



Universidade de Aveiro
2012/2013

Secção Autónoma de Ciências da Saúde

Sara Isabel Marques Mota Soares

**Alertas de Segurança - Impacto no
Consumo de Medicamentos em
Portugal**



Universidade de Aveiro
2012/2013

Secção Autónoma de Ciências da Saúde

Sara Isabel Marques Mota Soares

**Alertas de Segurança - Impacto no
Consumo de Medicamentos em
Portugal**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Farmacêutica, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro, Professora Auxiliar Convidada da Secção Autónoma de Ciências da Saúde e co-orientação da Mestre Maria de Fátima Marques dos Santos Roque, Professora Adjunta do Instituto Politécnico da Guarda.

Dedico este trabalho à minha avó.

o júri

Professor Doutor Nelson Fernando Pacheco da Rocha,
Professor Catedrático, Universidade de Aveiro

Professora Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro
Professora Auxiliar Convidada, Universidade de Aveiro

Professor Doutor Adolfo Figueiras Guzman,
Professor Catedrático, Universidade de Santiago de Compostela

agradecimentos

Um professor é a consciência personificada do aluno: confirma-o nas suas dúvidas, explica-lhe o motivo da sua insatisfação e estimula a vontade de melhorar. Agradeço à Professora Teresa Herdeiro por todos os conselhos, discussões e ensinamentos partilhados. Obrigada por me mostrar os caminhos e me fazer sempre querer superar.

À Dr^a. Fátima Roque.

Ao António Teixeira Rodrigues.

Ao Professor Adolfo Figueiras.

À Tânia Silva, pela cedência dos dados.

Ao Igor Marques, pela ajuda e paciência.

Ao Miguel Costa, Joana Vieira, aos colegas e amigos do CBC, pela partilha, amizade e boa disposição.

Ao laboratório de Neurociências. À Joana Rocha, Joana Oliveira, Filipa Martins e Mariana Santos, um agradecimento especial pela amizade e carinho. Pelos jantares, lanches, conversas longas e parvoíces: vocês tornaram tudo fácil e possível, muito, muito obrigada.

À Sofia Varanda, pelas festas nos sucessos e nos menos sucessos, por me fazer rir nos dias menos bons e por me ouvir sempre que precisei. Obrigada por seres a responsável pela “banda sonora” deste trabalho.

Aos meus amigos, por compreenderem as ausências e tornarem as presenças balões de ar. À Lídia Fernandes, por *desafiar a genética e pertencer à família*: obrigada por seres a minha irmã do coração e voz da razão.

Aos meus primos e tias, pelo amor e confiança. Aos pequenitos, João Pedro e Maria, por serem a luz, por me mostrarem o que é sentir amor incondicional e sem os quais o caminho teria um bocadinho menos de Sol.

Aos meus pais, por todo o amor e confiança. Obrigada pelo apoio, mesmo nos momentos em que não merecia. Sem vocês, sem o apoio e espírito de sacrifício, nada disto seria possível.

Ao meu irmão: obrigada por seres “A” minha pessoa.

palavras-chave

Alertas de segurança; farmacovigilância; antidiabéticos orais; rosiglitazona; vendas

resumo

Este estudo teve como objetivos a recolha e análise dos alertas de segurança a medicamentos publicados em Portugal, bem como avaliar o impacto dos alertas de segurança para medicamentos contendo rosiglitazona como substância ativa nas vendas de antidiabéticos em Portugal.

Foi conduzida uma pesquisa dos alertas de segurança publicados pelo INFARMED, I.P. e pela EMA, complementada pela análise dos alertas publicados nos Boletins de Farmacovigilância. Para o estudo do impacto dos alertas da rosiglitazona desenhou-se um modelo de análise de regressão segmentada, usada para avaliar as diferenças ocorridas após cada um dos quatro alertas de segurança relacionados com a substância ativa rosiglitazona.

Observou-se que dos 106 alertas selecionados, 43 são mencionados nos Boletins de Farmacovigilância. Entre 2000 e 2012, manteve-se a tendência do tipo de medida de segurança mais frequente, com o maior número de alertas relacionado com a alteração do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo e 17 alertas levaram à retirada do medicamento do mercado, temporária ou definitivamente, de forma voluntária ou não.

O impacto dos alertas de segurança a medicamentos contendo rosiglitazona como substância ativa, foi de aumento de 32,9% (0,202 DID, $p < 0,001$) nas vendas após o primeiro alerta em janeiro de 2006, tendência não repetida após os alertas subsequentes. Após os alertas de segurança de janeiro de 2006 e janeiro de 2008, as vendas descreveram uma tendência decrescente a longo prazo, com uma diminuição de 3,75% (-0.023 DID, $p > 0,05$) e 0,24% (-0,001 DID, $p > 0,05$), respetivamente.

É importante para os profissionais de saúde e para os doentes terem acesso rápido e claro à informação de segurança relacionada com os medicamentos. A avaliação dos alertas de segurança é importante para aceder à relação benefício-risco de um medicamento e melhorar a sua utilização pela população.

keywords

Safety alerts; pharmacovigilance; oral antidiabetics;
rosiglitazone; sales

abstract

This study aimed the collection and analysis of safety alerts published in Portugal, as well as assessing the impact of rosiglitazone safety alerts in the sales of oral antidiabetics in Portugal.

We conducted a search of safety alerts published by INFARMED, I.P. and EMA, and complemented with analysis of Pharmacovigilance Bulletins. To study the impact of the warnings of rosiglitazone it was drawn up a model of segmented regression analysis, used to assess differences occurred after each of the four safety alerts related to rosiglitazone.

It was observed that from the 106 selected alerts, 43 are mentioned in Pharmacovigilance Bulletins. Between 2000 and 2012, the trend remained with the change in the SPC and PL as the most frequent safety measure taken and 17 safety alerts leading to withdrawal, either temporarily or permanently, voluntarily or not.

The impact of rosiglitazone safety alert, was an increase of 32.9 % (0.202 DID, $p < 0.001$) in sales after the first alert in January 2006, a trend not repeated after subsequent alerts. After safety alerts in January 2006 and January 2008, sales of rosiglitazone describe a long-term downward trend, with a decrease of 3.75 % (DID -0.023, $p > 0.05$) and 0.24 % (DID -0.001, $p > 0.05$), respectively. It was observed that safety alerts conditioned the life cycle of rosiglitazone and the effects of safety alerts are immediately felt in the sales of other oral antidiabetic agents.

It is important for healthcare professionals and patients have a quick and clear safety information related to drugs. The evaluation of safety alerts is important to access the benefit-risk ratio of a drug and to improve the use of medication, improving patient safety.

publicações e prémios

O desenvolvimento deste trabalho permitiu a publicação de artigos e a participação em várias conferências com apresentações em painel e comunicações orais.

O trabalho foi agraciado com o 3º. Prémio da competição de estudantes TOPRA, no 10º Simpósio Anual TOPRA 2013, em Lisboa 16-18 Outubro. Foi ganha uma bolsa da International Society for Pharmacoepidemiology (ICPE-ISPE) para participação na 29th Annual International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE) em Montreal, Canadá, de 24 a 28 Agosto 2013.

Está atualmente em revisão o artigo "Impact of rosiglitazone safety alerts on oral antidiabetic sales trends: a country-wide study in Portugal"; (**Soares, S;** Herdeiro, MT;Roque, F; Silva, T; Figueiras, A; European Journal of Epidemiology).

O trabalho desenvolvido foi apresentado nas seguintes conferências/congressos:

- **Soares, S.;** Roque, F.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; "Sales trends of oral antidiabetic drugs in Portugal after safety-related alerts on Rosiglitazone (2002-2012)"; 2nd International Conference and Exhibition on Pharmacovigilance & Clinical Trials; 18-19 novembro de 2013 San Antonio, EUA (comunicação oral).
- **Soares, S.;** Teixeira Rodrigues, A.; Silva, T.; Roque, F.; Figueiras, A.; Herdeiro, MT; Sales trends of Rosiglitazone and Pioglitazone after safety alert in Portugal (2002-2012); the 10th TOPRA Annual Symposium 2013; Lisbon, Portugal, 16-18 outubro 2013 (3º prémio na competição de estudantes TOPRA) (Poster)
- **Soares, S.;** Teixeira Rodrigues, A.; Silva, T.; Roque, F.; Figueiras, A.; Herdeiro, MT; Sales trends of Rosiglitazone and Pioglitazone after safety alert in Portugal (2002-2012); 29th Annual International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE); Montreal, Canada 24-28 agosto 2013. (Poster)
- **Soares, S.;** Teixeira Rodrigues, A.; Silva, T.; Roque, F. Herdeiro, MT Effect of global safety alerts in drug use trend: rosiglitazone and pioglitazone; 2013 EHMA Annual Conference "What healthcare can we afford? Better, quicker, lower cost health services"; Milão, Itália, 26-28 junho 2013. (Poster)

O trabalho de investigação científica abrange outros projetos, que permitiram a publicação de vários artigos científicos, o capítulo de um livro, bem como apresentações em painel e comunicações orais (Anexo I – Publicações e Distinções).

índice

1. Introdução	1
1.1. Objetivos	14
2. Métodos.....	15
2.1. Pesquisa de informação	15
2.2. Análise dos alertas de segurança sobre RAM em Portugal.....	16
2.3. Impacto dos alertas de segurança da Rosiglitazona sobre a venda de antidiabéticos orais	17
3. Resultados.....	21
3.1. Análise dos alertas de segurança sobre RAMS em Portugal	21
3.2. Impacto dos alertas de segurança da Rosiglitazona sobre a venda de antidiabéticos orais	27
4. Discussão	35
4.1. Análise dos alertas de segurança sobre RAMS em Portugal.....	35
4.2. Impacto dos alertas de segurança da Rosiglitazona sobre a venda de antidiabéticos orais	38
5. Conclusões.....	43
6. Perspetivas futuras	45
7. Referências Bibliográficas	47
8. Anexos	53

Abreviaturas Utilizadas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BIO	Biosimilares
CE	Comissão Europeia
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COS	Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal
DDD	Dose Diária Definida
DHPC	<i>Direct Healthcare Professional Communication</i>
DID	Dose Diária Definida/1000 habitantes
DIV	Dispositivo para diagnóstico <i>in vivo</i>
DM	Dispositivos Médicos
EMA	<i>European Medicines Agency</i> – Agência Europeia do Medicamento
EPAR	<i>European Public Assessment Reports</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FI	Folheto Informativo
HOM	Produtos Farmacêuticos Homeopáticos
IC	Intervalo de Confiança
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MED	Medicamentos de Uso Humano
OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>p</i>	Valor <i>p</i>
Pós-AIM	Pós Autorização de Introdução no Mercado
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
T	Tempo
EU	União Europeia
VAC	Vacinas

1. Introdução

Desde o início da civilização que o Homem procura a cura para a doença e o prolongar da vida. Sabe-se que no período pré-histórico eram colhidas plantas com fins medicinais, e o conhecimento era obtido através da observação e das experiências práticas do dia-a-dia ^(1, 2). Na Grécia antiga surgem as primeiras tentativas de explicação da saúde e da doença sem recurso a bases sobrenaturais. Alcmeon (535 a.C.), baseado na ideia de Pitágoras (560-480 a.C.) sobre o equilíbrio de proporções numéricas definidas, foi o primeiro a caracterizar a saúde como um equilíbrio no corpo humano de qualidades opostas (frio e quente, húmido e seco, doce e amargo), caracterizando a doença como o predomínio de uma delas ⁽²⁾. Os primeiros boticários surgiram depois, já no século XIII, e utilizavam também as especiarias, com fins farmacêuticos, como parte da composição de vários medicamentos ^(2, 3). Foi só no século XIX que os medicamentos químicos começaram a ser produzidos. Com o desenvolvimento da indústria, também os medicamentos passaram a ser desenvolvidos e consumidos a larga escala. Surge então a necessidade de controlar e monitorizar o desenvolvimento e a distribuição dos medicamentos ⁽³⁾.

Após a realização de ensaios farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos, que confirmam a atividade e segurança do fármaco, é necessário estudar o medicamento em humanos, com o objetivo da verificação dos efeitos de um ou mais produtos de investigação ⁽⁴⁾. É através da condução de ensaios clínicos que se avalia o medicamento em estudo, sendo que o estudo é feito em amostras de pequena dimensão, designadas por populações “perfeitas”. São excluídos indivíduos com patologias paralelas à patologia em estudo, ou com condições específicas: doentes polimedicados ou grávidas. Desta forma, a população em estudo é muito selecionada e homogénea, o que contrasta com a população em geral que irá mais tarde ter acesso ao medicamento. Tal implica um desconhecimento de certos efeitos adversos até que o medicamento chegue ao mercado ⁽⁵⁻¹¹⁾. Eventos com uma incidência baixa, ou com manifestações a longo prazo, são de deteção difícil durante um ensaio clínico ⁽¹²⁾. Também, as condições dos ensaios clínicos, rigorosamente controladas, diferem do

uso do medicamento na população após introdução no mercado ^(11, 13). As maiores limitações dos ensaios clínicos na detecção de eventos adversos estão relacionadas com o tamanho, a duração e o tipo de doentes ^(5-11, 14). Estes fatores limitam o potencial dos ensaios clínicos e diminuem a capacidade dos investigadores de identificarem os eventos adversos menos frequentes ^(5, 6, 15). Assim, a fase de pós Autorização de Introdução no Mercado (pós-AIM) reveste-se de primordial importância, sendo o medicamento utilizado por uma população menos restrita e menos homogénea, permitindo a identificação de reações adversas importantes e desconhecidas.

