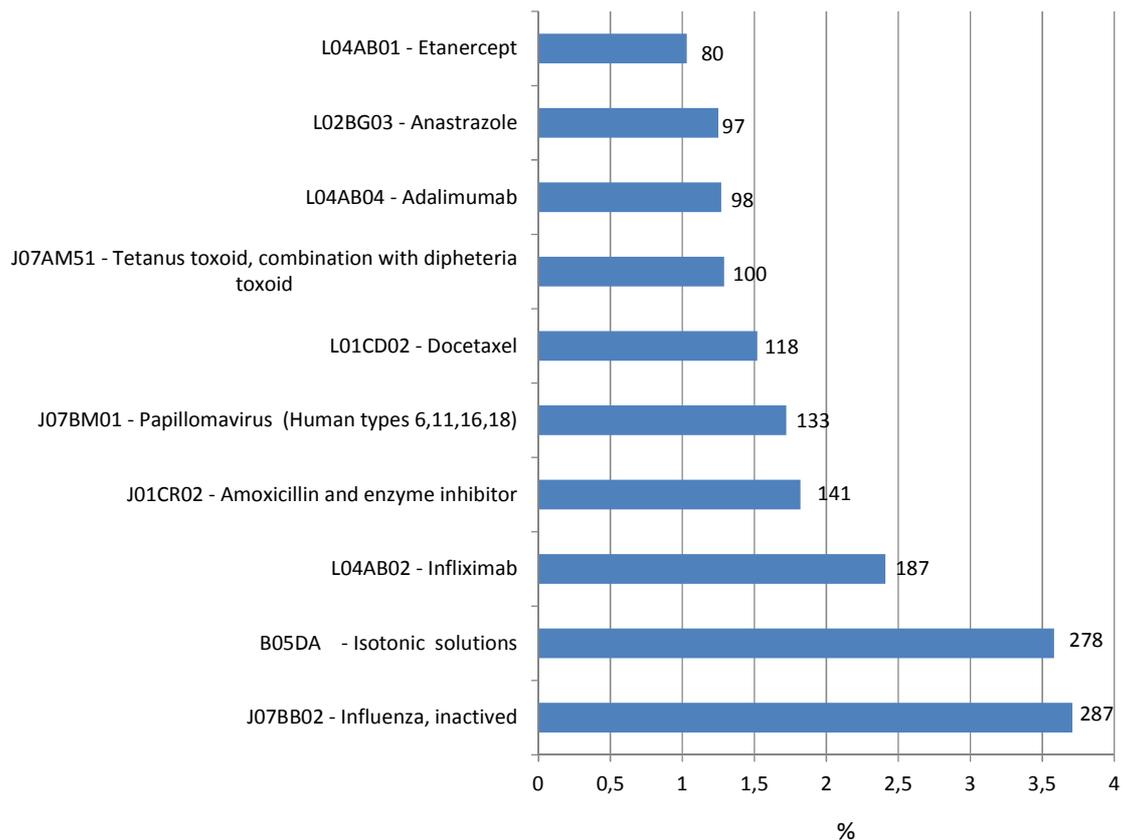


Figura 5 – Proporção relativa dos 10 Medicamentos mais frequentes nos 6.622 casos de RAM notificados (2009-2011)

Importa salientar que nos 10 medicamentos mais frequentemente associados a suspeitas de RAMs se encontravam 3 vacinas (gripe, papiloma vírus e tétano + difteria), 3 agentes imunossupressores (infiximab, adalimumab e etanercept), 1 agente antineoplásico (docetaxel), 1 agente de terapêutica endócrina (anastrozole) e 1 antibiótico (amoxicilina com inibidor enzimático).

Via de administração

A via de administração dos medicamentos potencialmente associados à ocorrência de RAMs era conhecida em apenas 5.327 dos 6.622 casos (80,4%). Um dos casos recorreu a medicamentos que implicaram 3 vias de administração, 88 utilizaram 2 vias de administração e os restantes 5.238 recorreram a uma única via de administração.

A Tabela 20 apresenta a distribuição das diferentes vias de administração utilizadas pelos 5.327 casos suspeitos de RAM, verificando-se que as mais

frequentes foram a oral (48,6%), a intravenosa (21,4%), a intramuscular (13,0%) e subcutânea (7,7%), que no seu conjunto representaram mais de 90% do total das vias de administração conhecidas.

Tabela 20 – Frequência de utilização pelos casos suspeitos de RAMs das diferentes Vias de Administração de Medicamentos

<i>Vias de Administração</i>	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>
<i>Oral</i>	<i>2636</i>	<i>48,61</i>
<i>Intravenosa</i>	<i>1160</i>	<i>21,39</i>
<i>Intramuscular</i>	<i>704</i>	<i>12,98</i>
<i>Subcutânea</i>	<i>416</i>	<i>7,67</i>
<i>Intraperitoneal</i>	<i>165</i>	<i>3,04</i>
<i>Oftálmica</i>	<i>53</i>	<i>0,98</i>
<i>Tópica</i>	<i>50</i>	<i>0,92</i>
<i>Inalatória</i>	<i>36</i>	<i>0,66</i>
<i>Transdérmica</i>	<i>33</i>	<i>0,61</i>
<i>Transplacentária</i>	<i>22</i>	<i>0,41</i>
<i>Intratecal</i>	<i>16</i>	<i>0,30</i>
<i>Vaginal</i>	<i>15</i>	<i>0,28</i>
<i>Nasal</i>	<i>14</i>	<i>0,26</i>
<i>Intrauterina</i>	<i>12</i>	<i>0,22</i>
<i>Sublingual</i>	<i>10</i>	<i>0,18</i>
<i>Epidural</i>	<i>10</i>	<i>0,18</i>
<i>Retal</i>	<i>7</i>	<i>0,13</i>
<i>Sublingual</i>	<i>7</i>	<i>0,13</i>
<i>Intra-arterial</i>	<i>5</i>	<i>0,09</i>
<i>Outra</i>	<i>52</i>	<i>0,96</i>
<i>TOTA de Vias de Administração Conhecidas</i>	<i>7745</i>	<i>100</i>

4.5. – Caracterização dos Casos de RAMs em função da sua gravidade e do seu conhecimento prévio

4.5.1 Gravidade

Das 6.622 notificações de suspeita de RAM analisadas no SVIG, a classificação do caso quanto à sua gravidade era conhecida em 6.612 casos (99,8%). Destes, 4912 foram classificados como graves (74,3%) e os restantes 1700 (25,7%) como não graves.

Dos 4912 casos classificados como graves era conhecido o critério que determinara a classificação em 4906 (99,9%).

A tabela 21 apresenta a distribuição dos casos graves por critério de classificação, salientando-se o facto de mais de metade (56,0%) dos casos terem sido classificados como graves com base em critérios não especificados. A hospitalização foi o critério especificado mais comum, sendo referido em 20% dos casos.

Tabela 21 – Distribuição dos casos classificados como graves por critério de classificação

<i>Total de Notificações</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>
<i>Morte</i>	333	(6,8%)
<i>Risco de Vida</i>	404	(8,2%)
<i>Hospitalização</i>	996	(20,3%)
<i>Incapacitante</i>	416	(8,5%)
<i>Anomalia Congénita</i>	9	(0,2%)
<i>Outra</i>	2.748	(56,0%)
TOTA	4.906	(100,0%)

Como era expectável a proporção de casos graves e não graves diferiu significativamente ($p < 0,001$) em função das notificações serem provenientes das Unidades de Farmacovigilância ou da Indústria Farmacêutica, pois como foi anteriormente referido esta está legalmente obrigada a enviar apenas os casos graves.

A tabela 22 mostra a distribuição dos casos em função da sua gravidade e da origem da notificação, evidenciando o anteriormente referido, pois das notificações enviadas pela indústria farmacêutica cerca de 90% são de casos graves, enquanto nas provenientes das Unidades de Farmacovigilância são apenas cerca de 60%.

Tabela 22 – Distribuição dos Casos de RAM notificados por Gravidade em função da origem de notificação (Unidade de Farmacovigilância vs Indústria Farmacêutica).

Origem da Notificação	Não Grave	Grave	Total
<i>Unidade de Farmacovigilância</i>	1.376 (39,2%)	2.134 (60,8%)	3.510
<i>Indústria Farmacêutica</i>	324 (10,4%)	2.778 (89,6%)	3.102
TOTA	1.700 (25,7%)	4.912 (74,3%)	6.612

$$\chi^2 = 712,97 \quad p < 0,0001$$

Constata-se, por exemplo uma menor proporção de casos graves entre as notificações da Unidade de Farmacovigilância dos Açores e principalmente da Unidade de Farmacovigilância do Sul (Tabela 23). Como anteriormente foi referido, será pertinente analisar as diferenças regionais significativas que se observam no sistema de notificação.

Tabela 23 – Distribuição por Gravidade e por Unidade de Farmacovigilância dos Casos de RAM notificados.

Unid. Farmacovigilância	Não Grave	Grave	Total
<i>Norte</i>	385 (35,1%)	713 (64,9%)	1.098
<i>Centro</i>	201 (36,2%)	355 (63,8%)	556
<i>isboa e Vale do Tejo</i>	442 (38,6%)	704 (61,4%)	1.146
<i>Sul</i>	290 (52,0%)	268 (48,0%)	558
<i>Madeira</i>	31 (31,6%)	67 (68,4%)	98
<i>Açores</i>	27 (50,0%)	27 (50,0%)	54
TOTA	1.376 (39,2%)	2.134 (60,8%)	3.510

$$\chi^2 = 53,43 \quad p < 0,0001$$

A tabela 24 mostra a distribuição dos casos enviados pelas Unidades de Farmacovigilância por gravidade e por tipo de notificador, verificando-se que a proporção de notificações graves diferiu de forma estatisticamente significativa em função do tipo de notificador ($p < 0,001$). Os médicos foram os profissionais de saúde que mais frequentemente notificaram RAMs classificadas como graves.

Tabela 24 – Distribuição das notificações de RAM das Unidades de Farmacovigilância por gravidade e tipo de notificador

<i>Notificador</i>	<i>Não Grave</i>	<i>Grave</i>	<i>Total</i>
<i>Médico</i>	364 (26,7%)	999 (72,3%)	1.363
<i>Farmacêutico</i>	730 (47,5%)	808 (52,5%)	1.538
<i>Enfermeiro</i>	271 (47,5%)	300 (52,5%)	571
<i>Mais do que 1 Profissional de Saúde</i>	7 (22,6%)	24(77,4%)	31
<i>Outro</i>	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7
TOTA	1.376 (39,2%)	2.134 (60,8%)	3.510

$$\chi^2 = 154,23 \quad p < 0,0001$$

A figura 6 apresenta a proporção de suspeitas de RAMs graves notificadas pelos diversos profissionais de saúde em cada Unidade de Farmacovigilância verificando-se que os médicos foram notificadores mais frequentes de RAMs graves nas Unidades do Norte e do Centro, os farmacêuticos na de Lisboa e Vale do Tejo e na do Sul e os enfermeiros nas das Regiões Autónomas.

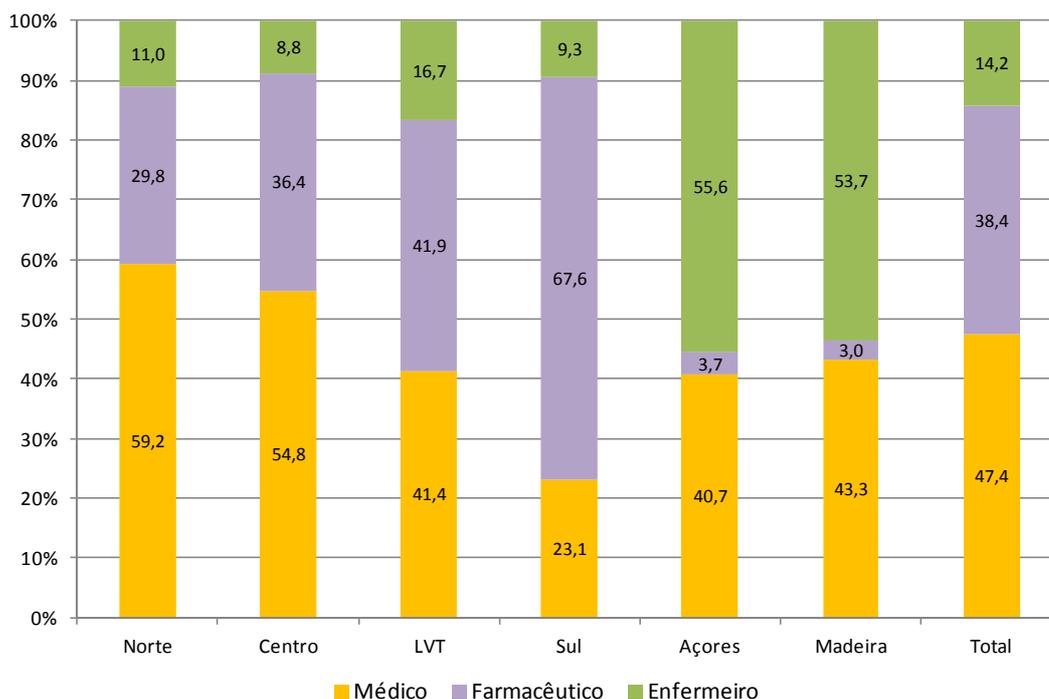


Figura 6 – Proporção relativa de notificações de RAMs Graves por profissional de saúde em cada Unidade de Farmacovigilância.