A comunidade científica está constantemente à procura de medicamentos novos, mais seguros e eficazes ⁽⁶⁾. A procura de novos medicamentos levou a uma necessidade por parte das Agências Reguladoras de acelerar os processos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). A Agência Europeia do Medicamento (EMA) introduziu, em 1993, as aprovações sob circunstâncias excecionais, que foram revistas em 2004 ⁽¹⁶⁾, quando foram introduzidas as aprovações condicionais, usadas para aprovação de medicamentos, cuja AIM pode ser concedida mais cedo caso o requerente não seja capaz de obter dados de segurança e de eficácia abrangentes devido à raridade da doença envolvida ou por razões éticas ⁽¹⁷⁾. A *Food & Drug Administration* (FDA) – responsável pela aprovação e regulamentação dos medicamentos nos Estados Unidos da América (EUA) – introduziu, em 1992, o processo de aprovação acelerado ⁽¹⁸⁾, usado para melhorar o acesso de medicamentos usados em doenças que colocam a vida em risco, permitindo que os medicamentos sejam comercializados com base em estudos que identificam melhorias em fatores como a taxa de resposta ou sobrevida, passíveis de prever o benefício clínico do medicamento ⁽¹⁹⁾. Este facto conduziu ao desenvolvimento de um processo com menos restrições, o que poderá levantar questões e preocupações relacionadas com o perfil benefício-risco do medicamento aprovado ^(17, 18, 20).

Os processos de aprovação visam que a introdução dos medicamentos no mercado tenha o menor risco associado possível. No entanto, é necessária uma monitorização e vigilância apertada mesmo depois da AIM. Para tal estão implementados sistemas de Farmacovigilância.

Farmacovigilância, foi, em 1993, definida como o processo que visa a identificação de problemas de (in) segurança dos medicamentos comercializados e atuar em consequência, segundo a publicação *Current Problems in Pharmacovigilance* do *Committee on Safety of Medicines* ⁽²¹⁾. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), “Farmacovigilância” é o conjunto de atividades de detecção, registo e avaliação das reações adversas, com o objectivo de determinar a incidência, gravidade enexo de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos. Tem como principal objetivo a utilização segura e racional dos medicamentos, bem como a avaliação e comunicação dos benefícios e riscos dos medicamentos disponíveis no mercado. É também papel da farmacovigilância assegurar a educação e divulgação de informação sobre os medicamentos aos profissionais de saúde e aos consumidores ⁽²²⁾.

O conceito de Farmacovigilância nasceu, quando no início dos anos 60 surgiram milhares de casos de focomélia, um problema associado ao uso de talidomida (agente teratogénico) durante a gravidez ^(23, 24). Como até então não havia um sistema organizado de monitorização do medicamento após a sua entrada no mercado, só ao fim de 4 anos se identificou a teratogenicidade da talidomida ^(25, 26). Depois do “desastre da talidomida”, muitos outros medicamentos foram identificados como causadores de reações não desejadas, tais como a rosiglitazona, e mais recentemente, durante o ano de 2013, cetoconazol oral, da associação ácido nicotínico + laropirant (Tredaptive[®], Pelzont[®] e Trevaclyn[®]) e tetrazepam ⁽²⁷⁾.

Os sistemas de Farmacovigilância foram desenvolvidos e implementados de forma a monitorizar a segurança dos medicamentos no mercado após AIM ^(5, 9, 28). Na 16ª Reunião Mundial da OMS, em Genebra em 1963 foi criado o programa de monitorização mundial de reações adversas a medicamentos (RAM), cujo objetivo era a criação de um sistema de detecção, registo e avaliação de possíveis reações adversas. Desta forma os efeitos das reações adversas a medicamentos poderiam ser minimizados e a sua ocorrência limitada. Nesse mesmo ano, a Holanda criou o Centro Nacional de Farmacovigilância, sendo o seu exemplo seguido por outros países europeus ⁽²⁴⁾. Mais tarde, em 1968, foi criado o “*WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring*” (Projeto Investigacional Piloto de Monitorização

Internacional de Medicamentos) cujo objetivo é o desenvolvimento de um sistema, internacional, para a deteção de reações adversas desconhecidas ou pouco compreendidas.

Os sistemas foram desenvolvidos em diversos países para recolha de casos individuais de RAM e a sua avaliação. A recolha a nível internacional destes eventos permite formar uma base de dados central que contribui para o trabalho de autoridades reguladoras nacionais, melhorando o perfil de segurança dos medicamentos e ajudar a evitar problemas como o da talidomida ⁽²⁹⁾.

O artigo nº 26(1) do regulamento 726/2004 da Comissão Europeia (CE) ⁽³⁰⁾, define que é papel da EMA, em colaboração com a Comissão Europeia e com os Estados-Membro, de manter um portal *online* onde seja disponibilizada à população em geral, profissionais de saúde e partes interessadas, a informação relacionada com medicamentos e outras tecnologias de saúde (dispositivos médicos, produtos cosméticos, entre outros) autorizados na União Europeia, incluindo sinais e recomendações. Para cada medicamento autorizado através do procedimento centralizado, a EMA publica o *European Public Assessment Report* (EPAR), relatório de avaliação científica dos medicamentos autorizados na Europa. O público em geral tem assim acesso à informação compilada, ao folheto informativo (FI) e a informação sobre os processos de AIM, suspensão de AIM ou revogação ⁽³¹⁾. A comunicação e a transparência são agora aspetos importantes e valorizados pelo público, que está cada vez mais envolvido no tratamento e na deteção dos efeitos adversos relacionados com a utilização dos medicamentos. Atualmente, cada vez mais países permitem a notificação de reações adversas por parte dos doentes/utentes e dos cuidadores ⁽³²⁾, tais como Portugal ⁽³³⁾, Reino Unido ⁽³⁴⁾, Dinamarca, Holanda e Suécia ⁽²²⁾, o que vai de encontro à implementação da nova diretiva europeia, que tem como novo objetivo o envolvimento das partes interessadas na tomada de decisão em farmacovigilância, principalmente através da notificação de suspeitas de reações adversas por parte dos doentes ⁽³⁵⁾.

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância, implementado em 1992 ⁽²⁸⁾, tem, entre outras, a função de identificar, logo que possível, as reações adversas

decorrentes do uso de medicamentos e avaliar, através da análise da informação e dos dados disponíveis, a possível existência de relação de causalidade entre o uso de medicamentos e a ocorrência de reações adversas, bem como fazer uma análise periódica do perfil de segurança dos medicamentos comercializados e desencadear ações para reduzir os riscos dos medicamentos ⁽³⁶⁾. O Sistema Nacional de Farmacovigilância foi alvo de uma reestruturação em 2000, que levou à sua descentralização. Foram assim criadas as Unidades Regionais de Farmacovigilância, que tornaram o Sistema mais próximo e presente para os profissionais de saúde e que permitiram o envolvimento dos Centros Universitários. Com a descentralização também se pretendeu uma melhoria da capacidade técnico-científica em Farmacovigilância, bem como a promoção e divulgação do Sistema Nacional de Farmacovigilância e da notificação espontânea ^(28, 36).

Todos os medicamentos apresentam reações adversas, o que reveste de particular importância a necessidade de sistemas que permitam a vigilância das suas vendas e consumo, e que avaliem a relação benefício/risco de cada um dos medicamentos, de forma a poder determinar a sua manutenção no mercado. Além disso, as reações adversas a medicamentos são um importante problema de saúde pública em termos de morbidade, mortalidade e custos para os sistemas de saúde. Estima-se que entre 2,9% a 12,8% ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ das admissões hospitalares são causadas por RAM e 4,5% das re-admissões hospitalares (não agendadas) estão relacionadas com RAM ⁽⁴¹⁾. Nos EUA, estima-se que as reações adversas se encontrem entre a 4ª e a 6ª causa de morte ⁽⁴²⁾, e na Europa, na Suécia, estima-se que 3,8% das RAM notificadas sejam fatais ⁽⁴³⁾. Os custos associados com as reações adversas a medicamentos não estão totalmente calculados, mas estima-se que podem levar ao aumento do número de dias de hospitalização (até 4 dias ⁽⁴⁴⁾) e aumento da despesa com a saúde ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾, daí a necessidade do desenvolvimento de sistemas que permitam o estudo e o acompanhamento de reações adversas e outros problemas associados com a venda e utilização dos medicamentos ⁽⁴⁷⁾.

As RAM podem ser classificadas em Graves, Inesperadas ou Outras. As “RAM Graves” são aquelas que causam morte, colocam a vida em risco, motivam ou prolongam a hospitalização, resultam em incapacidade persistente ou significativa

e/ou causam anomalia congénita ou malformação ^(48, 49). As “RAM Inesperadas” são quaisquer reações adversas não referidas no RCM (Resumo das Características do Medicamento) ^(48, 49) e as que entram na definição de “Outras” são aquelas causadas por ausência de eficácia, interações medicamentosas ou cujos medicamentos detêm AIM recente (há menos de dois anos) (Anexo II – Classificação de RAM).

Em toda a União Europeia (UE), com a entrada em vigor da nova legislação Europeia de Farmacovigilância ⁽³⁵⁾, foi introduzido o símbolo de um triângulo preto invertido nas embalagens de medicamentos sujeitos a monitorização adicional (▼). O triângulo preto invertido pretende alertar os profissionais de saúde e os doentes para a importância da notificação das suspeitas de reações adversas decorrentes da utilização do medicamento, seja por ser novo no mercado ou por limitação dos dados de segurança. O símbolo e a frase “▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional” passarão a figurar nos RCM e FI dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional, ou seja, sempre que: (1) um medicamento contém uma substância ativa nova, autorizada na UE após 1 de janeiro de 2011, (2) é um medicamento de origem biológica, como vacinas e derivados do plasma (sangue), autorizado na UE após 1 de janeiro de 2011; (3) é concedida uma autorização condicional (quando a empresa que comercializa o medicamento tem de submeter mais dados acerca do mesmo) ou quando o medicamento foi autorizado em situações excecionais (quando há motivos específicos que impedem a empresa de submeter um conjunto completo de dados); (4) quando é solicitado à empresa que comercializa o medicamento a realização de estudos adicionais, por exemplo, para obter mais informação sobre a utilização a longo prazo do medicamento ou quando é observado em ensaios clínicos um efeito secundário raro ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

Plano de Gestão de Risco

Os ensaios clínicos envolvem várias fases: fase I (a primeira vez que o medicamento ou tratamento é estudado em humanos); a fase II (estudo da eficácia do medicamento); a fase III (utilizada para confirmar a eficácia e segurança do medicamento em estudo) e a fase IV, também chamada de estudo pós-

comercialização, conduzida depois do medicamento estar no mercado ^(51, 52) (Anexo V - Tabela 9).

Os sistemas de Farmacovigilância permitem a monitorização da segurança dos medicamentos no mercado no período pós-AIM ^(5, 9, 28).

Quando é detetado um sinal referente a determinado medicamento, é desencadeado um processo de avaliação do benefício-risco do medicamento em causa. Este processo de avaliação pode ter diferentes consequências ^(53, 54):

- i. Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (*Direct Health-care Professional Communication - "Dear Doctor letter"*);
- ii. Alterações tipo II de Segurança;
- iii. Medidas urgentes de segurança;
- iv. Suspensão de AIM;
- v. Revogação.

As comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (*Direct Health-care Professional Communication - "Dear Doctor letter"*) são utilizadas para enviar informações acerca da utilização segura e eficaz dos medicamentos disponíveis no mercado, que sejam consideradas importantes e pertinentes, e que estejam atualizadas. É da responsabilidade do titular de AIM a redação e o conteúdo das comunicações, que antes de serem enviadas aos profissionais de saúde são aprovadas pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.). As comunicações dirigidas aos profissionais de saúde podem ser enviadas a grupos específicos de profissionais de saúde, a grupos mais alargados ou ainda a associações de doentes, dependendo do medicamento e do tipo de alerta/gravidade a que se destina ⁽⁵⁵⁾.

O INFARMED, I.P. é um instituto público do Estado Português, sob tutela do Ministério da Saúde, e com autonomia administrativa e financeira. Tem como missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, de acordo com padrões de proteção da saúde pública, e assegurar o acesso dos profissionais da saúde e da população a

medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros ⁽⁵⁴⁾.

É papel do INFARMED, I.P. notificar os titulares de AIM dos medicamentos-alvo, sob a forma de um ofício, para que seja submetido o pedido de alteração tipo II de Segurança ⁽⁵⁶⁾. As alterações tipo II de segurança são medidas de segurança adotadas após a identificação de um problema de segurança que incluem atualização das informações contidas no RCM e no FI.

As medidas urgentes de segurança são utilizadas pelo Titular de AIM quando há risco para a saúde pública. As medidas devem ser comunicadas ao INFARMED, I.P. imediatamente e antes da adoção das medidas. Também o INFARMED, I.P. tem autoridade para estabelecer medidas urgentes de segurança, ou outras, sempre que estas sejam relevantes para a saúde pública ⁽⁵⁴⁾.

O titular de AIM tem como responsabilidade notificar o INFARMED, I.P. sobre qualquer medida ou ação de suspensão da comercialização de um medicamento, ou medidas para a retirada do mercado de um medicamento, por razões de ordem pública ou quando há suspeitas sobre a eficácia do medicamento. As medidas devem ser comunicadas imediatamente ao INFARMED, I.P. e ser devidamente justificadas. O INFARMED, I.P. pode, caso seja necessário, alterar as condições de AIM, suspender ou revogar AIM. Para isso, tem ao seu dispor, de acordo com o artigo 46º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, a possibilidade de informar a EMA ou de suspender de forma preventiva a AIM e o uso do medicamento em Portugal, sempre que se considere ser necessária uma ação para proteger a saúde pública ⁽⁵⁴⁾.

Segundo a EMA, o Plano de Gestão de Risco deve caracterizar o perfil de segurança do medicamento em causa, documentar as medidas de prevenção, minimização dos riscos associados ao medicamento, incluindo uma avaliação da eficácia das intervenções e obrigações pós-autorização. Os planos são documentos sempre em atualização ao longo do ciclo de vida do medicamento, consoante surgem novas informações ⁽⁵⁷⁾.

O Plano de Gestão de Risco é composto por duas partes distintas: a parte I, sobre a visão geral do medicamento (informação da substância ativa e informação administrativa do plano de gestão de risco) e a parte II, com as especificações de segurança (riscos identificados, potenciais, informação em falta e populações especiais). Compreende também ações específicas para caracterizar ou identificar problemas de segurança, como o plano de Farmacovigilância, com as atividades de rotina (como a notificação espontânea e os relatórios Periódicos de Segurança), e as atividades adicionais, de farmacovigilância passiva – os estudos de segurança pós-autorização).

São estes sistemas de vigilância implementados a nível internacional que permitem a identificação rápida e contínua dos problemas associados à utilização de medicamentos. Após AIM, muitos medicamentos utilizados no tratamento de doenças crónicas têm sido alvo de notificações de reações adversas. Um exemplo recente da importância das notificações é a rosiglitazona, uma substância ativa usada no tratamento da *Diabetes mellitus* tipo 2.

A *Diabetes mellitus* é uma patologia metabólica, doença que se caracteriza pela incapacidade de manter a homeostasia de glucose, o que se traduz no aumento dos seus níveis na corrente sanguínea ⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾. Tem diferentes etiologias e pode levar a distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono, das gorduras e das proteínas, o que provoca alterações na secreção da insulina, na ação desta hormona ou em ambos os processos ⁽⁵⁹⁾. A insulina é uma hormona produzida pelas células beta, no pâncreas, e é a hormona necessária para transportar a glucose da corrente sanguínea para as células, para que esta possa ser armazenada e usada mais tarde como fonte de energia ^(59, 62, 63).

Atualmente estão identificados três tipos de diabetes: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional.

A diabetes tipo 1 é uma patologia crónica que se caracteriza pela presença de elevados níveis de glucose no sangue. Pode surgir em qualquer fase da vida, sendo, no entanto, diagnosticada mais frequentemente em crianças, adolescentes e jovens adultos ⁽⁶⁴⁾. É geralmente descrita pela presença de anticorpos anti-insulina,

responsáveis pelos processos autoimunes que levam à destruição das células beta. Existem alguns casos, classificados como diabetes tipo 1 idiopáticos, que não apresentam desordem autoimune ⁽⁵⁹⁾. A diabetes tipo 1 está associada ao uso diário de insulina ^(59, 65).

O tipo de diabetes mais comum é a diabetes tipo 2, e é caracterizada pela resistência da gordura, fígado e células musculares à insulina ⁽⁵⁹⁾. O processo de não resposta das células à insulina leva à acumulação de açúcar na corrente sanguínea, provocando hiperglicemia ^(61, 64). Este tipo de diabetes desenvolve-se ao longo do tempo, e os doentes não apresentam sintomas no imediato, o que se pode manter durante anos ⁽⁶¹⁾. A história familiar, hábitos alimentares e elevado perímetro da cintura estão associados com o risco elevado de desenvolvimento da doença. Peso elevado está também associado ao diagnóstico de diabetes tipo 2 ^(61, 66).

A diabetes gestacional é o tipo de diabetes que se desenvolve ou é diagnosticada durante a gravidez ⁽⁵⁹⁾. É semelhante à diabetes tipo 2 por se caracterizar pela combinação entre a secreção inadequada de insulina e a resposta a esta hormona. O risco de diabetes gestacional está aumentado em grávidas de idade mais avançada e, mulheres com historial prévio de intolerância à glucose, e devem ser testadas durante o primeiro trimestre de gravidez de forma a detetar *Diabetes mellitus* não diagnosticado ^(59, 60).

A prevalência da diabetes varia em todo o Mundo, e está aparentemente relacionada com fatores genéticos e ambientais ⁽⁶⁷⁾. Estima-se que cerca de 347 milhões de pessoas são diabéticas em todo o Mundo, esperando-se um aumento de 2/3 de doentes diabéticos entre 2004 e 2030 ⁽⁶⁸⁾, fazendo da diabetes a sétima causa de morte mais prevalente ⁽⁶⁹⁾. Em Portugal, segundo os dados do Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2012, a prevalência da diabetes é de 12,7% da população entre os 20 e os 79 anos (cerca de 1 milhão e 3 mil portugueses), sendo que destes, 43,3% não foram ainda diagnosticados ⁽⁷⁰⁾.

A longo prazo, os efeitos para os doentes diabéticos incluem o desenvolvimento progressivo de complicações específicas, tais como retinopatia (que pode levar a cegueira), insuficiência renal e neuropatia (com risco de úlceras do pé,

amputações), apresentando um risco pelo menos duas vezes mais elevado de morte do que um indivíduo não diabético. Os doentes apresentam também risco elevado de insuficiência cardíaca e enfarte agudo do miocárdio ^(59, 68).

O tratamento da diabetes depende do tipo de diabetes diagnosticado, e pode ser farmacológico ou não farmacológico ⁽⁶⁵⁾. O tratamento farmacológico consiste no recurso de insulina (diabetes tipo 1) ou na administração de antidiabéticos orais (diabetes tipo 2). As intervenções não farmacológicas focam-se essencialmente na adoção de hábitos saudáveis, que passam pela reeducação alimentar, prática de exercício físico e abandono do tabaco, por exemplo ^(60, 71). A qualidade de vida dos doentes diabéticos é assegurada pelo diagnóstico precoce da doença e pela monitorização adequada dos indicadores clínicos definidos para a diabetes ^(60, 72, 73).

Antidiabéticos são os medicamentos utilizados na *Diabetes mellitus*, que atuam baixando os níveis de glucose no sangue. Existem diferentes classes de antidiabéticos orais, e a escolha e seleção depende da natureza do tipo de diabetes, idade e situação do doente, entre outros ⁽⁷⁴⁾.

Os antidiabéticos orais, têm diferentes mecanismos de ação, com o objetivo de baixar os níveis de açúcar no sangue, ajudar a melhorar o uso da glucose e diminuir os sintomas dos níveis elevados de açúcar no sangue. As sulfonilureias e as meglitinidas aumentam a secreção de insulina pelo pâncreas. A metformina inibe a produção de glucose pelo fígado e diminui a resistência à insulina. Os inibidores da alfa-glucosidase atrasam a absorção da glucose pelo intestino e as tiazolidinedionas diminuem a resistência à insulina. Os inibidores da dipeptil-peptidase 4 promovem a libertação de insulina pelo pâncreas após ingestão de uma refeição ^(74, 75).

Por vezes são necessárias combinações de diferentes medicamentos, que devido aos diferentes mecanismos de ação, permitem resultados mais satisfatórios do que quando usados individualmente ⁽⁷⁴⁾.

Entender os alertas de segurança relacionados com o uso de medicamentos é fundamental nos sistemas de farmacovigilância para estudar e melhorar o uso dos medicamentos. Assim, vários trabalhos foram publicados com estudos que avaliam o

impacto dos alertas de segurança na prescrição, dispensa e tendências de vendas dos medicamentos ⁽⁷⁶⁻⁸²⁾. Os resultados obtidos são bastante heterogêneos, mas reveladores de uma tendência de diminuição no uso dos medicamentos após a divulgação dos alertas de segurança ^(6, 9-11, 47). Desta forma, analisou-se em particular o caso dos antidiabéticos orais, vendidos em Portugal, tendo especial atenção ao impacto dos alertas de segurança na rosiglitazona.

A rosiglitazona é um agente antihiperlipidémico usado para manter a homeostase e controlar a diabetes ⁽⁸³⁻⁸⁶⁾. No entanto, tem sido associada com o risco aumentado de eventos cardiovasculares ⁽⁸⁷⁾. A rosiglitazona obteve AIM em 11 de julho de 2000 e durante o tempo em que foi comercializada, foram divulgados vários alertas relacionados com a sua segurança ⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ (janeiro de 2006, maio de 2007, janeiro de 2008 e setembro de 2010) e foi retirada do mercado em novembro de 2010 ^(31, 89-91).

Estudou-se a rosiglitazona uma vez que os diferentes alertas publicados relacionados com a sua segurança levaram à revogação de AIM.

Os efeitos dos alertas de segurança na venda dos medicamentos não foram ainda estudados em Portugal, mas têm sido bastante analisados noutros países. ^(88, 89) Em Portugal não são conhecidas publicações que refiram os efeitos dos alertas de segurança a medicamentos publicados por diferentes entidades, nacionais (INFARMED, I.P.) ou internacionais (EMA, FDA, etc). Na Europa, estão publicados vários artigos referindo o efeito de diferentes alertas de segurança para a substância ativa rosiglitazona ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. *Ruitter et al* (junho 2012), na Holanda, analisaram as diferenças na prescrição por parte dos médicos de medicina geral e familiar e outras especialidades médicas e observaram uma tendência geral de diminuição dos consumos/vendas de medicamentos contendo rosiglitazona como substância ativa, após a publicação dos alertas pela EMA, entre 2005 e 2008 ⁽⁸⁰⁾. Nos EUA, foram também publicados vários artigos que refletem a mesma tendência ⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾. *Cohen et al* ⁽⁷⁶⁾ observaram um decréscimo de 60% no uso de medicamentos contendo rosiglitazona, após os avisos para esta substância ativa publicados pela FDA, bem como *Stewart et al* ⁽⁷⁹⁾ que também apresentam resultados de decréscimo nas vendas de medicamentos contendo a rosiglitazona como substância ativa. Ainda nos EUA, o estudo conduzido

por *Shah et al*⁽⁷⁸⁾ revelou um decréscimo de 75,6% no número de prescrições por mês para os medicamentos contendo a rosiglitazona como substância ativa (de 1,3 milhões de prescrições por mês em janeiro de 2007 para perto de 317 000 em junho de 2009), relacionado com a publicação de um alerta de segurança publicado pela FDA em maio de 2007.

Entre outros, é dever do INFARMED, I.P.⁽⁹²⁾: (1) Regulamentar, avaliar, autorizar, disciplinar, fiscalizar, verificar analiticamente, como laboratório de referência, e assegurar a vigilância e controlo da investigação, produção, distribuição, comercialização e utilização dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, de acordo com os respetivos regimes jurídicos; (2) Assegurar a regulação e a supervisão das atividades de investigação, produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal; (4) Garantir a qualidade, segurança, eficácia e custo-efetividade dos medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal; (5) Monitorizar o consumo e utilização de medicamentos; (6) Promover o acesso dos profissionais de saúde e dos consumidores às informações necessárias à utilização racional de medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal; (7) Assegurar a adequada integração e participação no âmbito do sistema da União Europeia relativo à avaliação e supervisão de medicamentos de uso humano, incluindo a articulação com a EMA e a Comissão Europeia e demais instituições europeias; (8) Desenvolver atividades de cooperação nacional e internacional, de natureza bilateral ou multilateral, no âmbito das suas atribuições.