As Tabelas 25 e 26 apresentam a distribuição das RAMs notificadas em função da sua gravidade, do género e idade dos casos (pessoas afetadas), verificando-se que foi entre as crianças de idade inferior a um ano e entre os casos do género masculino que a frequência de RAMs classificadas como graves foi mais elevada. Importa ainda salientar que a distribuição das RAMs por gravidade e género foi significativamente diferente ($p < 0,001$).

Tabela 25 – Distribuição dos Casos de RAM notificados por Gravidade e Género dos Casos.

Género	Não Grave	Grave	Total
<i>Feminino</i>	947 (42,1%)	1.300 (57,9%)	2.247
<i>Masculino</i>	425 (35,2%)	784 (68,4%)	1.209
TOTA	1.372 (39,7%)	2.084 (60,3%)	3.456

$$\chi^2 = 16,57 \quad p < 0,001$$

Tabela 26 – Distribuição dos Casos de RAM por Gravidade e Grupo Etário dos Casos.

Grupo Etário	Não Grave	Grave	Total
<i>< 1 ano</i>	<i>20 (30,8%)</i>	<i>45 (69,2%)</i>	<i>65</i>
<i>1 a 4 anos</i>	<i>49 (48,5%)</i>	<i>52 (51,5%)</i>	<i>101</i>
<i>5 a 14 anos</i>	<i>80 (46,5%)</i>	<i>92 (53,5%)</i>	<i>172</i>
<i>15 a 44 anos</i>	<i>369 (40,9%)</i>	<i>533 (59,1%)</i>	<i>902</i>
<i>45 a 64 anos</i>	<i>398 (41,5%)</i>	<i>561 (58,5%)</i>	<i>959</i>
<i>>= 65 anos</i>	<i>349 (40,5%)</i>	<i>513 (59,5%)</i>	<i>862</i>
TOTA	<i>1.265 (41,3%)</i>	<i>1.796 (58,7%)</i>	<i>3061</i>

$$\chi^2 = 7,37 \quad p = 0,1941$$

4.5.2. Conhecimento prévio da RAM (Descrita no RCM)

Das 6.622 notificações de RAMs analisadas no SVIG, apenas em 2.879 casos (43,5%) havia informação quanto ao seu conhecimento prévio, isto é, ao facto de estarem ou não descritas no Resumo de Características do Medicamento (RCM) potencialmente associado à sua ocorrência.

Somente 7 das 3.102 (0,2%) notificações provenientes da Indústria Farmacêutica informavam se as RAMs estavam ou não descritas nos RCMs, enquanto em 81,2% (2.872 / 3.510) das notificações enviadas pelas Unidades de Farmacovigilância 2.872 (81,8%) continham aquela informação. Assim, serão apenas analisadas, quanto a este item, as RAMs enviadas pelas Unidades Regionais de Farmacovigilância.

O número de RAMs não descritas por notificação variou entre 1 e 22, com um valor médio de 1,96 (DP=1,53), a moda e a mediana de 1. As notificações em que pelo menos uma RAM não se encontrava descrita no RCM do medicamento suspeito foram classificadas como casos de RAMs não descritas.

A tabela 27 apresenta a distribuição dos casos com RAMs descritas e não descritas enviadas por cada Unidade de Farmacovigilância verificando-se a existência de uma diferença estatisticamente significativa nas proporções das respetivas notificações ($p < 0,001$).

Tabela 27 – Distribuição por Unidade de Farmacovigilância e por RAM Não Descritas e Descritas dos Casos de RAM notificados.

Unid. Farmacovigilância	Descrita	Não Descrita	Total
<i>Norte</i>	666 (64,7%)	364 (35,3%)	1.030
<i>Centro</i>	144 (77,4%)	42 (22,6%)	186
<i>isboa e Vale do Tejo</i>	721 (69,5%)	316 (30,5%)	1.037
<i>Sul</i>	311 (60,6%)	202 (39,4%)	513
<i>Madeira</i>	52 (78,8%)	14 (21,2%)	66
<i>Açores</i>	34 (85,0%)	6 (15,0%)	40
TOTA	1.928 (67,1%)	944 (32,9%)	2.872

$$\chi^2 = 34,17 \quad p < 0,0001$$

A análise da tabela permite constatar uma maior proporção de RAMs já descritas entre as notificadas por todas as Unidades de Farmacovigilância. No entanto, importa salientar que mais de 1/3 das RAMs provenientes das Unidades do Norte (35,3%) e do Sul (39,4%) não estavam descritas nos RCMs respetivos. Por outro lado foram as Unidades das Regiões Autónomas que apresentaram uma menor frequência de notificação de RAMs não descritas.

A tabela 28 mostra a distribuição dos casos de RAMs descritas e não descritas em função do seu notificador, verificando-se que a maior proporção de notificações não descritas foi reportada pelos farmacêuticos.

Tabela 28 – Distribuição das notificações de RAM Não Descritas e Descritas por tipo de notificador

Notificador	Descrita	Não Descrita	Total
<i>Médico</i>	793 (71,1%)	322 (28,9%)	1.115
<i>Farmacêutico</i>	766 (60,9%)	491 (39,1%)	1.257
<i>Enfermeiro</i>	346 (73,2%)	127 (26,8%)	473
<i>Mais do que 1 Profissional de Saúde</i>	20 (83,3%)	4 (16,7%)	24
<i>Outro</i>	3 (100%)	0 (0,0%)	3
TOTA	1.928 (67,1%)	944 (32,9%)	2.872

A figura 7 apresenta a proporção de suspeitas de RAMs não descritas notificadas pelos diversos profissionais de saúde em cada Unidade de Farmacovigilância.

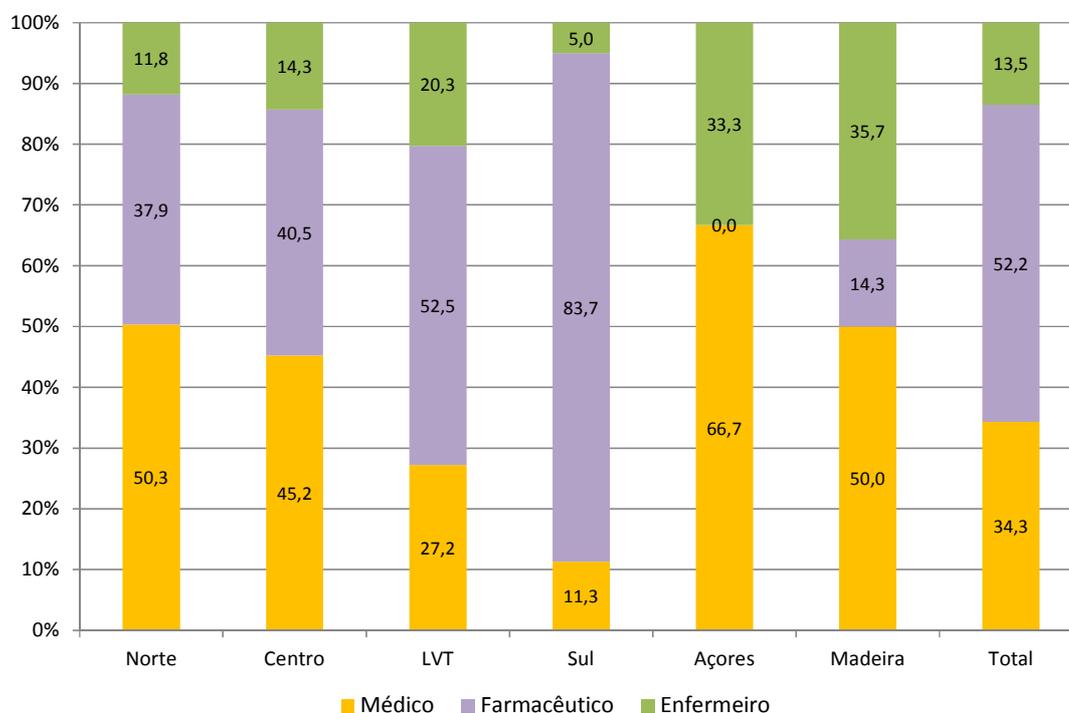


Figura 7 – Proporção relativa de notificações de RAMs Não Descritas por profissional de saúde em cada Unidade de Farmacovigilância

A sua análise permite constatar que os médicos foram notificadores mais frequentes de RAMs não descritas nas Unidades do Norte, do Centro e das Regiões Autónomas, enquanto na Unidades de Lisboa e Vale do Tejo e na do Sul houve um claro predomínio dos farmacêuticos.

No total dos 3.514 casos de suspeita de RAM provenientes das Unidades de Farmacovigilância foram notificados 582 (16,6%) casos simultaneamente de RAM grave e de RAM não descrita. A Tabela 29 apresenta a origem destes casos verificando-se que a proporção mais elevada foi enviada pela Unidade do Norte (22,5%) e do Sul (18,1%).

Tabela 29 – Distribuição por Unidade de Farmacovigilância dos casos de RAMs simultaneamente Graves e Não Descritas.

<i>Unid. Farmacovigilância</i>	<i>Nº de Casos de RAMs Graves e Não Descritas</i>	<i>Nº Total de Casos de RAMs</i>	<i>% de Casos de RAMs Graves e Não Descritas</i>
<i>Norte</i>	<i>247</i>	<i>1.098</i>	<i>22,5%</i>
<i>Centro</i>	<i>23</i>	<i>558</i>	<i>4,1%</i>
<i>isboa e Vale do Tejo</i>	<i>189</i>	<i>1.148</i>	<i>16,5%</i>
<i>Sul</i>	<i>101</i>	<i>558</i>	<i>18,1%</i>
<i>Madeira</i>	<i>13</i>	<i>98</i>	<i>13,3%</i>
<i>Açores</i>	<i>3</i>	<i>54</i>	<i>5,6%</i>
TOTA	<i>582</i>	<i>3.514</i>	<i>16,6%</i>

A deteção e notificação ao Sistema de Farmacovigilância de RAMs graves e de RAMs não descritas é particularmente importante tendo em consideração a sua mais-valia para a promoção da segurança do medicamento. É nesse contexto que os Sistemas de Farmacovigilância promovem ativamente a sua notificação. No entanto, importa igualmente estimular a notificação de reações não graves e já descritas, pois tal é indispensável para a monitorização do seu impacto na Saúde Pública.

4.6. – Imputação da Causalidade nos Casos Suspeitos de RAMs

Das 6.622 notificações de RAMs analisadas no SVIG, apenas em 3.108 (46,9%) dos casos há registo da imputação de causalidade pela Autoridade Reguladora. Das 3.108 notificações enviadas pela Indústria Farmacêutica apenas duas apresentam imputação de causalidade, o que justifica o facto desta informação não existir em mais de metade das notificações. Esta informação não é de transmissão obrigatória às autoridades.

A tabela 30 mostra a distribuição dos casos de RAMs em função do ano de notificação e da existência de imputação de causalidade, verificando-se uma

diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na proporção de notificações com imputação de causalidade ao longo do período em análise. No entanto, não se registou um aumento da proporção de casos com imputação de causalidade.

Tabela 30 – Distribuição dos Casos de RAM notificados por ano e por imputação de causalidade.

Ano	Sem Imputação	Com Imputação	TOTA
2009	1.078 (55,2%)	875 (44,8%)	1.953
2010	1.080 (51,2%)	1.030 (48,8%)	2.110
2011	1.356 (53,0%)	1.203 (47,0%)	2.559
TOTA	3.514 (53,1%)	3.108 (46,9%)	6.622

$$\chi^2 = 6,42 \quad p = 0,04$$

Na Tabela 31 é apresentada a distribuição das notificações com e sem imputação de causalidade em função da área geográfica das Unidades de Farmacovigilância, excluindo as notificações enviadas pela indústria, pois como foi anteriormente referido apenas duas delas tinha imputação de causalidade.

Constata-se que as Unidades de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo (92,9%) e principalmente a do Norte (98,8%) foram as que apresentaram uma maior proporção de notificações com imputação de causalidade, enquanto na região Centro quase 1/3 das notificações não tinham imputação de causalidade introduzida. As proporções de casos suspeitos de RAM com imputação de causalidade diferiram em função da sua origem de forma estatisticamente muito significativa ($p < 0,0001$).