O INFARMED, I.P. publica diariamente no seu sítio alertas de segurança e qualidade de medicamentos⁽²⁷⁾. Trimestralmente é também publicado por este instituto público, o Boletim de Farmacovigilância⁽⁹³⁾.

O Boletim de Farmacovigilância é publicado desde 1997, trimestralmente (março, junho, setembro, dezembro), em versão papel e no sítio do INFARMED, I.P. em formato.pdf, que permite o *download*. É uma publicação que apresenta informação sobre os efeitos adversos causados por medicamentos autorizados, a nível nacional e

européu, além de informação detalhada sobre os alertas de segurança emitidos pelo INFARMED, I.P.. A publicação tem como público-alvo médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde ⁽⁹³⁾.

1.1. Objetivos

1. Revisão dos alertas publicados sobre medidas de segurança dos medicamentos para uso humano, que levaram a alterações no (i) RCM e FI, (ii) conduziram à suspensão de AIM pelo INFARMED, I.P. e pela EMA ou (iii) culminaram em revogação.
 - 1.1. Revisão dos alertas de segurança publicados em Portugal nos Boletins de Farmacovigilância do INFARMED, I.P. entre 1997 e 2012.
 - 1.2. Revisão dos alertas de segurança publicados no sítio do INFARMED, I.P. e da EMA entre 2002 e 2012.

2. Avaliação do impacto dos alertas de segurança nos medicamentos contendo a substância ativa rosiglitazona no consumo de antidiabéticos em Portugal
 - 2.1. Analisar o impacto dos alertas de segurança relacionados com a rosiglitazona na evolução das vendas/consumos da rosiglitazona e de outros antidiabéticos orais.
 - 2.2. Comparar o impacto dos diferentes alertas de segurança relacionados com a rosiglitazona, dependendo da natureza do alerta (ocular ou cardiovascular).

2. Métodos

Neste capítulo são apresentados os métodos utilizados nas diferentes fases deste estudo. Começou por ser feita uma pesquisa exaustiva dos alertas de segurança publicados *online* pelo INFARMED, I.P.. De seguida, os alertas encontrados foram analisados e selecionados por grupos farmacoterapêuticos que foram estudados em maior pormenor e por fim avaliou-se o impacto dos alertas de segurança da rosiglitazona sobre a venda de antidiabéticos orais.

2.1. Pesquisa de informação

A pesquisa foi feita no sítio do INFARMED, I.P. ⁽²⁷⁾ e nos Boletins de Farmacovigilância ⁽⁹³⁾ publicados pelo INFARMED.

No sítio do INFARMED, I.P. estão publicados os alertas de segurança e de qualidade. Foram selecionados os alertas de segurança, com a etiqueta de medicamentos de uso humano (MED), sendo excluídos os alertas que apresentam as etiquetas de dispositivos médicos (DM), vacinas (VAC), biossimilares (BIO), produto cosmético e de higiene corporal (COS), produtos farmacêuticos homeopáticos (HOM) e dispositivo para diagnóstico *in vivo* (DIV). A seleção foi feita com base no tipo de alertas, tendo sido selecionados os alertas relacionados com a segurança dos medicamentos, pelo período de tempo selecionado entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012. O estudo foi então dividido em dois períodos de tempo: 2002-2007 e 2008-2012 para uma melhor comparação. No sítio do INFARMED, I.P. a publicação dos alertas teve início em 2002. Estudaram-se os alertas a medicamentos pertencentes ao Sistema Nervoso e o grupo dos Antidiabéticos Orais, em particular os alertas de segurança para medicamentos contendo a substância ativa rosiglitazona.

Estudaram-se os alertas publicados nos Boletins de Farmacovigilância entre janeiro de 2008 e junho de 2013, de forma a poderem ser avaliados os alertas relativos ao último trimestre de 2012, publicados durante o ano de 2013.

Foi ainda conduzida uma pesquisa nas revistas de especialidade médica publicadas *online* em Portugal, como *Jornal Português de Gastroenterologia* ⁽⁹⁴⁾, *Revista Portuguesa de Clínica Geral* ⁽⁹⁵⁾, *Acta Médica Portuguesa* ⁽⁹⁶⁾, *Revista da Ordem dos Médicos*, *Revista Portuguesa de Cardiologia*, *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*.

2.1.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os alertas de segurança que tiveram como medida de segurança:

- i. Suspensão de AIM por uma autoridade competente (INFARMED, I.P. e/ou EMA);
- ii. Alterações no RCM e FI;
- iii. Revogação de AIM, retirada do mercado;
- iv. Recomendações/informações divulgadas aos profissionais de saúde e público em geral;
- v. Comunicações enviadas aos profissionais de saúde (*Direct Healthcare Professional Communication* - DHPC);

2.1.2. Critérios de exclusão

Na análise dos alertas de segurança, foram excluídos os alertas relacionados com o processo de AIM e ensaios clínicos, lotes com problemas de fabrico (consideradas alertas de qualidade) e alertas relacionados com a provisão e distribuição de produtos farmacêuticos.

2.2. Análise dos alertas de segurança sobre RAM em Portugal

Para cada alerta incluído na análise, foi retirada a seguinte informação: entidade reguladora que iniciou o alerta; data do alerta (no sítio do INFARMED, I.P. – de janeiro de 2008 até dezembro de 2012); substância ativa para o qual foi dado o alerta; evento que conduziu ao alerta; medidas de segurança decorrentes do alerta de segurança. A tabela dos alertas de segurança publicados no sítio do INFARMED, I.P. (2008-2012) (Anexo VI - Tabela 10) apresenta ainda informação relativa à publicação, ou não, do alerta no Boletim de Farmacovigilância do INFARMED, I.P. (de janeiro de

2008 até junho de 2013). As substâncias ativas foram agrupadas por grupo farmacoterapêutico de acordo com o código *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC Index) 2013* ⁽⁹⁷⁾ e foram avaliados o número e tipo de alertas por grupo farmacoterapêutico e por medida de segurança.

2.3. Impacto dos alertas de segurança da Rosiglitazona sobre a venda de antidiabéticos orais

2.3.1. Desenho do estudo

O estudo abrange a população portuguesa. Os dados utilizados foram cedidos pelo IMS Health Portugal, e correspondem ao total de vendas dos antidiabéticos orais da distribuição às farmácias. A prevalência de diabetes diagnosticada em Portugal é de 7,2%. e aproximadamente 90% dos doentes apresenta diabetes tipo 2, sendo os potenciais utilizadores dos antidiabéticos orais ⁽⁷⁰⁾.

O Serviço Nacional de Saúde é universal, geral e tendencialmente gratuito. Os cuidados prestados têm taxas moderadoras, aplicadas de acordo com a situação de cada pessoa (estão isentas as grávidas, crianças até aos 12 anos de idade, desempregados, dadores de sangue, alcoólicos e toxicodependentes quando inseridos em programas de recuperação, doentes crónicos, tais como os diabéticos ⁽⁹⁸⁾). As taxas de comparticipação variam de acordo com a situação clínica e económica do doente ^(99, 100).

Os medicamentos contendo rosiglitazona como substância ativa, obtiveram AIM a 11 de julho de 2000. Durante o tempo em que foram comercializados, ocorreram 4 alertas: janeiro de 2006, maio de 2007, janeiro de 2008 e setembro de 2010. A suspensão de AIM ocorreu em novembro de 2010. O primeiro alerta, em janeiro de 2006 está relacionado com problemas de segurança da rosiglitazona associados ao desenvolvimento de edema macular, ou o piorar do edema macular pré-existente. O segundo alerta, em maio de 2007, foi lançado após a publicação de uma meta-análise que associa o uso da rosiglitazona com o aumento do risco de enfarte do miocárdio ou risco de morte. O terceiro alerta, em janeiro de 2008, é uma recomendação para a atualização do FI e do RCM e o quarto alerta, em setembro de

2010 é a recomendação de suspensão do mercado devido à associação com o risco aumentado de complicações cardiovasculares. As políticas de comparticipação também sofreram alterações durante o tempo em que a rosiglitazona esteve no mercado. Os medicamentos contendo rosiglitazona como substância ativa, foram comparticipados a 20%, entre julho de 2003 e dezembro de 2006, e a partir de janeiro de 2007 a comparticipação destes medicamentos subiu para os 95%.

O estudo tem um desenho ecológico de agregados temporais (mensais) sobre as vendas de todos os antidiabéticos orais comercializados em Portugal, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012. O impacto dos alertas de segurança nas vendas da rosiglitazona tem sido avaliado nos EUA ⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾ e na Europa ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. No entanto, pouco se sabe sobre a tendência das vendas de antidiabéticos orais após os alertas de segurança relacionados com o uso da rosiglitazona. O estudo foi conduzido após a retirada do mercado da rosiglitazona, não exercendo influência na venda dos medicamentos contendo esta substância ativa.

2.3.2. Variáveis e fontes de dados

Foi feita uma pesquisa no sítio do INFARMED, I.P.,⁽²⁷⁾ que é atualizado diariamente, e no Boletim de Farmacovigilância ⁽⁹³⁾ publicado trimestralmente pelo INFARMED, I.P.. A informação foi complementada com notícias divulgadas e publicadas no sítio da EMA ⁽³¹⁾. A seleção foi feita com base no tipo de alertas, tendo sido selecionados os relacionados com a segurança dos medicamentos.

Dados das vendas de antidiabéticos orais (excluindo insulina) dos distribuidores às farmácias foram cedidos pelo IMS Health Portugal. As substâncias ativas são classificadas de acordo com o ATC Index, da Organização Mundial de Saúde – INDEX 2013, e a classificação é usada para a obtenção das Doses Diárias Definidas (DDD) por 1000 habitantes por dia (DID), para cada apresentação farmacêutica ^(97, 101, 102).

Obtiveram-se as vendas por substância ativa e por associações fixas de todos os antidiabéticos orais vendidos em Portugal, e calculou-se a DDD para cada apresentação, de cada substância ativa, por mês. Foi depois calculado o número de DIDs vendidas (DDD por 1000 habitantes por dia, pela população diabética estimada a usar antidiabéticos orais em Portugal) para cada antidiabético oral ^(97, 103). Durante o

período de estudo a rosiglitazona teve alterações no regime de comparticipação (20%,⁽¹⁰⁴⁾ 95%,⁽⁹⁸⁾ e, devido a restrições económicas e orçamentais do Governo Português, os valores de comparticipação foram novamente alterados em outubro de 2010 para todos os antidiabéticos orais para 90%^(99, 100).

2.3.3. Análise estatística

Foi desenhado um modelo de análise de regressão segmentada⁽¹⁰⁵⁾, usado para avaliar as diferenças ocorridas após cada um dos quatro alertas de segurança relacionados com a rosiglitazona.

Os valores são considerados significativos quando o valor de $p < 0,05$. O Intervalo de Confiança 95% para os coeficientes (a alteração imediata na DID após os alertas de segurança – curto período, e para o período longo após os alertas de segurança, correspondente à alteração na DID associada a uma unidade de tempo, meses⁽¹⁰⁶⁾), dá uma segurança de 95% de uma informação não aleatória para cada alerta. A variável dependente definida pela DID por substância ativa (rosiglitazona e pioglitazona), por grupo (tiazolidinedionas – rosiglitazona e pioglitazona, sulfonilureias, biguanidas, gliptinas, inibidores da alfa-glucosidase intestinal e meglitinida) e por associação-fixa (metformina-rosiglitazona, metformina-pioglitazona, metformina-vildagliptina, metformina-sitagliptina, glibenclamida-metformina, glimepirida-pioglitazona). A variável independente definida como: tempo (t: 1, 2, 3, ...); variável binária com valores de 0 para antes do alerta e valores de 1 para depois do alerta, usados para ver o salto imediato nas vendas provocadas pelo alerta de segurança (curto período); uma variável para o tempo desde o alerta, que assume o valor de 0 antes do alerta e valores de 1, 2, 3, ..., após cada alerta, de forma a permitir ver as diferenças graduais após o alerta de segurança (período longo). Estas duas variáveis, definidas por períodos curtos e longos após os alertas de segurança são, respetivamente, o nível (o valor no início de um determinado intervalo de tempo, que mostra o valor imediato a seguir a cada ponto de alteração, como um salto ou uma queda após o alerta de segurança) e a tendência (taxa de alteração de uma medida, que apresenta uma alteração gradual ao longo do tempo, após cada alerta de segurança⁽¹⁰⁵⁾).

Os valores foram ajustados para as alterações nas políticas de comparticipação da rosiglitazona (20%⁽¹⁰⁴⁾, 95%⁽⁹⁸⁾). O ajustamento foi feito usando uma variável binária com valores de 0 para antes e valores de 1 para depois das alterações nas políticas de comparticipação.

A percentagem de alteração nas vendas de antidiabéticos orais após os alertas de segurança relacionados com a rosiglitazona, foi calculada com base nos coeficientes obtidos através da análise estatística das alterações observadas para os períodos curto e longo após os alertas, e ainda no valor basal, calculado para os três meses antes de cada alerta (janeiro de 2006, maio de 2007, janeiro de 2008 e setembro de 2010).

3. Resultados

De seguida apresentam-se os resultados obtidos ao longo deste estudo. Faz-se primeiro uma revisão dos resultados obtidos pela análise dos alertas de segurança publicados em Portugal, com especial atenção sobre os alertas publicados para os medicamentos utilizados para o Sistema Nervoso e para os Antidiabéticos Oraís. Apresentam-se ainda os resultados do estudo do impacto dos alertas de segurança da rosiglitazona sobre a venda de antidiabéticos orais.

3.1. Análise dos alertas de segurança sobre RAMS em Portugal

3.1.1. Alertas encontrados no período em pesquisa

Na Figura . são apresentados os resultados da pesquisa efetuada no sítio do INFARMED, I.P..

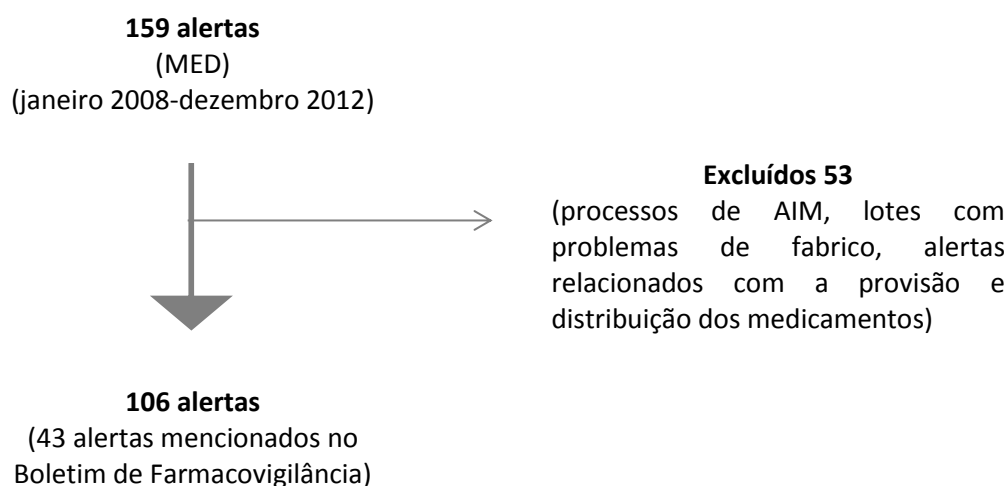


Figura 1 Resultados da pesquisa efetuada no sítio do INFARMED, I.P.

3.1.2. Análise dos alertas de segurança obtidos

Na Figura 2. são comparados o número de alertas de segurança a medicamentos publicados no sítio do INFARMED, I.P. entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012 com

o número de alertas de segurança publicado nos Boletins de Farmacovigilância entre janeiro de 2008 e junho de 2013.

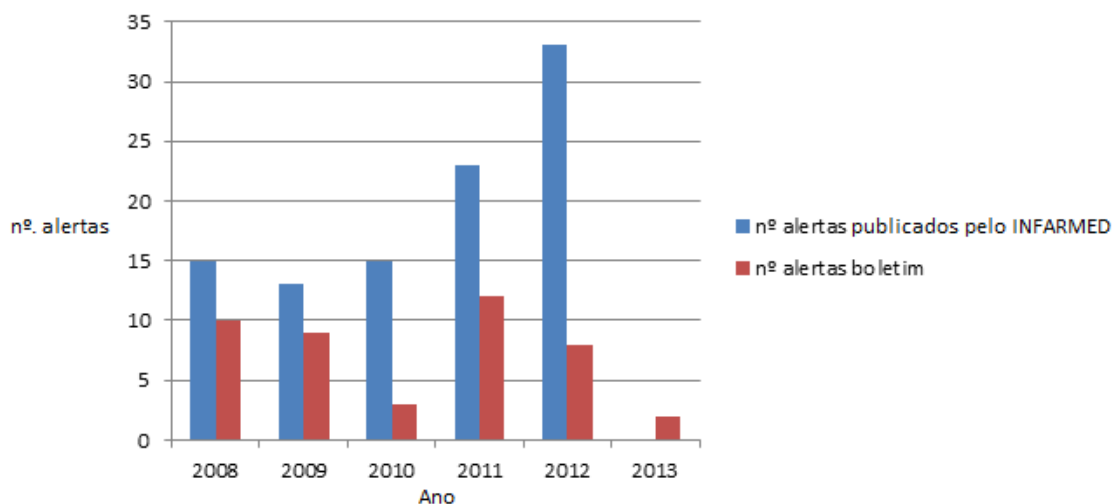


Figura 2 Comparação do número de alertas de segurança a medicamentos publicado no sítio do INFARMED, I.P. (janeiro de 2008 – dezembro 2012) com o número de alertas de segurança publicado nos Boletins de Farmacovigilância (janeiro de 2008 – junho 2013)

Os alertas encontrados no sítio do INFARMED, I.P. tiveram origem na EMA (n=97 alertas), INFARMED, I.P. (n=2), foram inicialmente publicados pela EMA e INFARMED, I.P. em conjunto (n=4). Também as Autoridades Alemãs iniciaram um alerta, assim como a Agência Reguladora do Medicamento e Produto de Saúde Ingleses e a Comissão Europeia.

3.1.3. Análise por medida de segurança

Entre 2000 e 2012 (Figura 3), mantém-se a tendência do tipo de medida de segurança mais frequente, com o maior número de alertas relacionado com a alteração do RCM e FI.

De todos os alertas neste período de tempo, 17 levaram à retirada do medicamento do mercado, temporária ou definitivamente, voluntária ou não (entre 2002-2007: suspensão de AIM – 8 alertas, revogação de AIM/retirada do medicamento do mercado – 6 alertas, retirada voluntária do mercado por parte do titular de AIM – 2

alertas e restrição de utilização – 2 alertas; entre 2008-2012: suspensão de AIM – 10 alertas, revogação de AIM/retirada do medicamento do mercado – 7 alertas, retirada voluntária do mercado por parte do titular de AIM – 3 alertas e restrição de utilização – 1 alerta).

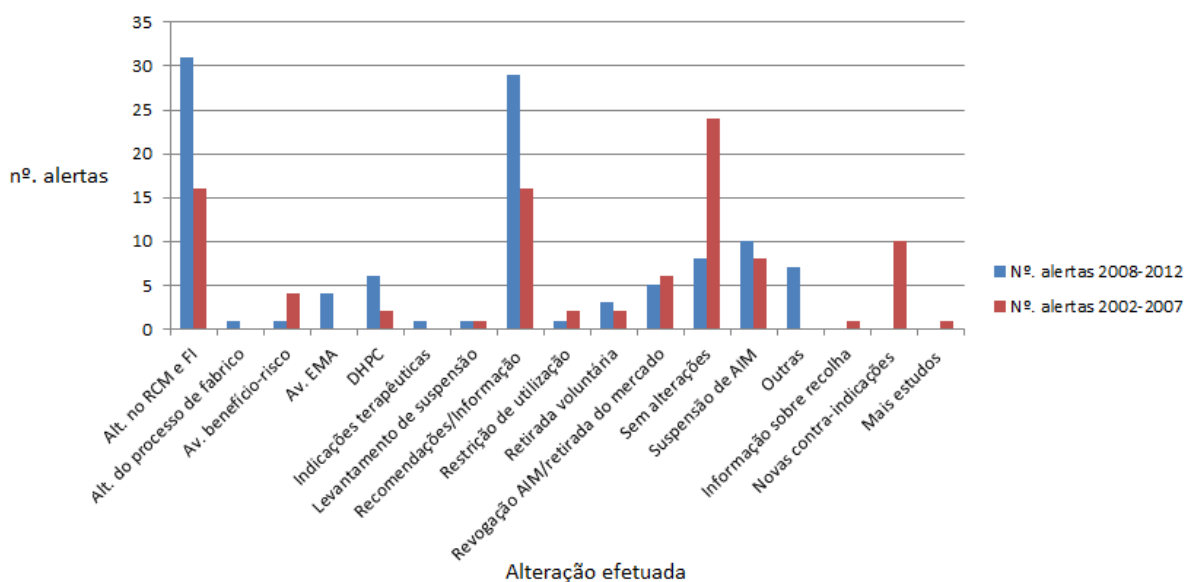


Figura 3 Número de alertas de segurança por medida de segurança decorrente do alerta (2002-2012)

Legenda: Alt. no RCM e FI - Alterações no RCM e FI; Alt. do processo de fabrico - Alteração do processo de fabrico; Av. benefício-risco - Avaliação do perfil benefício-risco; Av. EMA - Avaliação pela EMA; DHPC - Comunicação aos profissionais de saúde; Indicações terapêuticas - Harmonização das indicações terapêuticas; Levantamento de suspensão - Levantamento de suspensão de AIM; Recomendações/Informação - Recomendações/Informação aos profissionais de saúde e/ou doentes; Restrição de utilização - Restrição de utilização; Retirada voluntária - Retirada voluntária do mercado por parte do titular de AIM; Revogação AIM/retirada do mercado - Revogação AIM/retirada do mercado; Sem alterações - Sem alterações; Suspensão de AIM - Suspensão de AIM; Outras – Outras; Informação sobre recolha - Informação sobre recolha do medicamento; Novas contra-indicações - Introdução de novas contra-indicações; Mais estudos – Mais estudos

3.1.4. Análise de alertas por grupo farmacoterapêutico e medida de segurança

Os alertas foram divididos pelos grupos farmacoterapêuticos (código ATC Index 2013) (Figura 4).

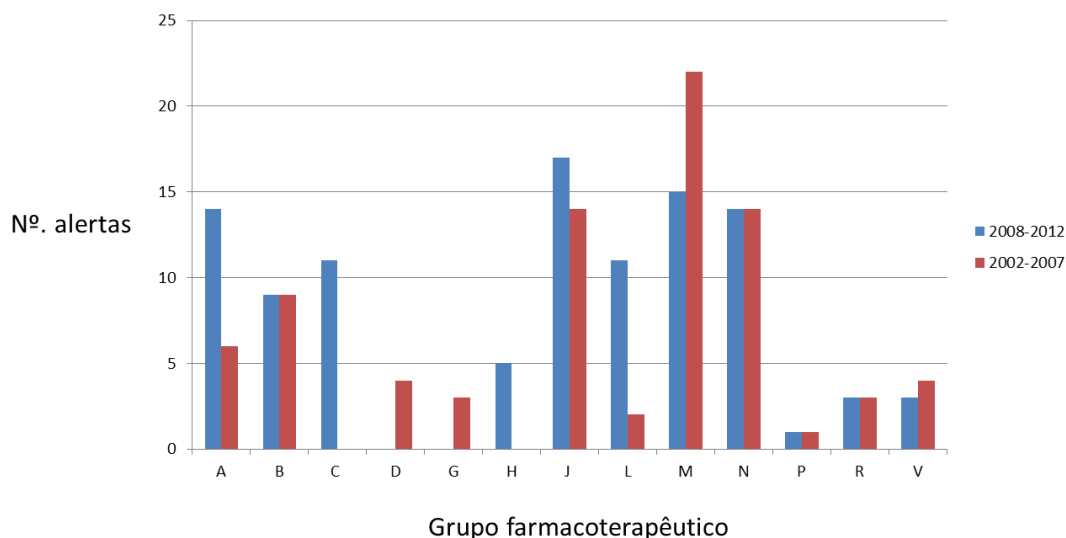


Figura 4 Distribuição dos alertas por grupo farmacoterapêutico (código ATC Index 2013)

Legenda Alerta por Grupo farmacoterapêutico: A – Trato alimentar e metabolismo; B – Sangue e órgãos produtores de sangue; C – Sistema cardiovascular; D – Dermatológicos; G – Sistema genito-urinário e hormonas sexuais; H – Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas; J – Antiinfeciosos para uso sistémico; L – Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M – Sistema músculo-esquelético; N – Sistema nervoso; P – Produtos antiparasitários, Inseticidas e repelentes; R – Sistema respiratório; V - Vários

Comparando os dois períodos de estudo (2002-2007 e 2008-2012) é possível observar que três dos grupos mantêm valores elevados de números de alertas: grupo Músculo-esquelético (35), Antiinfeciosos para Uso Sistémico (30) e Sistema Nervoso (24). Na Tabela 1. são apresentados os subgrupos com maior número de alertas:

Tabela 1 Sub-grupos farmacoterapêuticos (2º nível ATC) com mais alertas

	2002-2007	2008-2012
A – Trato Alimentar e Metabolismo		
A08 – Preparações Antiobesidade, excl. suplementos alimentares	2	5
A10 – Medicamentos usados na diabetes	4	5
B – Sangue e Órgãos produtores de Sangue		
B01 – Agentes antitrombóticos	2	4
B02 – Antihemorrágicos	4	4
B03 – Preparações antianémicas	3	1
C – Sistema Cardiovascular		
C01 – Terapia Cardíaca	-	3
C09 – Agentes atuantes no sistema renina-angiotensina	-	3
H – Preparações Hormonais Sistêmicas, excl. Hormonas Sexuais e Insulinas		
H01 – Hormonas pituitárias e hipotalâmicas e análogos	-	3
H05 – Homeostase do cálcio	-	2
J – Antifécciosos para Uso Sistémico		
J01 – Antibacterianos para uso sistémico	3	7
J05 – Antivirais para uso sistémico	11	6
J06 – Soros imunitários e imunoglobulinas	-	3
L – Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores		
L01 – Agentes Antineoplásicos	-	6
L04 – Imunosupressores	2	6
M – Sistema Músculo-Esquelético		
M01 – Produtos antiinflamatórios e antireumáticos	20	10
M05 – Medicamentos para tratamento de doenças ósseas	1	4
N – Sistema Nervoso		
N01 – Anestésicos	2	1
N02 – Analgésicos	-	2
N03 – Antiepiléticos	1	4
N05 – Psicoléticos	3	2
N06 – Psicoanaléticos	6	3

Análise de alertas para medicamentos do grupo ATC N - Sistema Nervoso

Todos os grupos foram analisados até ao nível 2 do código ATC. Para o Sistema Nervoso avaliaram-se os 5 níveis de classificação. Assim, relativamente ao grupo ATC N – Sistema Nervoso, no período em estudo, ocorreram 28 alertas (Tabela 2).