Este facto permite identificar situações em que a imputação não foi introduzida na base de dados – SVIG, embora tenha sido realizada a avaliação da imputação.

Tabela 31 – Distribuição dos Casos de RAM notificados por imputação de causalidade em função da origem de notificação (Área Geográfica da Unidade de Farmacovigilância)

UF	Sem Imputação	Com Imputação	TOTA
Norte	22 (2,0%)	1.075 (98,0%)	1.097
Centro	175 (31,4%)	383 (68,6%)	558
isboa e Vale do Tejo	81 (7,1%)	1.067 (92,9%)	1.148
Sul	97 (17,4%)	461 (82,6%)	558
Madeira	24 (24,5%)	74 (75,5%)	98
Açores	8 (14,8%)	46 (85,2%)	54
TOTA	407 (53,1%)	3.106 (46,9%)	3.513

$$\chi^2 = 369,13 \quad p < 0,0001$$

A Tabela 32 apresenta a distribuição dos 3.106 casos suspeitos de RAM que tinham informação relativa à imputação de causalidade em função da respetiva classificação, de acordo com o critério da Organização Mundial de Saúde, verificando-se que a maioria dos casos foi classificada como provável (62,2%) ou possível (21,5%).

Tabela 32 – Distribuição dos Casos de RAM notificados por classe na imputação de causalidade (Classificação da OMS)

<i>Total de Notificações</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>
<i>Definitiva</i>	<i>348</i>	<i>(11,2%)</i>
<i>Provável</i>	<i>1.933</i>	<i>(62,2%)</i>
<i>Possível</i>	<i>668</i>	<i>(21,5%)</i>
<i>Condicional</i>	<i>59</i>	<i>(1,9%)</i>
<i>Improvável</i>	<i>49</i>	<i>(1,6%)</i>
<i>Não Classificável</i>	<i>41</i>	<i>(1,3%)</i>
<i>Desconhecida</i>	<i>8</i>	<i>(0,3%)</i>
TOTA	3.106	(100,0%)

A tabela 33 mostra a distribuição da classificação dos casos em análise por ano da notificação verificando-se que foi no último ano que ocorreu uma maior frequência de casos classificados como definitivos.

Tabela 33 – Distribuição dos Casos de RAM por classe na imputação de causalidade e por ano de notificação

Notificações	2009	2010	2011	Total
<i>Definitiva</i>	53 (6,1%)	132 (12,8%)	163 (13,6%)	348
<i>Provável</i>	604 (69,2%)	622 (60,3%)	707 (58,9%)	1.933
<i>Possível</i>	188 (21,5%)	228 (22,1%)	252 (21,0%)	668
<i>Condicional</i>	8 (0,9%)	17 (1,6%)	34 (2,8%)	59
<i>Improvável</i>	12 (1,4%)	18 (1,7%)	19 (1,6%)	49
<i>Não Classificável</i>	5 (0,6%)	12 (1,2%)	24 (2,0%)	41
<i>Desconhecida</i>	3 (0,3%)	3 (0,3%)	2 (0,2%)	8
TOTA	873	1.032	1.201	3.106

A figura 8 apresenta a distribuição dos casos de suspeitas de RAMs por classes na imputação de causalidade em função da Unidade de Farmacovigilância que os enviou , verificando-se que na Unidade do Centro a maior percentagem de casos de RAMs classificados como definitivos, enquanto na Unidade do Sul a maior proporção de notificações de RAMs improváveis.

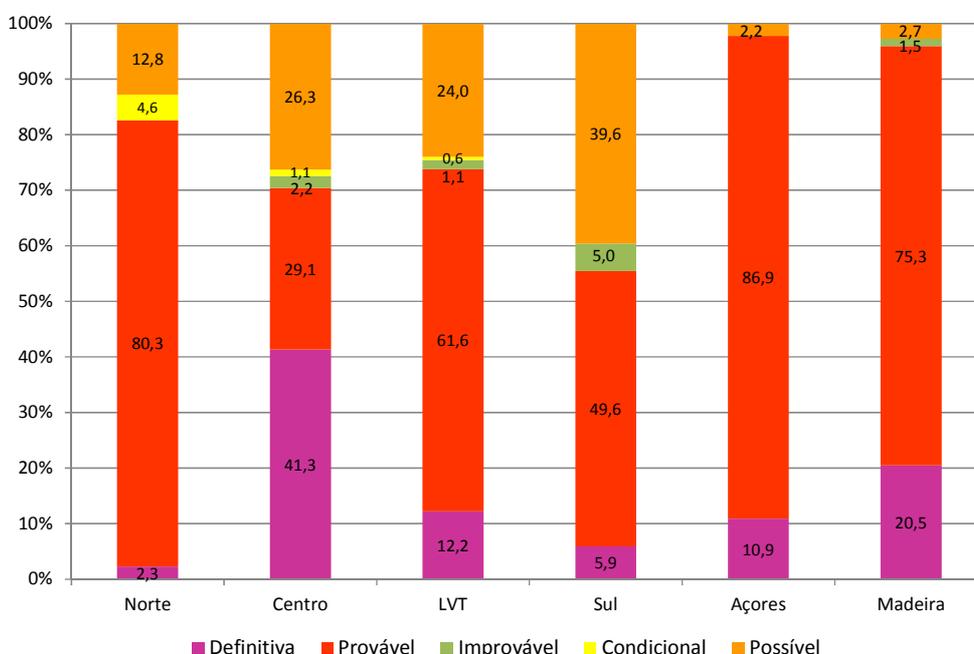


Figura 8 – Distribuição das notificações de RAMs por classe de imputação de causalidade e por Unidade de Farmacovigilância

4.7. – Caracterização dos Casos RAMs classificados como Definitivos, Prováveis ou Possíveis.

Os 2949 casos de RAMs classificados com definitivos, prováveis ou possíveis, que correspondem a 94,9% do total das notificações provenientes das Unidades de Farmacovigilância, foram seguidamente caracterizados relativamente a parâmetros demográficos, clínicos e farmacoterapêuticos.

4.7.1 – Caracterização Demográfica

A idade estava reportada em apenas 2.573 casos, o que corresponde a 87,2% do total. A média etária da amostra foi de 48,39 anos, com um desvio padrão de 22,73 anos. A mediana foi de 51 anos e a moda de 62 anos. Os valores mínimos e máximos foram, respetivamente de 1 dia e 99 anos. Importa salientar que 720 casos (28,0%) ocorreram em idosos, e 276 (10,8%) em crianças com menos de 15 anos, 46 deles com idade inferior a 1 ano. Assim, cerca de 39% dos casos de RAM ocorreram em grupos particularmente vulneráveis, crianças e idosos.

Como se pode verificar os parâmetros estatísticos referentes à idade dos casos de RAMs classificados de definitivos, prováveis ou possíveis é praticamente idêntica aos apresentados pela totalidade dos casos notificados ao SVIG anteriormente referidos.

A Tabela 34 apresenta a distribuição por grupo etário e por classe na imputação de causalidade.

Tabela - 34 Distribuição dos Casos de RAM por Grupo Etário e Classe na Imputação de Causalidade

Grupo Etário	Definitiva	Provável	Possível	TOTA
< 1 anos	6 (13,0%)	25 (54,4%)	15 (32,6%)	46
1 a 4 anos	5 (5,6%)	70 (78,7%)	14 (15,7%)	89
5 a 14 anos	9 (6,4%)	107 (75,9%)	25 (17,7%)	141
15 a 44 anos	102 (13,4%)	505 (66,4%)	153 (20,1%)	760
45 a 64 anos	100 (12,2%)	529 (64,7%)	188 (23,1%)	817
>= 65 anos	80 (11,1%)	448 (66,2%)	192 (26,7%)	720
TOTA	302 (11,7%)	1.684 (65,4%)	587 (22,8%)	2.573

$$\chi^2 = 26,09 \quad p = 0,001$$

A análise da Tabela permite verificar uma diferença estatisticamente significativa entre a classificação dos casos de RAM e a idade, notando-se uma maior proporção de casos classificados como possível entre as crianças, em particular com menos de 1 ano, enquanto os casos classificados como definitivos são mais frequentes nos adultos jovens.

O género estava indicado em 2.901 notificações, 98,4% dos casos. Daqueles, 1.895 (65,3%) pertenciam ao género feminino e 1.006 (34,7%) ao masculino. Verifica-se um acréscimo na proporção de casos do género feminino relativamente ao total de casos reportados ao SVIG que como anteriormente referimos era de 62,0%. Salienta-se que esta diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

A Tabela 35 apresenta a distribuição por género e por classe na imputação de causalidade verificando-se que a classificação dos casos foi independente do género.

Tabela 35 – Distribuição dos Casos de RAM por Género e Classe na Imputação de Causalidade

Género	Definitiva	Provável	Possível	TOTA
Feminino	223 (11,8%)	1.251 (66,0%)	421 (22,8%)	1.895
Masculino	119 (11,8%)	652 (64,8%)	235 (23,4%)	1.006
TOTA	342 (11,8%)	1.903 (65,6%)	653 (22,6%)	2.573

$$\chi^2 = 0,52 \quad p = 0,76$$

4.7.2 – Caracterização Clínica

Nos 2.949 casos de RAMs classificados como definitivos, prováveis ou possíveis o total de RAMs descritas foi de 5.728, com uma média de RAMs por caso de 1,94, com um desvio padrão de 1,2. A mediana e a moda foram de 2 RAMs por notificação e os valores mínimos e máximos respetivamente de 1 e 8 RAMs.

A Tabela 36 apresenta a distribuição do número de RAMs nos casos classificados como definitivos, prováveis ou possíveis no período em análise,

verificando-se que cerca de $\frac{3}{4}$ dos casos apresentaram apenas 1 ou 2 RAMs, mas importa realçar que 4% das notificações reportaram 5 ou mais RAMs.

Tabela 36 – Distribuição do número de RAMs por caso classificado como definitivo, provável ou possível no período em análise (2009 a 2011)

<i>Nº de RAMs</i>	<i>Nº de Casos</i>	<i>(%)</i>
<i>1 RAM</i>	<i>1.427</i>	<i>(48,4%)</i>
<i>2 RAMs</i>	<i>760</i>	<i>(25,8%)</i>
<i>3 RAMs</i>	<i>429</i>	<i>(14,5%)</i>
<i>4 RAMs</i>	<i>217</i>	<i>(7,4%)</i>
<i>> = 5 RAMs</i>	<i>116</i>	<i>(3,9%)</i>
TOTA	2.949	(100,0%)

Comparativamente ao número de RAMs apresentado pela totalidade dos casos notificados ao SVIG, anteriormente referido, constata-se que os classificados como definitivos, prováveis ou possíveis apresentam mais frequentemente um maior número de RAMs e que a diferença é estatisticamente significativa ($p = 0,01$).

A Tabela 37 apresenta a distribuição por número de RAMs e por classe na imputação de causalidade dos casos de RAMs em análise, constatando-se uma maior proporção de casos classificados como definitivos entre os que apresentavam uma única RAM, enquanto os casos classificados como prováveis são mais frequentes nos que tinham maior número de RAMs. Salienta-se que esta diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabela 37 – Distribuição dos Casos de RAM por Grupo Etário e Classe na Imputação de Causalidade

Nº de RAMs	Definitiva	Provável	Possível	TOTA
1 RAM	192 (13,5%)	892 (62,5%)	343 (24,0%)	1.427
2 RAMs	90 (11,8%)	483 (63,6%)	187 (24,6%)	760
3 RAMs	40 (9,3%)	307 (71,6%)	82 (19,1%)	429
>3 RAMs	26 (7,8%)	251 (75,3%)	56 (16,8%)	333
TOTA	348 (11,7%)	1.933 (65,4%)	668 (22,8%)	2.949

$$\chi^2 = 29,65 \quad p < 0,0001$$

O total das 5.728 RAMs registadas nos 2.949 casos em análise foi classificado, de acordo com o sistema MedDRA, em 5.878 SOCs (*System Organ Class*), o que corresponde a uma média de 1,99 SOCs por notificação.

A Tabela 38 apresentada na página seguinte mostra a distribuição dos diferentes 26 SOCs do Sistema MedDRA pelo número de casos de RAMs definitivos, prováveis ou possíveis, nas notificações que os referiam.

A sua análise permite constatar uma distribuição semelhante à descrita no total das notificações enviadas ao SVIG e que anteriormente foi referida. Na verdade, foi igualmente observado nos casos agora em análise um claro predomínio dos SOCs “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, “Doenças gastrointestinais” e “Doenças do sistema nervoso”, que no seu conjunto foram reportadas em mais de 60% dos casos.

A Figura 9 apresenta a frequência dos 10 SOCs mais frequentes nos casos classificados como definitivos, prováveis ou possíveis e que no seu conjunto estiveram presentes em 86,9% do total.