Tabela 2 Alertas para medicamentos do Sistema Nervoso divididos pelos subgrupos

Sub Grupo	Nº de alertas
N01 Anestésicos	3
N02 Analgésicos	2
N03 Antiepiléticos	5
N04 Medicamentos anti-Parkinsónicos	2
N05 Psicoléticos	5
N06 Psicoanaléticos	9
N07 Outros medicamentos do sistema nervoso	2

A Tabela 3 apresenta as medidas de segurança efetuadas em consequência dos alertas publicados.

Tabela 3 Alterações decorrentes dos alertas de segurança para os medicamentos do Sistema Nervoso

Medidas de segurança efetuada	N
Alteração do RCM e/ou folheto informativo	10
Suspensão de AIM	3
Recomendações aos médicos e farmacêuticos e doentes	1
Comunicações aos Profissionais de Saúde	2
Recomendação da revogação	2
Sem alterações	4
Informações aos profissionais de saúde e doentes	3

Tendo em conta, que no grupo Sistema Nervoso, o subgrupo dos Psicoanaléticos (N06) é aquele que apresenta maior número de alertas, analisou-se o tempo decorrido entre a AIM e a emissão do alerta para os diferentes medicamentos. Os psicoanaléticos estudados pertencem ao grupo dos psicoestimulantes, agentes usados para Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) e outros psicoestimulantes nootrópicos (N06B - 2 alertas) e dos inibidores seletivos de recaptção da serotonina (N06A - 6 alertas) e 1 alerta para o subgrupo dos antidepressivos (N06). Os alertas estão identificados para a Proxetina (N06AB05),

Citalopram, Metilfenidato (N06BA04), Modafinil (N06BA07) e Antidepressivos (N06). Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 Relação entre data de AIM e data do alerta

	Data de AIM	Data do alerta	Tempo decorrido entre AIM e alerta	Razão do alerta
Paroxetina	25/09/1995	11/06/2003	7 anos e 8 meses	Avaliação de novos dados provenientes de ensaios clínicos
Paroxetina	25/09/1995	14/03/2004	8 anos e 5 meses	Novos dados de segurança sobre relação benefício-risco
Paroxetina	25/09/1995	09/12/2004	9 anos e 2 meses	Reunião do CHMP sobre relação benefício-risco
Antidepressivos	n/a	25/04/2005	n/a	Avaliação de novos dados de segurança
Paroxetina	25/09/1995	04/05/2005	9 anos e 9 meses	Decisão da Comissão Europeia sobre relação benefício-risco
Paroxetina	25/09/1995	23/09/2005	10 anos	Análise de dados de segurança
Metilfenidato	26/09/2001	23/01/2009	7 anos e 4 meses	Revisão de segurança
Modafinil	02/07/1997	23/07/2010	13 anos	Revisão da informação
Citalopram	06/04/2001	09/11/2011	10 anos e 7 meses	Revisão de informação

3.2. Impacto dos alertas de segurança da Rosiglitazona sobre a venda de antidiabéticos orais

Após a análise dos alertas de segurança publicados, decidiu-se estudar o caso particular dos alertas de segurança aos medicamentos com rosiglitazona como substância ativa. Na Tabela 5 são apresentadas: (i) o ciclo de vida da rosiglitazona desde a AIM até à retirada do mercado, (ii) as consequências de cada alerta de segurança (identificados através dos sítios eletrónicos do INFARMED, I.P. e da EMA e do Boletim de Farmacovigilância) e (iii) e alterações nas políticas de participação para a rosiglitazona.

Tabela 5 Rosiglitazona

Data	Comunicações	Outcomes	Alterações	Agência
11-julho-2000	Rosiglitazona – Autorização de Introdução no Mercado	Rosiglitazona: AIM de medicamentos que contem rosiglitazona, na União Europeia	Não aplicável	EMA
03-julho-2003	Rosiglitazona - comparticipação	Comparticipação dos medicamentos que contem rosiglitazona é de 20%; outros antidiabéticos orais têm uma taxa de comparticipação de 100%.	Não aplicável	INFARMED, I.P.
janeiro-2006	Rosiglitazona –risco de edema macular - alerta a)	Preocupações de segurança da Rosiglitazona: edema da mácula ou agravamento de edema macular pré-existente.	Avaliação pelas Agências Reguladoras Europeias.	Boletim de Farmacovigilância INFARMED, I.P.
01-janeiro-2007	Rosiglitazona - comparticipação	Comparticipação dos medicamentos que contem rosiglitazona é de 95%.	Comparticipação dos medicamentos que contem rosiglitazona aumenta de 20 para 95%.	INFARMED, I.P.
21-maio-2007	Rosiglitazona – Publicação de meta-análise (<i>online</i>) no <i>New England Journal of Medicine</i> ⁽⁸⁷⁾	Rosiglitazona: associação com o aumento de risco de enfarte do miocárdio e risco de morte por causas cardiovasculares.	Não aplicável	Não aplicável
22-maio-2007	Rosiglitazona	Alerta de segurança: publicado pela FDA Avaliação do processo: CHMP da EMA	Não aplicável	EMA INFARMED, I.P.
23-maio-2007	Rosiglitazona – Informação sobre segurança cardíaca – alerta b)	Preocupações de segurança da rosiglitazona: problemas cardíacos.	Não aplicável	EMA INFARMED, I.P.
14-junho-2007	Rosiglitazona – Publicação de meta-análise (<i>in press</i>) no <i>New England Journal of Medicine</i> ⁽⁸⁷⁾	Rosiglitazona: associação com o aumento de risco de enfarte do miocárdio e risco de morte por causas cardiovasculares.	Não aplicável	Não aplicável
18-outubro-2007	Rosiglitazona e Pioglitazona - EMA declara que benefício-risco é positivo.		A prescrição de rosiglitazona deve ser atualizada e deve incluir advertências para os utilizadores com doença isquémica e deve apenas ser usada associada com insulina sob vigilância apertada.	EMA INFARMED, I.P.
24-janeiro-2008	Rosiglitazona – Recomendação de novas advertências e contra-indicações– alerta c)	Atualização do RCM e FI	Nova advertência: não deve ser utilizada em pacientes com doença isquémica cardíaca e/ou doença arterial periférica. Nova contra-indicação: não deve ser usada em doentes com síndrome	EMA INFARMED, I.P.

Data	Comunicações	Outcomes	Alterações	Agência
28-junho-2010	Rosiglitazona – Publicação de uma meta-análise atualizada (<i>online</i>) nos <i>Archives of Internal Medicine</i> ⁽¹⁰⁷⁾	Rosiglitazona: aumento do risco de enfarte do miocárdio.	coronário agudo. Não aplicável	Não aplicável
09-julho-2010	Rosiglitazona – início da avaliação benefício-risco.	Rosiglitazona: revisão da informação para avaliar novos dados de benefício-risco	Não aplicável	EMA INFARMED, I.P.
22-julho-2010	Rosiglitazona - Revisão aprofundada da avaliação benefício-risco.	Revisão e avaliação dos dados de benefício-risco dos medicamentos que contem rosiglitazona.	Não aplicável	EMA INFARMED, I.P.
26-julho-2010	Rosiglitazona – Publicação de uma meta-análise atualizada (<i>in press</i>) nos <i>Archives of Internal Medicine</i> ⁽¹⁰⁷⁾	Rosiglitazona: aumenta o risco de enfarte do miocárdio.	Não aplicável	Não aplicável
23-setembro-2010	Rosiglitazona – Recomendação de suspensão – alerta d)	Rosiglitazona: associação com aumento de risco cardiovascular	Recomendação de suspensão da AIM	EMA INFARMED, I.P.
29-setembro-2010	Rosiglitazona – Comunicação aos profissionais de saúde sobre a suspensão da AIM no Mercado na União Europeia (validada em setembro de 2010)	Recomendação de suspensão da AIM	“Dear doctor letter” – Comunicação aos profissionais de saúde	GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos Lda EMA INFARMED, I.P.
10-novembro - 2010	Rosiglitazona – suspensão da AIM	Recomendação de suspensão da AIM	GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos Lda. Procede com a recolha voluntária de todos os lotes de medicamentos que contem rosiglitazone. INFARMED, I.P. ordena a imediata suspensão de comercialização destes produtos.	EMA INFARMED, I.P.

FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

RCM: Resumo das Características do Medicamento; FI: Folheto Informativo; AIM : Autorização de Introdução no Mercado

A cinza estão marcados os alertas de segurança relacionados com a rosiglitazona usados para estudar a tendência de vendas dos antidiabéticos orais ^(31, 87-89, 98, 104, 107)

Na Figura 5 são mostradas as tendências de vendas da rosigitazona e da pioglitazona, sobre o total de antidiabéticos orais vendidos em Portugal. As vendas de rosigitazona apresentam um aumento estatisticamente significativo de 32,9% (0,202 DID; $p < 0,001$ no curto período após o primeiro alerta – alerta a). Em 2007, após o valor de comparticipação da rosigitazona ter aumentado de 20% para 95%, verifica-se um novo aumento nas vendas de rosigitazona – comparticipação – r). As vendas começam a decrescer 7,6% (-0,041 DID; $p > 0,05$) após o segundo alerta – alerta b), e continuam a diminuir após o terceiro alerta – alerta c) – 42,87% (-0,183 DID; $p < 0,05$), para o curto período após os alertas, até à recomendação de suspensão do mercado – quarto alerta, alerta d). Na figura verifica-se ainda um aumento das vendas de pioglitazona em janeiro de 2010.

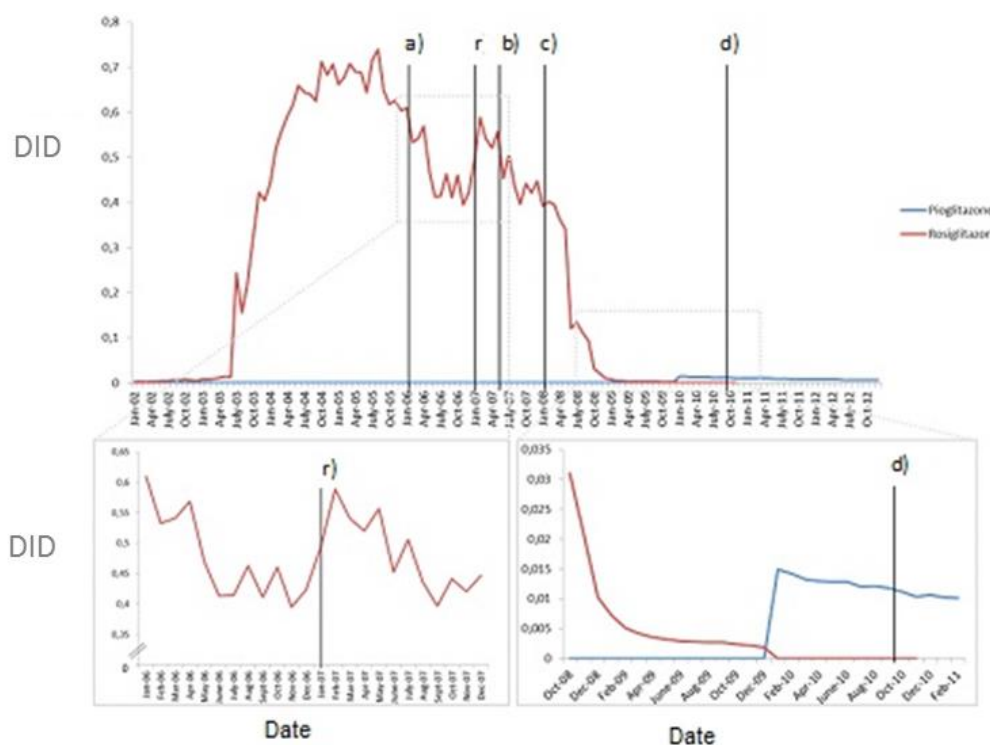


Figura 5 Vendas da rosigitazona e pioglitazona (DIDs) sobre o total de antidiabéticos orais vendidos

- a) Autoridades regulatórias europeias – alerta de segurança relacionado com o uso da rosigitazona e o edema macular ou o agravar de edema macular pré-existente. (Janeiro 2006)
 - b) EMA – alerta de segurança relacionado com os efeitos cardíacos da rosigitazona (Maio 2007)
 - c) EMA – recomendação de novas advertências e contra-indicações (Janeiro 2008)
 - d) EMA – recomendação de suspensão de AIM (Setembro 2010)
 - r) Alteração na política de comparticipação da rosigitazona (de 20% para 95%)
- DID: Doses Diárias Definidas/1000habitantes/dia

Para os longos períodos após os alertas de segurança a) e c), a tendência das vendas da rosiglitazona é de decréscimo médio mensal: 3,75% (-0,023 DID; $p > 0,05$) e 0,24% (-0,001 DID; $p > 0,05$), respetivamente, tal como pode ser visto na Tabela 6, que representa as diferenças das vendas dos diferentes grupos de antidiabéticos orais para o curto período imediatamente após cada um dos quatro alertas de segurança relacionados com a rosiglitazona e os seus efeitos durante um período mais alargado. Os efeitos que se verificam no curto período são as alterações imediatas nas vendas de DID e as alterações observadas para os períodos longos após os alertas representam as diferenças em DID associadas a uma unidade de tempo (meses).

A pioglitazona apresenta uma tendência negativa para o curto período após cada alerta de segurança relacionado com a rosiglitazona, que é estatisticamente significativa após o alerta c), com um decréscimo de 0,004 ($p = 0,003$).

A tendência das associações da rosiglitazona com outros antidiabéticos orais mostrou ser de diminuição para os curtos períodos após cada alerta. As associações-fixas glimepirida-pioglitazona apresentam uma tendência de aumento estatisticamente significativo, tanto para o curto período (151,0%) como para o longo (3,6%) após o alerta d) (que conduz à saída do mercado da rosiglitazona), com valores de 0,001 ($p < 0,001$) e uma média mensal de $2,383 \times 10^{-5}$ ($p < 0,001$) respetivamente. Também a associação metformina-pioglitazona mostra uma tendência de aumento que é seguido após o alerta c). Para os restantes alertas tanto o período curto como o longo (média mensal), a tendência é de diminuição das vendas.

Tabela 6 Diferenças sobre as tendências dos medicamentos relacionadas com os períodos curto e o longo (média mensal) após alerta

	Período	Alerta a)		Alerta b)		Alerta c)		Alerta d)	
		coeficiente	95% IC	coeficiente	95% IC	coeficiente	95% IC	coeficiente	95% IC
Rosiglitazona	curto	0,202**	-0,305/-0,99	-0,041	-0,174/0,093	-0,183*	-0,291/-0,075	0,084*	0,008/0,161
	longo	-0,023	-0,037/-0,010	0,004	-0,022/0,030	-0,001	-0,024/0,022	0,010**	0,005/0,014
Pioglitazona	curto	-1,6x10 ⁻¹⁶	-0,003/0,003	-9x10 ⁻¹⁶	-0,004/0,004	-0,004*	-0,007/-0,001	0,000	-0,002/0,002
	longo	1,5x10 ⁻¹⁷	0,000/0,000	1,7x10 ⁻¹⁶	-0,001/0,001	0,000*	0,000/0,001	-0,001**	-0,001/-0,001
Tiazidolonas (Rosiglitazona + Pioglitazona)	curto	-0,202**	-0,305/0,098	-0,041	-0,175/0,094	-0,188*	-0,0296/-0,079	0,084*	0,007/0,161
	longo	-0,023*	-0,037/-0,009	0,004	-0,023/0,030	0,001	-0,023/0,022	0,009**	0,004/0,014
Sulfonilureias	curto	0,814	-8,170/9,799	0,568	-12,228/11,091	-23,512**	-32,924/-14,100	11,655*	4,974/18,337
	longo	0,086	-1,098/1,270	-0,312	-2,592/1,968	-1,073	-3,051/0,904	1,318**	0,921/1,716
Biguanidas	curto	-0,988	-13,668/11,691	1,042	-2,915/3,521	-3,749	-17,032/9,534	-18,100*	-27,529/-8,670
	longo	-0,053	-1,724/1,618	0,303	-15,412/17,497	2,100	-2,862/-1,740	-2,301**	-0,254/0,406
Gliptinas	curto	2,260x10 ⁻¹⁵	-0,010/0,010	-2,509 x10 ⁻¹⁵	-0,013/0,013	-0,015*	-0,026/0,005	-0,006	-0,013/0,002
	longo	-3,9x10 ⁻¹³	-0,001/0,001	1,055 x10 ⁻¹⁵	-0,003/0,003	0,002	0,000/0,004	-0,002**	-0,003/-0,002
Inibidores da alfa- glucosidase intestinais	curto	0,376	-0,898/1,649	-4,34	-0,318/0,329	-3,078**	-4,413/-1,744	1,611*	0,664/2,559
	longo	-0,010	-0,178/0,158	0,006	-2,087/1,220	-0,115	-0,395/0,166	0,183**	0,127/0,239
Meglitinidas	curto	2,156x10 ⁻¹⁶	-0,001/0,001	-4,416 x10 ⁻¹⁷	-0,002/0,002	-0,002	-0,004/-0,001	-0,002	-0,002/0,000
	longo	-4,735x10 ⁻¹⁷	0,000/0,000	7,044 x10 ⁻¹⁷	0,000/0,000	0,000	0,000/0,001	0,000**	0,000/0,000
Glibenclamida- Metformina	curto	-0,089	-0,455/0,277	0,012	-0,463/0,487	-0,779**	-1,163/-0,395	0,394*	-0,122/0,666
	longo	-0,049*	-0,097/0,000	-0,009	-0,102/0,084	-0,050	-0,131/0,030	0,044**	0,028/0,061
Glimepirida- Pioglitazona	curto	-2,036x10 ⁻¹⁷	0,000/0,000	-6,044 x10 ⁻¹⁷	0,000/0,000	0,000	0,000/0,000	0,001**	0,001-0,001

	Período	Alerta a)		Alerta b)		Alerta c)		Alerta d)	
Metformina- Rosiglitazona	longo	2,790x10 ⁻¹⁸	0,000/0,000	1,024 x10 ⁻²⁷	0,000/0,000	1,047 x10 ⁻⁵	0,000/0,000	2,383E-5**	0,000/0,000
	curto	2,336x10 ⁻¹⁵	-0,010/0,010	-2,202 x10 ⁻¹⁵	-0,013/0,013	-0,014**	-0,024/0,004	-0,036**	-0,044/-0,029
Metformina- Pioglitazona	longo	-4,511x10 ⁻¹⁶	-0,001/0,001	1,055 x10 ⁻¹⁵	-0,003/0,003	0,002	-0,001/0,004	-0,002**	-0,002/-0,001
	curto	-5,197x10 ⁻¹³	-13,671/13,671	-5,897 x10 ⁻¹³	-17,741/17,741	30,558	16,236/44,880	4,792	0,190/1,400
Metformina- Vildagliptina	longo	1,448x10 ⁻¹³	-1,802/1,802	-1,197 x10 ⁻¹³	-3,469/3,469	-0,915	-3,924/2,094	0,795*	-5,374/14,959
	curto	2,136x10 ⁻¹³	-10,548/10,548	-4,169x10 ⁻¹²	-13,688/13,688	9,184	-1,866/20,234	-9,348	-17,192/-1,504
Metformina- Sitagliptina	longo	-4,073x10 ⁻¹³	-1,390/1,390	1,378x10 ⁻¹²	-2,677/2,677	1,637	-0,685/3,958	-1,581	-2,048/-1,115
	curto	-2,847x10 ⁻¹⁴	-9,532/9,532	-5,299x10 ⁻¹²	-12,370/12,370	2,140	-7,846/12,126	-17,294**	-24,383/-10,205
	longo	2,883x10 ⁻¹⁵	-1,256/1,256	9,872x10 ⁻¹³	-2,419/2,419	1,762	-0,336/3,860	-1,691**	-2,113/-1,269

IC: Intervalo de Confiança

**p<0,001

* p<0,05

3.2.1. Influência dos alertas da rosiglitazona sobre os outros grupos de antidiabéticos orais

Há vários grupos que apresentam uma tendência de aumento estatisticamente significativo para o período curto e para o período longo (média mensal) após o último alerta de segurança relacionado com a rosiglitazona: sulfunilureias [3 723,0% (11 655 DIDs; $p=0,001$) para o curto e 421,0% (1 318 DIDs; $p<0,001$) para o longo], inibidores da alfa-glucosidase intestinal [2 656,0% (0,611 DIDs; $p=0,001$) e 795,0% (0,183 DIDs; $p<0,001$), para os períodos curto e longo (média mensal) respectivamente] e as associações fixas glibenclamida-metformina [que apresenta um valor de 5 915,0% (0,394 DIDs; $p=0,005$) para o curto período e 660,0% (0,044 DIDs; $p=0,001$) para o longo período (média mensal) após o alerta].

Outros antidiabéticos orais apresentam tendências diferentes após o último alerta de segurança relacionado com a rosiglitazona: biguanidas e associações fixas metformina-vildagliptina e metformina-sitagliptina. Estas substâncias ativas revelam uma tendência de decréscimo estatisticamente significativa, apresentando valores para o curto período após o alerta de 19,0% (18,100 DIDs; $p=0,001$), 18,2% (9,348 DIDs; $p=0,020$) e 48,4% (17,294 DIDs; $p<0,001$) respectivamente, e para o longo período (média mensal) de 2,44% (2,301 DIDs; $p<0,001$), 3,1% (1,581 DIDs, $p<0,001$) e 3,9% (1,691 DIDs; $p<0,001$).

4. Discussão

Para a concretização deste estudo foi levada a cabo uma pesquisa intensiva no sítio do INFARMED, I.P. de todos os alertas de segurança a medicamentos publicados. Esta pesquisa foi complementada e comparada com os alertas de segurança publicados no sítio da EMA (Anexo VI - Tabela 10). Foi ainda conduzida uma pesquisa dos alertas de segurança referenciados nos Boletins de Farmacovigilância do INFARMED, I.P. disponíveis *online* (Anexo VII -Tabela 11). Esta pesquisa permitiu a compilação das publicações relativas à segurança de medicamentos divulgadas em Portugal. Após análise e seleção dos alertas de segurança, aprofundou-se o estudo dos alertas relacionados com medicamentos do grupo Sistema Nervoso, por ser um dos grupos com maior número de alertas.

4.1. Análise dos alertas de segurança sobre RAMS em Portugal

Há eventos adversos raros ou que ocorrem após uso durante longos períodos de tempo, efeitos que ocorrem em populações especiais (não estudadas nos ensaios clínicos), ou efeitos que surgem em associação com outros tratamentos ou diferentes condições de saúde, que só são descritos depois dos medicamentos entrarem no mercado ^(6, 10, 11, 13). As medidas de segurança adotadas durante a monitorização de segurança podem ser: suspensão de AIM, revogação de AIM, comunicação da informação ao público em geral (através de sítios de instituições como EMA e o INFARMED, I.P.) e aos profissionais de saúde (através de comunicação direta-DHPC) ^(30, 108). Assim, os alertas de segurança são uma importante fonte de segurança pós-AIM.

Assiste-se atualmente a um maior envolvimento da população em geral no processo de deteção de sinal, quer pela necessidade crescente de informação e facilidade de acesso ⁽³⁰⁾, que leva a processos cada vez mais transparentes ⁽³¹⁾, quer pela possibilidade que agora a população tem de poder notificar reações que considerem estar associadas com determinado medicamento ^(33, 34, 96).

Os processos de AIM cada vez mais rápidos ⁽⁵⁻¹⁰⁾ conduzem à maior necessidade de avaliações de segurança de medicamentos na fase pós-AIM ⁽³⁶⁾ que permitem a deteção de sinais que não foram identificados durante os ensaios clínicos do medicamento, influenciando a emissão de alertas, pressupondo-se um aumento ao longo do tempo do estudo. A tendência de aumento da publicação de alertas de segurança é verificada, apesar de se notar um ligeiro decréscimo em 2009, quando comparado com o número de alertas publicados em 2008.