Tabela 38 – Distribuição do número de SOCs das RAMs reportadas nas notificações (2009 a 2011)

SOCs	Nº de Casos	(%)
<i>Infeções e Infestações</i>	95	1,61
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificados</i>	7	0,12
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	77	1,31
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	100	1,70
<i>Doenças endócrinas</i>	3	0,05
<i>Doenças do metabolismo e nutrição</i>	80	1,36
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	147	2,50
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	649	11,04
<i>Afeções oculares</i>	199	3,38
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	22	0,37
<i>Cardiopatias</i>	135	2,30
<i>Vasculopatias</i>	222	3,77
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	421	7,16
<i>Doenças gastrointestinais</i>	763	12,98
<i>Afeções hepatobiliares</i>	45	0,77
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	1.096	18,65
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	343	5,83
<i>Doenças renais e urinárias</i>	62	1,05
<i>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</i>	1	0,02
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	49	0,83
<i>Afeções congénitas, familiares e genéticas</i>	2	0,03
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	1.124	19,12
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	145	2,47
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>	62	1,05
<i>Procedimentos cirúrgicos e médicos</i>	24	0,41
<i>Circunstâncias sociais</i>	5	0,09
TOTA	5.878	100,0

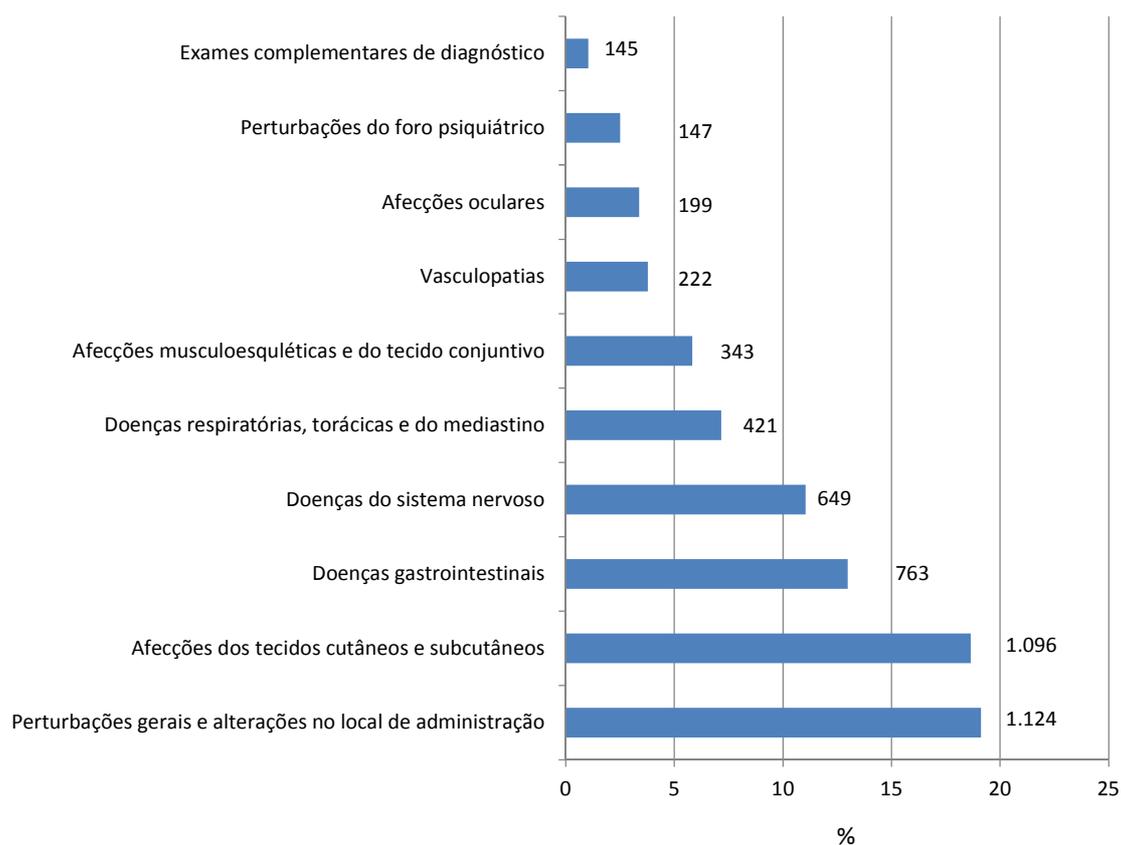


Figura 9 – Proporção relativa dos 10 SOC's mais frequentes nos 2.949 casos de RAM classificados como definitivos, prováveis ou possíveis (2009-2011)

Nos 2.949 casos de RAMs em análise, 1.840 foram classificados como graves (62,4%) e os restantes 1.109 (37,6%) como não graves. A tabela 39 apresenta a distribuição dos casos graves por critério de classificação.

Tabela 39 – Distribuição dos casos classificados como graves por critério de classificação

<i>Total de Notificações</i>	<i>Número</i>	<i>(%)</i>
<i>Morte</i>	<i>63</i>	<i>(3,4%)</i>
<i>Risco de Vida</i>	<i>204</i>	<i>(11,1%)</i>
<i>Hospitalização</i>	<i>284</i>	<i>(15,4%)</i>
<i>Incapacitante</i>	<i>240</i>	<i>(13,0%)</i>
<i>Anomalia Congénita</i>	<i>3</i>	<i>(0,2%)</i>
<i>Outra</i>	<i>1.046</i>	<i>(56,8%)</i>
TOTA	1.840	(100,0%)

A análise da tabela evidencia o facto de mais de metade (56,8%) dos casos terem sido classificados como graves com base em critérios não especificados. A hospitalização foi o critério especificado mais comum, sendo referido em 15,4% dos casos. Importa ainda referir que nos casos em análise, a ocorrência de morte como critério de gravidade esteve presente em apenas 3,4% dos casos, enquanto que na totalidade das notificações ao SVIG, incluindo as notificações sem imputação de causalidade a morte foi referida como critério de gravidade em 6,8% dos casos, ou seja mais do dobro.

A Tabela 40 apresenta a distribuição dos casos por nível de gravidade e por classe na imputação de causalidade dos casos de RAMs em análise, constatando-se que a proporção de casos de cada uma das classes resultantes da imputação de causalidade foi independente do nível de gravidade dos casos ($p = 0,91$).

Tabela 40 – Distribuição dos Casos de RAM por Nível de Gravidade e Classe na Imputação de Causalidade

Género	Definitiva	Provável	Possível	TOTA
Grave	220 (12,0%)	1.206 (65,5%)	414 (22,5%)	1.840
Não Grave	128 (11,5%)	727 (65,6%)	254 (22,9%)	1.109
TOTA	348 (11,7%)	1.933 (65,4%)	668 (22,8%)	2.949

$$\chi^2 = 0,17 \quad p = 0,91$$

4.7.3 – Caracterização Terapêutica

Nos 2.949 casos de RAMs classificados como definitivos, prováveis ou possíveis o total medicamentos potencialmente associados foi de 3.160, o que corresponde a uma média de 1,07 medicamentos por caso, com um desvio padrão de 0,34. A mediana e a moda foram de 1 medicamento por notificação e os valores mínimos e máximos respetivamente de 1 e 5 medicamentos.

A Tabela 41 apresenta a distribuição do número de medicamentos nos casos em análise, verificando-se que a quase totalidade dos casos (94,7%) apresentaram 1 único medicamento suspeito e que em apenas 1,3% das notificações as suspeitas recaíam em 3 ou mais medicamentos ou nas respetivas interações.

Tabela 41 – Distribuição do número de Medicamentos por caso de RAM definitivo, provável ou possível (2009 a 2011)

<i>Nº de RAMs</i>	<i>Número de Casos</i>	<i>(%)</i>
<i>1 Medicamento</i>	<i>2.793</i>	<i>(94,7%)</i>
<i>2 Medicamentos</i>	<i>117</i>	<i>(4,0%)</i>
<i>3 Medicamentos</i>	<i>27</i>	<i>(0,9%)</i>
<i>> 3 Medicamentos</i>	<i>12</i>	<i>(0,4%)</i>
TOTA	<i>2.949</i>	<i>(100,0%)</i>

Comparativamente ao número de medicamentos apresentado pela totalidade dos casos notificados ao SVIG, anteriormente referido, constata-se que os classificados como definitivos, prováveis ou possíveis apresentam mais frequentemente um menor número de RAMs e que a diferença é estatisticamente muito significativa ($p < 0,0001$).

A Tabela 42 apresenta a distribuição dos casos em análise por número de medicamentos associados e por classe na imputação de causalidade, constatando-se uma maior proporção de casos classificados como definitivos entre os que tinham maior número de medicamentos, enquanto os casos classificados como prováveis são mais frequentes nos que tinham associado um único medicamento.

Tabela 42 – Distribuição dos Casos por Número de Medicamentos associados e por Classe na Imputação de Causalidade

Nº de Medicamentos	Definitiva	Provável	Possível	TOTA
1 Medicamento	337 (12,1%)	1.868 (66,8%)	588 (21,1%)	2.793
2 Medicamentos	7 (6,0%)	52 (44,4%)	58 (49,6%)	117
3 Medicamentos	2 (7,4%)	13 (48,2%)	12 (44,4%)	27
> 3 Medicamentos	2 (16,7%)	0 (0,0%)	10 (83,3%)	12
TOTA	348 (11,8%)	1.933 (65,5%)	668 (22,7%)	2.949

$\chi^2 =$ Não Válido

Dos 3.160 medicamentos referidos, 738 (23,3%) eram medicamentos genéricos e 2.264 (71,7%) eram medicamentos de marca. Quanto aos restantes 158 (5,0%) não havia informação disponível que permitisse a sua classificação relativamente àquela característica.

A Tabela 43 apresenta a distribuição do número de medicamentos associados aos casos de RAM em análise em função daquela característica e do ano de notificação.

Tabela 43 – Distribuição dos Casos por Tipo de Medicamentos e por Ano

Nº de RAMs	Genéricos	De Marca	Não Classificáveis	TOTA
2009	327 (27,0%)	825 (68,2%)	58 (4,8%)	1.210
2010	230 (22,1%)	754 (72,4%)	57 (5,5%)	1.041
2011	181 (19,9%)	685 (75,4%)	43 (4,7%)	909
TOTA	738 (23,3%)	2.264 (71,7%)	158 (5,0%)	3.160

Foram classificados pelo sistema ATC 3.091 medicamentos, o que corresponde a 97,8% do total (3.091 / 3.160). A Tabela 44 apresenta a frequência dos medicamentos associados a suspeita de RAM por Grupo ATC (1º Nível) mostrando que os 3 grupos predominantes são o J (Anti-infecciosos gerais para uso sistémico), o (Agentes antineoplásicos e imunomoduladores) e o N (Sistema nervoso) que no conjunto representam cerca de 2/3 do total dos medicamentos associados a casos definitivos, prováveis e possíveis. Esta distribuição foi semelhante à observada quando considerada a totalidade das notificações reportadas ao SVIG. No entanto, devemos salientar que a frequência de medicamentos do Grupo J (Anti-infecciosos gerais para uso sistémico) foi muito superior no grupo dos casos de RAMs definitivos, provável ou possível (35,25%) comparativamente ao total de casos notificados (26,05%), enquanto inversamente a frequência de medicamentos do grupo (Agentes antineoplásicos e imunomoduladores) foi muito menor (18,76%) *versus* (25,53%).

Tabela 44 – Distribuição do número de Medicamentos associados a Casos Definitivos, Prováveis e Possíveis por Grupo ATC (1º Nível)

<i>Grupo ATC</i>	<i>Nº Med</i>	<i>(%)</i>
<i>A: Aparelho digestivo e metabolismo</i>	<i>151</i>	<i>4,80</i>
<i>B: Sangue e órgãos hematopoéticos</i>	<i>102</i>	<i>3,30</i>
<i>C: Aparelho cardiovascular</i>	<i>231</i>	<i>7,47</i>
<i>D: Medicamentos dermatológicos</i>	<i>32</i>	<i>1,04</i>
<i>G: Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais</i>	<i>44</i>	<i>1,42</i>
<i>H: Preparados hormonais sistémicos, excl hormonas sexuais</i>	<i>21</i>	<i>0,68</i>
<i>J: Anti-infecciosos gerais para uso sistémico</i>	<i>1090</i>	<i>35,26</i>
<i>: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores</i>	<i>580</i>	<i>18,76</i>
<i>M: Sistema musculo-esquelético</i>	<i>291</i>	<i>9,41</i>
<i>N: Sistema nervoso</i>	<i>374</i>	<i>12,10</i>
<i>P: Produtos antiparasitários inseticidas e repelentes</i>	<i>10</i>	<i>0,32</i>
<i>R: Aparelho respiratório</i>	<i>68</i>	<i>2,20</i>
<i>S: Órgãos sensitivos</i>	<i>30</i>	<i>0,97</i>
<i>V: Vários</i>	<i>67</i>	<i>2,17</i>
TOTA	3.091	100

A Tabela 45 apresenta a distribuição dos medicamentos suspeitos por Subgrupo farmacoterapêutico ATC (2º Nível) verificando-se que os mais frequentes foram as Vacinas (17,11%), os Antibacterianos para uso sistémico (13,10%) e os **Agentes antineoplásicos** (8,25%), que no seu conjunto representaram mais de 1/3 do total dos medicamentos potencialmente associados a casos definitivos, prováveis e possíveis de RAMs (38,46%).

Tabela 45 – Distribuição do número de Medicamentos por Subgrupo ATC (2º Nível)

Grupo e Subgrupo ATC	Nº Med	(%)
A: Aparelho digestivo e metabolismo	151	4,80
A02 Antiácidos, medicamentos para tratamento da úlcera péptica e da flatulência	50	1,62
A03 Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos	22	0,71
A04 Antieméticos e antinauseantes	5	0,06
A06 laxativos	1	0,03
A07 Antidiarréicos, agentes antiinflamatórios e antiinfeciosos intestinais	1	0,03
A08 Preparados antiobesidade, excluindo produtos dietéticos	5	0,16
A09 Digestivos, incluindo enzimas	2	0,06
A10 Medicamentos usados na diabetes	58	1,88
A11 Vitaminas	2	0,06
A12 Suplementos minerais	5	0,16
B: Sangue e órgãos hematopoéticos	102	3,30
B01 Medicamentos antitrombóticos	49	1,59
B02 Anti-hemorragicos	3	0,08
B03 Preparados antianêmicos	42	1,07
B05 Substitutos do sangue e soluções de perfusão	8	0,26
C: Aparelho cardiovascular	231	7,47
C01 Terapêutica cardíaca	24	0,78
C02 Anti-hipertensores	3	0,08
C03 Diuréticos	17	0,55
C04 Vasodilatadores periféricos	6	0,19
C05 Vasoprotectores	11	0,36
C07 Betabloqueadores	13	0,42
C08 Bloqueadores dos canais de cálcio	16	0,52
C09 Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	70	2,26
C10 Hipolipemiantes	71	2,29
D: Medicamentos dermatológicos	32	1,04
D01 Antifúngicos para uso dermatológico	11	0,36
D02 Emolientes e protetores	1	0,03
D03 Preparados para tratamento de feridas e úlceras	1	0,03
D04 Antipruriginosos, incluindo anti-histamínicos, anestésicos	2	0,06
D06 Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico	7	0,23
D07 Corticosteroides, preparados dermatológicos	1	0,03
D10 Preparados antiacneicos	7	0,23
D11 Outros preparados dermatológicos	2	0,06

Grupo e Subgrupo ATC	Nº Med	(%)
<i>G: Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais</i>	44	1,42
<i>G02 Outros preparados ginecológicos</i>	6	0,19
<i>G03 Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital</i>	22	0,71
<i>G04 Medicamentos urológicos</i>	16	0,52
<i>H: Preparados hormonais sistémicos, excluindo hormonas sexuais</i>	21	0,68
<i>H01 Hormonas hipofisárias, hipotalâmicas e análogos</i>	2	0,06
<i>H02 Corticosteroides para uso sistémico</i>	10	0,32
<i>H03 Terapêutica tiroidea</i>	5	0,16
<i>H05 Homeostasia do cálcio</i>	4	0,13
<i>J: Anti-infecciosos gerais para uso sistémico</i>	1090	35,26
<i>J01 Antibacterianos para uso sistémico</i>	405	13,10
<i>J02 Antimicóticos para uso sistémico</i>	12	0,39
<i>J04 Antimicobacterianos</i>	4	0,13
<i>J05 Antivirais para uso sistémico</i>	100	3,24
<i>J06 Imunosoros e imunoglobulinas</i>	40	1,29
<i>J07 Vacinas</i>	529	17,11
<i>: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores</i>	580	18,76
<i>01 Agentes antineoplásicos</i>	255	8,25
<i>02 Terapêutica endócrina</i>	173	5,60
<i>03 Imunoestimulantes</i>	46	1,49
<i>04 Agentes imunossupressores</i>	106	3,43
<i>M: Sistema musculo-esquelético</i>	291	9,41
<i>M01 Anti-inflamatórios e antirreumáticos</i>	187	6,05
<i>M02 Produtos tópicos para dores articulares e musculares</i>	7	0,23
<i>M03 Relaxantes musculares</i>	17	0,55
<i>M04 Preparados antigotosos</i>	27	0,87
<i>M05 Medicamentos para tratamento de doenças ósseas</i>	52	1,68
<i>M09 Outros medicamentos para perturbações do sistema músculo-esquelético</i>	1	0,03

<i>Grupo e Subgrupo ATC</i>	<i>Nº Med</i>	<i>(%)</i>
<i>N: Sistema nervoso</i>	374	12,10
<i>N01 Anestésicos</i>	35	1,13
<i>N02 Analgésicos</i>	120	3,88
<i>N03 Antiepiléticos</i>	50	1,62
<i>N04 Antiparkinsonianos</i>	8	0,26
<i>N05 Psicodélicos</i>	50	1,62
<i>N06 Psicoanalélicos</i>	85	2,75
<i>N07 Outros medicamentos do sistema nervoso</i>	26	0,84
<i>P: Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes</i>	10	0,32
<i>P01 Antiprotazoários</i>	7	0,23
<i>P02 Anti-helmínticos</i>	3	0,08
<i>R: Aparelho respiratório</i>	68	2,20
<i>R01 Preparados para uso nasal</i>	6	0,19
<i>R02 Preparados para uso faríngeo</i>	3	0,08
<i>R03 Antiasmáticos</i>	30	0,97
<i>R05 Preparados contra a tosse e resfriados</i>	10	0,32
<i>R06 Anti-histamínicos para uso sistémico</i>	19	0,62
<i>S: Órgãos sensitivos</i>	30	0,97
<i>S01 Produtos oftalmológicos</i>	30	0,97
<i>V: Vários</i>	67	2,17
<i>V03 Restantes produtos terapêuticos</i>	11	0,36
<i>V08 Meios de contraste</i>	52	1,68
<i>V09 Radiofármacos de diagnóstico</i>	4	0,13
<i>TOTA</i>	3091	100

A Figura 10 mostra a frequência dos 10 Medicamentos (ATC 5º Nível) mais frequentemente associados a casos definitivos, prováveis e possíveis de RAMs e que no total representaram cerca de 25% do total dos medicamentos e foram utilizados em 27% daqueles casos de RAMs.

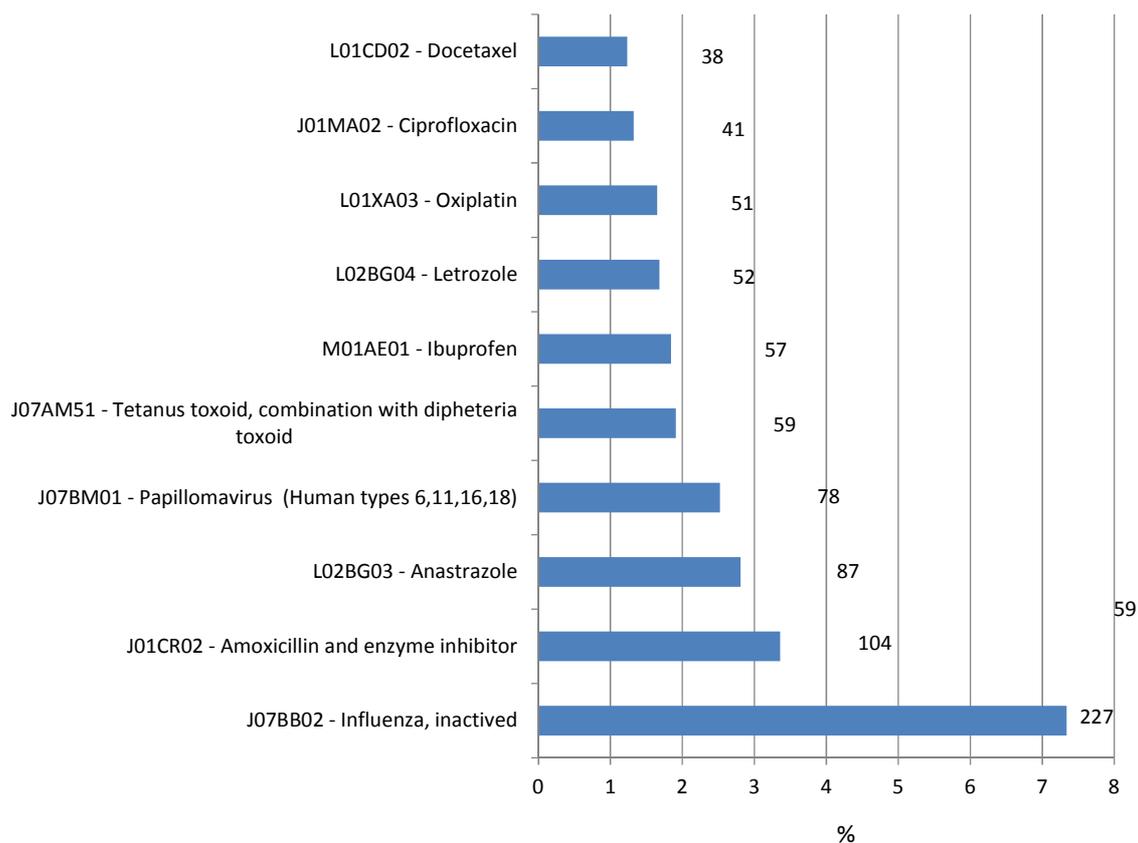


Figura 10 – Proporção relativa dos 10 Medicamentos mais frequentes nos 2.949 casos de RAM definitivos, provável, possível (2009-2011)

Importa salientar que nos 10 medicamentos mais frequentemente associados a suspeitas de RAMs se encontravam 3 vacinas (gripe, papiloma vírus e tétano + difteria), 2 agentes antineoplásicos (docetaxel e oxiplatina), 2 agentes de terapêutica endócrina (anastrozole e letrozole), 2 antibióticos (amoxicilina com inibidor enzimático e ciprofloxacina) e 1 anti-inflamatório e antirreumático (ibuprofeno).

No anexo 1 são apresentadas todas as moléculas terapêuticas associadas aos casos de RAM em análise, bem com as respectivas frequências.

Das 5.728 RAMs descritas nos casos definitivos, prováveis ou possíveis, em 1.463 (25,54%) as RAMs foram consideradas como não descritas. Estas 1.463 RAMs ocorreram em 757 dos casos em análise.

A Tabela 46 apresenta a distribuição dos casos com RAMs não descritas por classe na imputação de causalidade, verificando-se, uma diferente distribuição dos casos de RAM descritas e não descritas em função da sua classificação na

imputação de causalidade. Como seria expectável é nos casos definitivos que é observada uma maior proporção de casos de RAM previamente descrita.

Tabela 46 – Distribuição dos Casos de RAM notificados por classe na imputação de causalidade em função das RAMs estarem ou não previamente descritas

<i>Total de Notificações</i>	<i>RAM não descrita</i>	<i>RAM descrita</i>	<i>Total</i>
<i>Definitiva</i>	<i>52 (14,9%)</i>	<i>296 (85,1%)</i>	<i>348</i>
<i>Provável</i>	<i>458 (26,7%)</i>	<i>1475 (76,3%)</i>	<i>1.933</i>
<i>Possível</i>	<i>247 (37,0%)</i>	<i>421 (63,0%)</i>	<i>668</i>
TOTA	<i>757 (25,7%)</i>	<i>2.192 (74,3%)</i>	<i>2.949</i>

$$\chi^2 = 69,7 \quad p < 0,001$$

5. Conclusões

No período em análise, de 2009 a 2011, foram notificados 6.622 casos suspeitos de RAMs, sendo 3.108 enviadas pela Indústria farmacêutica (46,9%) e 3.514 pelas Unidades de Farmacovigilância e por profissionais de saúde diretamente à DGRM.

Durante o período em análise registou-se um acréscimo de 31% do total de notificações ao SVIG, tendo aumentado de 1.953 em 2009 para 2.559 em 2011. Este acréscimo resultou sobretudo do maior número de casos suspeitos enviados pela Indústria Farmacêutica. Na verdade, o acréscimo de notificações provenientes da Indústria Farmacêutica foi de 51% enquanto o acréscimo do número de casos provenientes das Unidades de Farmacovigilância foi apenas de 16%.

Considerando apenas os casos suspeitos de RAM reportadas pelos profissionais saúde às Unidades de Farmacovigilância ou diretamente ao INFARMED foram notificados, no período em análise, um total de 3.514 casos, o que corresponde a uma média anual de 117 notificações por milhão de habitantes, valor ainda abaixo do desejável num Sistema de Notificação Espontânea. Os índices de notificação por milhão de habitantes mais elevados foram alcançados pelas Unidades de Farmacovigilância do Sul (155,5) e de Lisboa e Vale do Tejo (135,3).

Cada uma das 6.622 notificações corresponde a um único caso de suspeita de RAM, ou seja a uma pessoa afetada por um efeito nocivo presumivelmente associado ao uso de um ou mais medicamentos. A análise das características demográficas dos casos suspeitos de RAM permitiu constatar que 38% dos afetados pertenciam a grupos de vulnerabilidade acrescida, crianças ou idosos, e que a maioria (62%) era do género masculino.

Mais de metade dos casos suspeitos (51%) apresentava apenas uma RAM, mas 11% manifestaram 4 ou mais RAMs. A média de RAMs foi de 1,9 por caso, sendo 11 o número máximo de RAMs reportadas por caso suspeito. A classificação das RAMs pelo Sistema MedDRA evidenciou um claro predomínio por 3 SOCs “Perturbações gerais e alterações no local de administração”,

“Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” e “Doenças gastrointestinais”, que no seu conjunto foram reportadas em 42,7% dos casos.

Um total de 4.906 casos, cerca de $\frac{3}{4}$ do total, foi classificado como grave, tendo a hospitalização sido o critério de gravidade mais frequente (20%). A ocorrência de morte e de risco de vida foi associada a 333 e 404 daqueles casos. Importa ainda referir que mais de metade dos casos (56%) foi considerada como grave com base em critérios não especificados.

Apenas em 2.879 casos suspeitos, 43,5% do total das notificações, havia informação quanto ao facto das RAMs estarem ou não descritas no Resumo de Características do Medicamento (RCM) potencialmente associado à sua ocorrência. Em cerca de $\frac{1}{3}$ daqueles casos a RAM suspeita não se encontrava descrita.

No total dos 6.622 casos suspeitos reportados ao SVIG eram referidos 9.705 medicamentos potencialmente associados à ocorrência da RAMs, correspondendo a uma média de 1,37 medicamentos por caso, com um desvio padrão de 0,63. A mediana e a moda foram de 1 medicamento por notificação e os valores mínimos e máximos respetivamente de 1 e 12 medicamentos. A grande maioria dos casos (88,0%) apresentaram 1 único medicamento suspeito, mas em 3,8% das notificações as suspeitas recaíam sobre 3 ou mais medicamentos ou nas respetivas interações. Os medicamentos mais frequentemente associados a suspeita de RAMs pertenciam aos subgrupos farmacoterapêuticos seguintes: agentes antineoplásicos (12,5%), vacinas (9,9%), antibacterianos para uso sistémico (8,4%) e agentes imunossupressores (7,9%), que no seu conjunto representaram mais de $\frac{1}{3}$ do total dos medicamentos potencialmente associados a casos suspeitos de RAMs.

Apenas em 3.109 dos 6.622 (47%) casos suspeitos anteriormente referidos há registo de imputação de causalidade. Daqueles, 348 foram identificados como casos definitivos, 1.933 como prováveis e 668 como possíveis. Assim, consideramos que estes casos deveriam ser caracterizados numa perspetiva demográfica, clínica e terapêutica, pois sobre eles existe evidência científica de associação entre o consumo do medicamento e a ocorrência de RAM.

As características demográficas e as clínicas do grupo de casos de RAM classificados como definitivos, prováveis ou possíveis são semelhantes às observadas na totalidade das notificações. Na verdade, cerca de 38% destes casos pertenciam a grupos de vulnerabilidade acrescida, crianças e idosos, a maioria era do género feminino (65%) e os SOC's predominantes eram também "Perturbações gerais e alterações no local de administração", "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" e "Doenças gastrointestinais". No entanto, a proporção de RAMs consideradas graves foi muito menor (62,4%) e a morte foi associada a apenas 63 casos (3,4%) precisamente metade da percentagem observada quando foi considerada a totalidade das notificações.

Também as características terapêuticas do grupo de casos de RAM classificados como definitivos, prováveis ou possíveis diferiu de forma marcada das características observadas na totalidade das notificações, em particular quanto ao número de medicamentos suspeitos e quanto às moléculas terapêuticas associadas. O número médio de medicamentos no grupo dos casos definitivos, prováveis ou possíveis foi de 1,07, com um desvio padrão de 0,34. A mediana e a moda foram de 1 medicamento por notificação e os valores mínimos e máximos respetivamente de 1 e 5 medicamentos. A quase totalidade destes casos (94,7%) apresentaram 1 único medicamento suspeito e apenas em 1,3% das notificações as suspeitas recaíam sobre 3 ou mais medicamentos ou nas respetivas interações. Os medicamentos mais frequentemente associados a suspeita de RAMs pertenciam aos subgrupos farmacoterapêuticos seguintes: vacinas (17,1%), antibacterianos para uso sistémico (13,1%) e agentes antineoplásicos (8,3%), que, no seu conjunto representaram mais de 1/3 do total dos medicamentos potencialmente associados a casos suspeitos de RAMs.

As diferenças acima referidas resultaram do facto de apenas 2 notificações provenientes da Indústria Farmacêutica terem imputação de causalidade, pelo que não foram incluídas nesta análise e constatamos que estas notificações têm características muito diferentes das provenientes das Unidades de Farmacovigilância, podendo mesmo ser questionável a sua análise conjunta.

Em cerca de 23,3% dos casos definitivos, prováveis ou possíveis as RAMs estavam associadas ao consumo de medicamentos genéricos, enquanto 71,7%

a medicamentos de marca e nos restantes 5% era desconhecida essa característica do medicamento. Embora não tenha sido possível calcular as incidências de RAMs por medicamento, tendo em conta a proporção de casos de RAMs associada ao uso de genéricos e à sua cota de mercado estimamos que o risco de ocorrência de RAM é independente do medicamento ser ou não genérico.

6. Anexo 1

Medicamentos associados a casos de RAM definitivos, prováveis ou possíveis (Sistema de Classificação ATC)

GRUPO ATC	Medicamento	Nº
A	A02AA - MAGNESIUM COMPOUNDS	1
A	A02AB01 - ALUMINIUM HYDROXIDE	3
A	A02BA02 RANITIDINE	3
A	A02BC01 OMEPRAZOLE	10
A	A02BC02 - PANTOPRAZOLE	12
A	A02BC03 - LANSOPRAZOLE	6
A	A02BC04 - RABEPRAZOLE	4
A	A02BC05 - ESOMEPRAZOLE	10
A	A02BX02 - SUCRALFATE	1
A	A03AA04 - MEBEVERINE	1
A	A03AX13 - SILICONES	1
A	A03BA01 - ATROPINE	1
A	A03BB01 - BUTYLSCOPOLAMINE	8
A	A03FA01 - METOCLOPRAMIDE	8
A	A03FA03 - DOMPERIDONE	3
A	A04AA01 - ONDANSETRON	1
A	A04AA02 - GRANISETRON	1
A	A04AD - OTHER ANTIEMETICS	1
A	A04AD12 - APREPITANT	2
A	A06AD17 - SODIUM PHOSPHATE	1
A	A07EC01 - SULFASALAZINE	1
A	A08AA10 - SIBUTRAMINE	1

A	A08AB01 ORLISTAT	4
A	A09AA02 MULTIENZYMES (LIPASE,PROTEASE ETC.)	2
A	A10AB04 - INSULIN LISPRO	2
A	A10AE04 - INSULIN GLARGINE	1
A	A10AE05 - INSULIN DETEMIR	2
A	A10BA02 - METFORMIN	15
A	A10BB09 - GLICLAZIDE	1
A	A10BD03 - METFORMIN AND ROSIGLITAZONE	1
A	A10BD05 - METFORMIN AND PIOGLITAZONE	3
A	A10BD07 - METFORMIN AND SITAGLIPTIN	7
A	A10BD08 - METFORMIN AND VILDAGLIPTIN	11
A	A10BF01 ACARBOSE	3
A	A10BG03 - PIOGLITAZONE	2
A	A10BH01 - SITAGLIPTIN	5
A	A10BH03 - SAXAGLIPTIN	1
A	A10BX03 - NATEGLINIDE	2
A	A10BH02 - VILDAGLIPTIN	2
A	A11DA02 - SULBUTIAMINE	1
A	A11DB - VITAMIN B1 IN COMBINATION WITH VITAMIN B6 AND/OR VITAMIN B12	1
A	A12AA - CALCIUM	1
A	A12AX CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	3
A	A12CC05 - MAGNESIUM ASPARTATE	1
B	B01AA03 WARFARIN	1
B	B01AA07 - ACENOCOUMAROL	3
B	B01AB01 - HEPARIN	1
B	B01AB04 - DALTEPARIN	1
B	B01AB05 ENOXAPARIN	6
B	B01AB10 TINZAPARIN	1

B	B01AC04 - CLOPIDOGREL	19
B	B01AC05 - TICLOPIDINE	3
B	B01AC06 ACETYLSALICYLIC ACID	5
B	B01AC17 - TIROFIBAN	2
B	B01AC18 - TRIFLUSAL	3
B	B01AD02 - ALTEPLASE	3
B	B01AE07 - DABIGATRAN ETEXILATE	1
B	B02AA01 - AMINOCAPROIC ACID	1
B	B02BD01 - COAGULATION FATOR IX, II, VII AND X IN COMBINATION	1
B	B02BX04 - ROMIPLOSTIM	1
B	B03AB - IRON TRIVALENT, ORAL PREPARATIONS	1
B	B03AC - IRON TRIVALENT,PARENTERAL PREPARATIONS	2
B	B03AC02 - SACCHARATED IRON OXIDE	7
B	B03AC06 - FERRIC OXIDE DEXTRAN COMPLEXES	8
B	B03AD03 - FERROUS SULFATE	1
B	B03BA03 - HYDROXOCOBALAMIN	3
B	B03BB01 - FOLIC ACID	2
B	B03XA02 - DARBEPOETIN ALFA	18
B	B05AA01 - ALBUMIN	5
B	B05AA07 - HYDROXYETHYLSTARCH	1
B	B05DA - ISOTONIC SOLUTIONS	1
C	C01AA05 DIGOXIN	1
C	C01BD01 - AMIODARONE	19
C	C01CA07 - DOBUTAMINE	1
C	C01DA02 - GLYCERYL TRINITRATE	1
C	C01DA14 - ISOSORBIDE MONONITRATE	1
C	C01DX16 - NICORANDIL	1
C	C02AB02 - METHYLDOPA	2

C	C02KX01 - BOSENTAN	1
C	C03BA08 - METOLAZONE	1
C	C03BA11 - INDAPAMIDE	7
C	C03CA01 - FUROSEMIDE	8
C	C03EA01 - HYDROCHLOROTHIAZIDE AND POTASSIUM- SPARING AGENTS	1
C	C04AD03 - PENTOXIFYLLINE	6
C	C05AE01 - GLYCERYL TRINITRATE	4
C	C05BX01 CALCIUM DOBESILATE	1
C	C05CA03 - DIOSMIN	1
C	C05CA51 - RUTOSIDE, COMBINATIONS	3
C	C05CA53 - DIOSMIN, COMBINATIONS	1
C	C05CX - OTHER CAPILLARY STABILIZING AGENTS	1
C	C07AB02 - METOPROLOL	2
C	C07AB03 - ATENOLOL	1
C	C07AB07 BISOPROLOL	1
C	C07AB12 - NEBIVOLOL	7
C	C07AG02 - CARVEDILOL	2
C	C08CA01 - AMLODIPINE	4
C	C08CA02 - FELODIPINE	1
C	C08CA05 - NIFEDIPINE	3
C	C08CA13 - LERCANIDIPINE	2
C	C08DB01 - DILTIAZEM	6
C	C09AA01 CAPTOPRIL	2
C	C09AA02 - ENALAPRIL	2
C	C09AA03 - LISINOPRIL	2
C	C09AA04 - PERINDOPRIL	7
C	C09AA05 - RAMIPRIL	7
C	C09AA08 - CILAZAPRIL	1

C	C09BA03 - LISINOPRIL AND DIURETICS	3
C	C09BA04 - PERINDOPRIL AND DIURETICS	2
C	C09BA06 QUINAPRIL AND DIURETICS	1
C	C09BB02 - ENALAPRIL AND LERCANIDIPINE	5
C	C09BB04 - PERINDOPRIL AND AMLODIPINE	2
C	C09BB05 - RAMIPRIL AND FELODIPINE	1
C	C09CA01 - LOSARTAN	4
C	C09CA03 - VALSARTAN	1
C	C09CA04 - IRBESARTAN	1
C	C09CA06 - CANDESARTAN	1
C	C09CA08 - OLMESARTAN MEDOXOMIL	1
C	C09DA01 - LOSARTAN AND DIURETICS	7
C	C09DA03 VALSARTAN AND DIURETICS	2
C	C09DA04 - IRBESARTAN AND DIURETICS	1
C	C09DA06 - CANDESARTAN AND DIURETICS	3
C	C09DA07 - TELMISARTAN AND DIURETICS	1
C	C09DB - ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	2
C	C09DB01 - VALSARTAN AND AMLODIPINE	6
C	C09XA02 - ALISKIREN	3
C	C09XA52 - ALISKIREN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE	2
C	C10AA01 - SIMVASTATIN	23
C	C10AA02 - LOVASTATIN	1
C	C10AA03 - PRAVASTATIN	6
C	C10AA04 FLUVASTATIN	2
C	C10AA05 - ATORVASTATIN	8
C	C10AA07 - ROSUVASTATIN	14
C	C10AB05 - FENOFIBRATE	8
C	C10AD02 NICOTINIC ACID	1

C	C10AD52 - NICOTINIC ACID, COMBINATIONS	1
C	C10AX09 - EZETIMIBE	4
C	C10BA02 - SIMVASTATIN AND EZETIMIBE	3
D	D01AC07 - TIOCONAZOLE	1
D	D01AC08 - KETOCONAZOLE	1
D	D01AC12 FENTICONAZOLE	1
D	D01AE15 - TERBINAFINE	7
D	D02AF SALICYLIC ACID PREPARATIONS	1
D	D03A - CICATRIZANTS	1
D	D04AA10 - PROMETHAZINE	1
D	D04AA32 - DIPHENHYDRAMINE	1
D	D06AX01 - FUSIDIC ACID	1
D	D06BA01 - SILVER SULFADIAZINE	3
D	D06BB10 IMIQUIMOD	3
D	D07AC01 - BETAMETHASONE	1
D	D10A - ANTI-ACNE PREPARATIONS FOR TOPICAL USE	1
D	D10AE01 - BENZOYL PEROXIDE	1
D	D10BA01 - ISOTRETINOIN	5
D	D11AH01 - TACROLIMUS	1
D	D11AH02 - PIMECROLIMUS	1
D	D11AX01 - MINOXIDIL	1
G	G02AD02 - DINOPROSTONE	3
G	G02BB01 - VAGINAL RING WITH PROGESTOGEN AND ESTROGEN	3
G	G03AA - PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	1
G	G03AA10 - GESTODENE AND ESTROGEN	4
G	G03AA09 - DESOGESTREL AND ESTROGEN	1
G	G03AA12 DROSPIRENONE AND ESTROGEN	5
G	G03AA13 NORELGESTROMIN AND ESTROGEN	1

G	G03AC03 - LEVONORGESTREL	1
G	G03AC09 - DESOGESTREL	1
G	G03CA03 - ESTRADIOL	1
G	G03CA04 - ESTRIOL	1
G	G03AC08 - ETONOGESTREL	3
G	G03CA09 - PROMESTRIENE	1
G	G03CX01 - TIBOLONE	1
G	G03HB01 - CYPROTERONE AND ESTROGEN	1
G	G04B - OTHER UROLOGICALS, INCL. ANTISPASMODICS	1
G	G04BD04 - OXYBUTYNIN	1
G	G04BD08 - SOLIFENACIN	1
G	G04BD10 - DARIFENACIN	1
G	G04BE08 - TADALAFIL	1
G	G04CA - ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	2
G	G04CA01 - ALFUZOSIN	1
G	G04CA02 - TAMSULOSIN	7
G	G04CA04 - SILODOSIN	1
H	H01AX01 - PEGVISOMANT	1
H	H01BA04 - TERLIPRESSIN	1
H	H02AB04 - METHYLPREDNISOLONE	3
H	H02AB06 - PREDNISOLONE	2
H	H02AB13 - DEFLAZACORT	5
H	H03AA01 - LEVOTHYROXINE SODIUM	3
H	H03BB02 - THIAMAZOLE	2
H	H05AA02 - TERIPARATIDE	1
H	H05BX01 - CINACALCET	2
H	H05BX02 - PARICALCITOL	1
J	J01AA02 - DOXYCYCLINE	2

J	J01AA08 - MINOCYCLINE	4
J	J01CA04 - AMOXICILLIN	30
J	J01CE08 - BENZATHINE BENZYL PENICILLIN	2
J	J01CF05 - FLUCLOXACILLIN	5
J	J01CA01 - AMPICILLIN	1
J	J01CR02 - AMOXICILLIN AND ENZYME INHIBITOR	104
J	J01CR05 - PIPERACILLIN AND ENZYME INHIBITOR	17
J	J01DB04 - CEFAZOLIN	9
J	J01DB07 - CEFATRIZINE	5
J	J01DB09 - CEFRADINE	1
J	J01DC01 - CEFOXITIN	1
J	J01DC02 - CEFUROXIME	5
J	J01DC04 - CEFACLOR	5
J	J01DC10 - CEFPROZIL	2
J	J01DD01 - CEFOTAXIME	3
J	J01DD02 - CEFTAZIDIME	2
J	J01DD04 - CEFTRIAXONE	8
J	J01DD08 - CEFIXIME	5
J	J01DF01 - AZTREONAM	1
J	J01DH02 - MEROPENEM	10
J	J01DH03 - ERTAPENEM	1
J	J01DH51 - IMIPENEM AND ENZYME INHIBITOR	2
J	J01EE01 - SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM	26
J	J01FA02 - SPIRAMYCIN	1
J	J01FA09 - CLARITHROMYCIN	13
J	J01FA10 - AZITHROMYCIN	19
J	J01FA15 - TELITHROMYCIN	1
J	J01FF01 - CLINDAMYCIN	5

J	J01GB03 - GENTAMICIN	2
J	J01MA01 - OFLOXACIN	1
J	J01MA02 - CIPROFLOXACIN	41
J	J01MA12 - LEVOFLOXACIN	17
J	J01MA14 - MOXIFLOXACIN	6
J	J01MA17 - PRULIFLOXACIN	7
J	J01XA01 - VANCOMYCIN	15
J	J01XA02 - TEICOPLANIN	3
J	J01XB01 - COLISTIN	2
J	J01XC01 - FUSIDIC ACID	1
J	J01XD01 - METRONIDAZOLE	1
J	J01XD02 - TINIDAZOLE	1
J	J01XE01 - NITROFURANTOIN	4
J	J01XX01 - FOSFOMYCIN	1
J	J01XX08 LINEZOLID	11
J	J01XX09 - DAPTOMYCIN	2
J	J02AA01 - AMPHOTERICIN B	5
J	J02AC01 FLUCONAZOLE	4
J	J02AC02 - ITRACONAZOLE	2
J	J02AX06 - ANIDULAFUNGIN	1
J	J04AB02 - RIFAMPICIN	1
J	J04AC01 - ISONIAZID	2
J	J04AK02 - ETHAMBUTOL	1
J	J05AB01 - ACICLOVIR	3
J	J05AB04 - RIBAVIRIN	4
J	J05AB11 - VALACICLOVIR	3
J	J05AB14 - VALGANCICLOVIR	2
J	J05AB15 - BRIVUDINE	1

J	J05AE03 - RITONAVIR	7
J	J05AE06 - LOPINAVIR	1
J	J05AE08 ATAZANAVIR	2
J	J05AE10 - DARUNAVIR	2
J	J05AF01 - ZIDOVUDINE	1
J	J05AF06 - ABACAVIR	1
J	J05AF07 - TENOFOVIR DISOPROXIL	1
J	J05AG01 - NEVIRAPINE	11
J	J05AG03 - EFAVIRENZ	10
J	J05AG04 - ETRAVIRINE	1
J	J05AH02 - OSELTAMIVIR	6
J	J05AR01 - ZIDOVUDINE AND LAMIVUDINE	5
J	J05AR02 - LAMIVUDINE AND ABACAVIR	8
J	J05AR03 - TENOFOVIR DISOPROXIL AND EMTRICITABINE	17
J	J05AR06 - EMTRICITABINE, TENOFOVIR DISOPROXIL AND EFAVIRENZ	8
J	J05AX08 - RALTEGRAVIR	4
J	J06BA02 - IMMUNOGLOBULINS, NORMAL HUMAN, FOR INTRAVASC ADM	37
J	J06BB01 - ANTI-D (RH) IMMUNOGLOBULIN	2
J	J06BB03 - VARICELLA/ZOSTER IMMUNOGLOBULIN	1
J	J07AH - MENINGOCOCCAL VACCINES	22
J	J07AH07 - MENINGOCOCCUS C, PURIFIED POLYSACCHARIDES ANTIGEN CONJUGATED	4
J	J07AL01 - PNEUMOCOCCUS, PURIFIED POLYSACCHARIDES ANTIGEN	10
J	J07AL02 - PNEUMOCOCCUS, PURIFIED POLYSACCHARIDES ANTIGEN CONJUGATED	11
J	J07AM51 - TETANUS TOXOID, COMBINATIONS WITH DIPHTHERIA TOXOID	59
J	J07AL52 - PNEUMOCOCCUS PURIFIED POLYSACCHARIDES ANTIGEN AND HAEMOPHILUS INFLUENZAE	1
J	J07AM51 - TETANUS TOXOID, COMBINATIONS WITH DIPHTHERIA TOXOID	28
J	J07AN01 - TUBERCULOSIS, LIVE ATTENUATED	3

J	J07AP03 - TYPHOID, PURIFIED POLYSACCHARIDE ANTIGEN	2
J	J07AX - OTHER BACTERIAL VACCINES	13
J	J07BB02 - INFLUENZA, INACTIVATED, SPLIT VIRUS OR SURFACE ANTIGEN	227
J	J07BC01 - HEPATITIS B, PURIFIED ANTIGEN	4
J	J07BC02 HEPATITIS A, INACTIVATED, WHOLE VIRUS	5
J	J07BD - MEASLES VACCINES	13
J	J07BF03 - POLIOMYELITIS, TRIVALENT, INACTIVATED, WHOLE VIRUS	2
J	J07BH02 - ROTA VIRUS, PENTAVALENT, LIVE, REASSORTED	5
J	J07BK01 - VARICELLA, LIVE ATTENUATED	2
J	J07BL01 - YELLOW FEVER, LIVE ATTENUATED	6
J	J07BM01 - PAPILOMAVIRUS (HUMAN TYPES 6, 11, 16, 18)	78
J	J07BM02 - PAPILOMAVIRUS (HUMAN TYPES 16, 18)	1
J	J07CA02 - DIPHTHERIA-PERTUSSIS-POLIOMYELITIS-TETANUS	33
L	L01AA01 - CYCLOPHOSPHAMIDE	2
L	L01AX03 - TEMOZOLOMIDE	1
L	L01AX04 - DACARBAZINE	2
L	L01BA01 - METHOTREXATE	3
L	L01BA04 - PEMETREXED	3
L	L01BB05 - FLUDARABINE	1
L	L01BC02 - FLUOROURACIL	2
L	L01BC05 GEMCITABINE	3
L	L01CA02 - VINCRISTINE	1
L	L01CA04 VINORELBINE	1
L	L01CD01 - PACLITAXEL	18
L	L01CD02 - DOCETAXEL	38
L	L01DB01 - DOXORUBICIN	4
L	L01DB07 MITOXANTRONE	1
L	L01DC01 - BLEOMYCIN	2

L	L01DC03 - MITOMYCIN	5
L	L01XA01 - CISPLATIN	16
L	L01XA02 - CARBOPLATIN	26
L	L01XA03 - OXALIPLATIN	51
L	L01XC02 - RITUXIMAB	8
L	L01XC03 - TRASTUZUMAB	4
L	L01XC04 - ALEMTUZUMAB	4
L	L01XC06 - CETUXIMAB	6
L	L01XC07 BEVACIZUMAB	22
L	L01XD04 - AMINOLEVULINIC ACID	3
L	L01XE01 - IMATINIB	1
L	L01XE03 - ERLOTINIB	5
L	L01XE04 - SUNITINIB	10
L	L01XE05 - SORAFENIB	2
L	L01XE06 - DASATINIB	4
L	L01XE07 - LAPATINIB	1
L	L01XE08 - NILOTINIB	1
L	L01XX19 IRINOTECAN	1
L	L01XX32 - BORTEZOMIB	3
L	L02AB01 - MEGESTROL	4
L	L02AE02 - LEUPRORELIN	4
L	L02AE03 - GOSERELIN	1
L	L02AE04 - TRIPTORELIN	1
L	L02BA01 - TAMOXIFEN	14
L	L02BA03 FULVESTRANT	1
L	L02BB01 - FLUTAMIDE	1
L	L02BB03 - BICALUTAMIDE	7
L	L02BG03 - ANASTROZOLE	87

L	L02BG04 - LETROZOLE	52
L	L02BG06 - EXEMESTANE	1
L	L03AA02 - FILGRASTIM	19
L	L03AB05 - INTERFERON ALFA-2B	1
L	L03AB07 - INTERFERON BETA-1A	10
L	L03AB08 - INTERFERON BETA-1B	1
L	L03AB10 - PEGINTERFERON ALFA-2B	5
L	L03AB11 - PEGINTERFERON ALFA-2A	6
L	L03AX13 - GLATIRAMER ACETATE	4
L	L04AA06 - MYCOPHENOLIC ACID	36
L	L04AA18 - EVEROLIMUS	1
L	L04AA23 - NATALIZUMAB	5
L	L04AA25 - ECULIZUMAB	1
L	L04AB01 - ETANERCEPT	14
L	L04AB02 INFLIXIMAB	26
L	L04AB04 ADALIMUMAB	15
L	L04AB06 - GOLIMUMAB	1
L	L04AD01 - CICLOSPORIN	1
L	L04AD02 - TACROLIMUS	1
L	L04AX01 AZATHIOPRINE	1
L	L04AX02 THALIDOMIDE	3
L	L04AX04 - LENALIDOMIDE	1
M	M01AB05 - DICLOFENAC	31
M	M01AB08 - ETODOLAC	2
M	M01AB11 - ACEMETACIN	1
M	M01AB15 KETOROLAC	2
M	M01AB16 - ACECLOFENAC	7
M	M01AB55 DICLOFENAC, COMBINATIONS	2

M	M01AC01 - PIROXICAM	6
M	M01AC05 - LORNOXICAM	2
M	M01AC06 - MELOXICAM	5
M	M01AE01 - IBUPROFEN	57
M	M01AE02 - NAPROXEN	6
M	M01AE03 - KETOPROFEN	5
M	M01AE09 - FLURBIPROFEN	5
M	M01AE14 - DEXIBUPROFEN	1
M	M01AG - FENAMATES	1
M	M01AH01 - CELECOXIB	6
M	M01AH04 - PARECOXIB	1
M	M01AH05 - ETORICOXIB	19
M	M01AX05 - GLUCOSAMINE	7
M	M01AX17 - NIMESULIDE	20
M	M01AX25 - CHONDROITIN SULFATE	1
M	M02AA13 - IBUPROFEN	1
M	M02AA19 - FLURBIPROFEN	1
M	M02AB CAPSAICIN AND SIMILAR AGENTS	2
M	M02AC - PREPARATIONS WITH SALICYLIC ACID DERIVATIVES	2
M	M02AX10 - VARIOUS	1
M	M03AC04 - ATRACURIUM	2
M	M03AC09 - ROCURONIUM BROMIDE	5
M	M03BX05 - THIOPOLCHICOSIDE	8
M	M03BX08 - CYCLOBENZAPRINE	2
M	M04AA01 - ALLOPURINOL	24
M	M04AC01 - COLCHICINE	3
M	M05BA04 ALENDRONIC ACID	8
M	M05BA06 - IBANDRONIC ACID	8

M	M05BA07 - RISEDRONIC ACID	3
M	M05BA08 - ZOLEDRONIC ACID	16
M	M05BB03 - ALENDRONIC ACID AND COLECALCIFEROL	9
M	M05BX03 - STRONTIUM RANELATE	8
M	M09AB - ENZYMES	1
N	N01AH01 - FENTANYL	6
N	N01AX10 - PROPOFOL	5
N	N01BA05 - BENZOCAINE	1
N	N01BB01 - BUPIVACAINE	10
N	N01BB02 - LIDOCAINE	1
N	N01BB03 - MEPIVACAINE	1
N	N01BB10 - LEVOBUPIVACAINE	5
N	N01BB52 - LIDOCAINE, COMBINATIONS	6
N	N02 - ANALGESICS	1
N	N02AA01 - MORPHINE	3
N	N02AB02 - PETHIDINE	2
N	N02AB03 - FENTANYL	2
N	N02AE01 - BUPRENORPHINE	4
N	N02AX02 - TRAMADOL	6
N	N02AX52 - TRAMADOL, COMBINATIONS	16
N	N02B - OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	8
N	N02BA01 - ACETYLSALICYLIC ACID	20
N	N02BA03 - CHOLINE SALICYLATE	1
N	N02BA51 - ACETYLSALICYLIC ACID, COMBINATIONS EXCL. PSYCHOLEPTICS	1
N	N02BB - PYRAZOLONES	14
N	N02BB02 METAMIZOLE SODIUM	2
N	N02BE01 - PARACETAMOL	20

N	N02BE51 - PARACETAMOL, COMBINATIONS EXCL. PSYCHOLEPTICS	15
N	N02BG - OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	1
N	N02BG07 - FLUPIRTINE	1
N	N02CA52 - ERGOTAMINE, COMBINATIONS EXCL. PSYCHOLEPTICS	1
N	N02CC06 - ELETRIPTAN	1
N	N02CX - OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	1
N	N03AA02 - PHENOBARBITAL	1
N	N03AB02 - PHENYTOIN	2
N	N03AE01 - CLONAZEPAM	1
N	N03AF01 - CARBAMAZEPINE	7
N	N03AF02 OXCARBAZEPINE	1
N	N03AF03 - RUFINAMIDE	1
N	N03AG01 - VALPROIC ACID	6
N	N03AX11 - TOPIRAMATE	6
N	N03AX12 - GABAPENTIN	5
N	N03AX14 - LEVETIRACETAM	3
N	N03AX15 - ZONISAMIDE	4
N	N03AX16 - PREGABALIN	13
N	N04AA02 BIPERIDEN	1
N	N04BB01 AMANTADINE	2
N	N04BC03 - DIHYDROERGOCRYPTINE MESYLATE	1
N	N04BC04 - ROPINIROLE	3
N	N04BD02 RASAGILINE	1
N	N05AA06 - CYAMEMAZINE	1
N	N05AH03 - OLANZAPINE	1
N	N05AH04 - QUETIAPINE	8

N	N05AL03 TIAPRIDE	1
N	N05AL05 - AMISULPRIDE	2
N	N05AX08 - RISPERIDONE	4
N	N05AX11 - ZOTEPINE	1
N	N05AX12 - ARIPIRAZOLE	1
N	N05BA01 - DIAZEPAM	3
N	N05BA02 - CHLORDIAZEPOXIDE	1
N	N05BA05 POTASSIUM CLORAZEPATE	1
N	N05BA08 - BROMAZEPAM	2
N	N05BA09 - CLOBAZAM	1
N	N05BA12 ALPRAZOLAM	5
N	N05BA18 - ETHYL LOFLAZEPATE	1
N	N05BA22 - CLOXAZOLAM	2
N	N05BB01 - HYDROXYZINE	3
N	N05CD01 - FLURAZEPAM	1
N	N05CD04 ESTAZOLAM	1
N	N05CD08 - MIDAZOLAM	7
N	N05CD09 - BROTILOLAM	1
N	N05CF02 - ZOLPIDEM	2
N	N06AA09 - AMITRIPTYLINE	2
N	N06AA12 DOXEPIN	1
N	N06AA16 - DOSULEPIN	1
N	N06AA21 - MAPROTILINE	1
N	N06AB03 - FLUOXETINE	10
N	N06AB05 - PAROXETINE	4
N	N06AB06 - SERTRALINE	8

N	N06AB08 - FLUVOXAMINE	1
N	N06AB10 - ESCITALOPRAM	8
N	N06AX - OTHER ANTIDEPRESSANTS	5
N	N06AX03 - MIANSERIN	1
N	N06AX05 - TRAZODONE	9
N	N06AX11 - MIRTAZAPINE	5
N	N06AX12 - BUPROPION	1
N	N06AX16 - VENLAFAXINE	7
N	N06AX21 - DULOXETINE	5
N	N06AX22 - AGOMELATINE	3
N	N06BA04 - METHYLPHENIDATE	2
N	N06BX - OTHER PSYCHOSTIMULANTS AND NOOTROPICS	1
N	N06BX13 - IDEBENONE	2
N	N06DA02 - DONEPEZIL	3
N	N06DA03 - RIVASTIGMINE	3
N	N06DX02 - GINKGO FOLIUM	2
N	N07AA01 NEOSTIGMINE	3
N	N07BA01 - NICOTINE	8
N	N07BA03 - VARENICLINE	4
N	N07BB01 DISULFIRAM	2
N	N07BC01 BUPRENORPHINE	2
N	N07CA01 - BETAHISTINE	3
N	N07CA02 - CINNARIZINE	1
N	N07CA03 - FLUNARIZINE	1
N	N07XX02 - RILUZOLE	1
P	P01BA02 - HYDROXYCHLOROQUINE	2

P	P01BC01 - QUININE	2
P	P01BC02 - MEFLOROQUINE	2
P	P02CA03 - ALBENDAZOLE	3
P	P02CC01 - PYRANTEL	1
P	P03AC04 - PERMETHRIN	1
R	R01AA09 - TRAMAZOLINE	1
R	R01AD12 - FLUTICASONE FUROATE	2
R	R01BA52 - PSEUDOEPHEDRINE, COMBINATIONS	3
R	R02AB03 - FUSAFUNGINE	3
R	R03AC02 - SALBUTAMOL	2
R	R03AC12 - SALMETEROL	1
R	R03AC13 - FORMOTEROL	1
R	R03AC18 INDACATEROL	1
R	R03AK06 - SALMETEROL AND OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	3
R	R03AK07 - FORMOTEROL AND OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	2
R	R03BA02 - BUDESONIDE	2
R	R03BB01 IPRATROPIUM BROMIDE	3
R	R03BB04 - TIOTROPIUM BROMIDE	1
R	R03CA02 - EPHEDRINE	2
R	R03CC13 CLENBUTEROL	1
R	R03DA05 - AMINOPHYLLINE	1
R	R03DC03 - MONTELUKAST	4
R	R03DX05 - OMALIZUMAB	6
R	R05CB01 - ACETYLCYSTEINE	1
R	R05CB02 - BROMHEXINE	1
R	R05CB03 - CARBOCISTEINE	1
R	R05CB06 - AMBROXOL	2
R	R05DB07 - OXOLAMINE	1

R	R05DB13 - BUTAMIRATE	1
R	R05DB27 - LEVODROPROPIZINE	2
R	R05FA OPIUM DERIVATIVES AND EXPECTORANTS	1
R	R06A - ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	1
R	R06AA AMINOALKYL ETHERS	1
R	R06AA04 - CLEMASTINE	1
R	R06AA09 - DOXYLAMINE	1
R	R06AB03 - DIMETINDENE	1
R	R06AE07 - CETIRIZINE	2
R	R06AE09 - LEVOCETIRIZINE	5
R	R06AX22 - EBASTINE	3
R	R06AX27 - DESLORATADINE	4
S	S01AA ANTIBIOTICS	2
S	S01AA01 - CHLORAMPHENICOL	2
S	S01AA26 - AZITHROMYCIN	1
S	S01AX11 - OFLOXACIN	1
S	S01BC01 - INDOMETACIN	1
S	S01BC04 FLURBIPROFEN	1
S	S01BC07 - BENDAZAC	1
S	S01CC - ANTIINFLAMMATORY AGENTS, NON-STERIODS AND ANTIINFECTIVES IN COMBINATION	1
S	S01EC01 ACETAZOLAMIDE	2
S	S01EC04 - BRINZOLAMIDE	1
S	S01ED01 - TIMOLOL	1
S	S01ED02 BETAXOLOL	1
S	S01ED51 - TIMOLOL, COMBINATIONS	2
S	S01EE01 - LATANOPROST	2
S	S01EE04 - TRAVOPROST	1

S	S01FA04 - CYCLOPENTOLATE	3
S	S01FA06 - TROPICAMIDE	1
S	S01GX01 - CROMOGLICIC ACID	1
S	S01GX02 - LEVOCABASTINE	1
S	S01HA02 - OXYBUPROCAINE	1
S	S01JA01 - FLUORESCEIN	3
V	V03AB35 - SUGAMMADEX	1
V	V03AE02 - SEVELAMER	7
V	V03AE04 - CALCIUM ACETATE AND MAGNESIUM CARBONATE	3
V	V08 - CONTRAST MEDIA	3
V	V08AA01 - DIATRIZOIC ACID	1
V	V08AB02 - IOHEXOL	1
V	V08AB05 - IOPROMIDE	13
V	V08AB07 - IOVERSOL	1
V	V08AB09 - IODIXANOL	14
V	V08AB10 - IOMEPROL	2
V	V08AB11 - IOBITRIDOL	4
V	V08CA02 - GADOTERIC ACID	8
V	V08CA03 - GADODIAMIDE	1
V	V08CA09 - GADOBUTROL	2
V	V08CA10 - GADOXETIC ACID	1
V	V08DA05 - SULFUR HEXAFLUORIDE	1
V	V09BA01 TECHNETIUM (99MTC) OXIDRONIC ACID	1
V	V09GA01 TECHNETIUM (99MTC) SESTAMIBI	2
V	V09GA02 TECHNETIUM (99MTC) TETROFOSMIN	1