Os alertas de segurança dos medicamentos podem ser divulgados através de comunicação direta com os profissionais de saúde (*“Dear Doctor letter”*), de comunicação no sítio da EMA, do INFARMED, I.P., dos Boletins de Farmacovigilância do INFARMED, I.P. ⁽¹⁰⁸⁾. Neste estudo, verificou-se que o Boletim de Farmacovigilância do INFARMED, I.P., publicação trimestral, não refere todos os alertas a medicamentos emitidos diariamente pelo INFARMED, I.P., como pode ser visto na Figura 2.

Verificou-se que não existe divulgação dos alertas de segurança junto das revistas médicas de especialidade. Da pesquisa efetuada nas revistas disponíveis *online* para consulta, Jornal Português de Gastroenterologia ⁽⁹⁴⁾, Revista Portuguesa de Clínica Geral ⁽⁹⁵⁾, Acta Médica Portuguesa ⁽⁹⁶⁾, Revista da Ordem dos Médicos, Revista Portuguesa de Cardiologia, Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas, não foi possível encontrar referência a alertas de segurança a medicamentos. No entanto, em várias revistas (Jornal Português de Gastroenterologia, ⁽⁹⁴⁾ Revista Portuguesa de Clínica Geral ⁽⁹⁵⁾, Acta Médica Portuguesa ⁽⁹⁶⁾) são reportados casos clínicos relacionados com o uso de medicamentos. Foram publicados no Jornal Português de Gastroenterologia casos clínicos sobre a hepatotoxicidade por Nimesulide (Grupo M - Músculo-esquelético), a pancreatite aguda induzida por fármacos (Perindopril) (Grupo C - Cardiovascular) e outro caso clínico sobre a hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico (Grupo Nervoso) e de anti-inflamatórios não esteróides (Grupo M - Músculo-esquelético). A revista Portuguesa de Clínica Geral apresenta casos clínicos relacionados com a metformina (Grupo H - Preparações hormonais sistémicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas), os anti-inflamatórios não esteróides (Grupo 9), a associação sulfinilureia-metformina (Grupo

Grupo H - Preparações hormonais sistémicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas), suplementos de cálcio (Grupo 11 - nutrição) e a aspirina (Grupo N – Sistema Nervoso e Grupo C – Aparelho Cardiovascular). Na Acta Médica Portuguesa os casos clínicos referidos são sobre psoríase induzida por infliximab (Grupo L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores), reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais (Grupo N – Sistema Nervoso e Grupo S – Órgãos dos sentidos) e toxidermia à carbamazepina (Grupo N – Sistema Nervoso).

A análise foi feita tendo em consideração as limitações da publicação dos alertas. No sítio do Infarmed, I.P., estão disponíveis os alertas desde o ano de 2002 até à atualidade. A publicação dos Boletins de Farmacovigilância compreende um período mais alargado, desde 1997. Assim, dividiu-se o período de tempo de estudo dos alertas em dois intervalos: 2002-2007 e 2008-2012, de forma a poder ser estudada a evolução da publicação de alertas. Idealmente seria necessário um período de tempo intervalo mais alargado entre os intervalos, no entanto a limitação da publicação dos alertas foi um impedimento. Em termos de análise optou-se por esta divisão de forma a estudar-se a tendência dos alertas ao longo do período em estudo. Os alertas publicados nos boletins foram estudados e compilados e são apresentados no Anexo V - Tabela 11. A pesquisa no sítio da EMA, foi feita apenas como complemento, e como tal não são apresentados resultados.

A interpretação dos resultados torna-se mais difícil pelas diferentes variáveis que um alerta pode originar. De todas as categorias de alterações efetuadas após um alerta a um medicamento, a comunicação direta aos profissionais de saúde ("*Dear Doctor letter*" ou DHPCs), apesar de não ser a que apresenta o número mais elevado de alertas com essa consequência, é na literatura, bastante estudada ^(80, 101, 109-111). Muitas vezes, as agências nacionais e internacionais divulgam alertas para o mesmo medicamento, sem que nenhum destes alertas resulte em Comunicações aos Profissionais de Saúde. Existem estudos que referem que as Comunicações aos Profissionais de Saúde têm mais efeitos nas vendas dos medicamentos para os quais são publicados alertas, do que vários alertas de segurança ao mesmo medicamento ^(101, 111).

Uma das limitações neste estudo é a dificuldade de comparação dos resultados obtidos com dados publicados, em Portugal ou na Europa. A avaliação dos alertas incidu sobre os alertas publicados no sítio do INFARMED, I.P., podendo haver comunicações publicadas a nível das agências nacionais de cada país que não chegam a ser divulgadas em Portugal.

4.2. Impacto dos alertas de segurança da Rosiglitazona sobre a venda de antidiabéticos orais

As vendas de medicamentos com substância ativa rosiglitazona diminuem após os alertas de segurança associados com problemas cardíacos. No entanto, após o alerta de segurança sobre o perigo de desenvolvimento de edema macular ou o agravar de edema macular pré-existente, não há diminuição nas vendas de rosiglitazona (0,202; IC= -0,305/-0,99). Ao avaliar o impacto dos alertas de segurança relacionados com a rosiglitazona, verificou-se que: (i) no geral, a tendência das vendas da rosiglitazona é de diminuição; (ii) as vendas das associações fixas contendo rosiglitazona, principalmente metformina-rosiglitazona, também diminuem durante o período em estudo; (iii) a rosiglitazona não foi substituída por medicamentos pertencentes ao mesmo grupo farmacoterapêutico, mas por sulfonilureias (que apresentam um aumento significativo nas vendas após o último alerta de segurança relacionado com a rosiglitazona ⁽⁷⁹⁾).

Ao avaliar o total de vendas da rosiglitazona em Portugal, observou-se que os alertas de segurança condicionaram o ciclo de vida deste antidiabético oral e os resultados são concordantes com outros publicados nos EUA ⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾ e na Europa ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Também os efeitos dos alertas de segurança são imediatamente sentidos nas vendas de outros antidiabéticos orais. Os resultados obtidos são consistentes com os obtidos por Stewart *et al* (2009) ⁽⁷⁹⁾, mas diferem dos resultados obtidos por outros investigadores que revelam que apenas após vários alertas de segurança é possível observar uma tendência de diminuição das prescrições ⁽¹⁰¹⁾ e com outros autores que defendem que o aumento das vendas é mantido após os alertas, apesar de ser a um ritmo mais baixo ⁽¹¹²⁾.

Entre 2005 e 2008, em Portugal, foram publicados 3 alertas relacionados com a segurança da rosiglitazona. Quando se compara a magnitude do efeito dos alertas,

observa-se uma diminuição de 98,4% nas vendas da rosiglitazona. Na Holanda, para o mesmo período, Rwitter *et al* (junho 2012) analisaram as diferenças na prescrição por parte de clínicos gerais e especialistas e revelaram uma tendência geral de diminuição após a publicação dos alertas por parte da EMA, entre 2005 e 2008 ⁽⁸⁰⁾.

Para o período de tempo compreendido entre janeiro de 2007 e maio de 2008, Starner *et al* (julho-agosto 2008) concluíram que havia uma diminuição de 48.8% no número de pessoas com prescrição de rosiglitazona ⁽⁷⁷⁾ enquanto em Portugal, as vendas de rosiglitazona durante este intervalo de tempo diminuíram 32,02%. De fevereiro de 2007 a maio de 2008 Cohen *et al* (abril de 2010) observaram um decréscimo de 60% no uso de rosiglitazona após os avisos publicados pela FDA ⁽⁷⁶⁾. Para o mesmo intervalo de tempo, em Portugal, foram publicados 2 alertas de segurança e os resultados mostram uma diminuição de 42,2% nas vendas de rosiglitazona. O estudo conduzido por Shah *et al* (novembro de 2010) revelou um decréscimo de 75,6% no número de prescrições por mês para a rosiglitazona (de 1,3 milhões de prescrições por mês em janeiro de 2007 para perto de 317 000 em junho de 2009), relacionado com a publicação de um alerta em maio de 2007 ⁽⁷⁸⁾. Para o mesmo período de tempo, o estudo das vendas de rosiglitazona em Portugal revelou uma diminuição (99,3% de diminuição na venda de DIDs). Durante este período de tempo foram publicados 2 alertas de segurança relacionados com a rosiglitazona, em maio de 2007 e janeiro de 2008.

Verificou-se que o número de alertas tem vindo a aumentar. Em 2003 foram identificados 22 alertas (14 com etiqueta MED), 30 (9 etiquetados MED) em 2006, 47 (35 com etiqueta MED) em 2007, em 2008 foram publicados 24 alertas, 17 dos quais MED, 49 (28 com etiqueta MED) em 2010 e 72 alertas (50 classificados como MED) em 2012. O aumento do número de alertas de segurança pode levar a um excesso de informação que se poderá refletir numa desvalorização por parte dos médicos, exceto no caso de condições que seja colocada a vida em risco.

Os resultados obtidos demonstram que as vendas de antidiabéticos orais apresentam diferentes comportamentos para os alertas de segurança para condições que colocam ou não a vida em risco. Os resultados são consistentes com aqueles obtidos por

outros autores, que defendem que alertas que não colocam a vida em risco, não tem efeito ^(29, 103, 113) ou o efeito apenas é sentido após vários alertas ⁽¹⁰¹⁾.

Após o alerta a), relacionado com problemas oculares (alerta de problema que não coloca a vida em risco) associados com o uso de medicamentos contendo rosiglitazona como substância ativa, há alteração das políticas de comparticipação para este antidiabético oral, que se traduz em menores custos para o doente. Tal facto pode ter influência sobre as vendas de medicamentos contendo rosiglitazona como substância ativa, que aumentam após o alerta a), ao contrário do que poderia ser esperado. As alterações nas políticas de comparticipação podem influenciar as vendas de medicamentos, uma vez que custos menores para os doentes podem-se refletir num aumento das vendas.

Ao analisar a tendência das vendas no geral, observa-se que, ao contrário do que poderia ser esperado ^(76, 79), as vendas de medicamentos contendo pioglitazona como substância ativa, não aumentam diretamente com a diminuição das vendas da rosiglitazona. Isto pode ser explicado pelo facto dos prescritores não optarem todos pelo grupo das tiazidolonas para substituir a rosiglitazona após os alertas, mas escolhem preferencialmente outros grupos, tais como as sulfonilureias, os inibidores da alfa-glucosidase intestinal e o grupo da associação fixa glibenclamida-metformina ^(79, 81). As associações fixas que contêm rosiglitazona e pioglitazona, apresentam uma tendência de diminuição durante o período em estudo, exceto após o alerta c) quando se observa um aumento no período curto para a metformina-pioglitazona, facto que poderá ser explicado pela aprovação de AIM, em dezembro de 2007.

Para as diferentes substâncias ativas estudadas, verificaram-se tendências diferentes após os alertas de segurança publicados para os medicamentos contendo rosiglitazona. As alterações nas vendas das sulfonilureias é de 421,0% para o longo período após o último alerta de segurança relacionado com o uso da rosiglitazona, enquanto para o grupo das biguanidas é de 2,4%. Isto pode ser explicado pelo facto dos valores basais das vendas das sulfonilureias ter menos peso no total das vendas de antidiabéticos orais em Portugal (0,313 DIDs nos 3 meses anteriores ao alerta de

segurança do que o valor basal das vendas do grupo das biguanidas (94,2 DIDs). Assim, valores basais mais pequenos refletem-se em alterações maiores a nível de percentagens.

O estudo cobre todo o país e, tal como não se encontraram publicações sobre os alertas de segurança divulgados em Portugal, também não foram encontrados estudos da influência destes alertas nas vendas e/ou consumo de medicamentos no país. Os dados apresentados são das vendas de antidiabéticos orais às farmácias, em Portugal, aproximando os valores daqueles do consumo real, para a população a usar antidiabéticos orais, de janeiro de 2002 a dezembro de 2012, de forma a analisar a tendência das vendas antes e depois dos alertas de segurança relacionados com o uso da rosiglitazona ^(79, 109). Os dados analisados são das vendas da rosiglitazona e de outros antidiabéticos orais, o que permite estudar os medicamentos usados como alternativa ao uso da rosiglitazona após os alertas de segurança.

Devem ser consideradas limitações importantes na interpretação dos resultados. Primeiro, foi conduzido um estudo ecológico de agregados temporais que relaciona os alertas de segurança com as vendas de antidiabéticos orais, logo não é possível extrapolar os resultados a nível individual. Segundo, existem co-intervenções externas (por exemplo pressão da indústria farmacêutica) que não podem ser controladas e que podem influenciar as tendências globais de vendas ^(79, 103, 109). Fatores externos conhecidos, tais como as alterações nas políticas de comparticipação foram incluídos na análise, uma vez que no momento em que foram introduzidas, podem ter tido influência na tendência de vendas dos antidiabéticos orais.

O desenvolvimento de uma aplicação *web* que avise os médicos sobre alertas de segurança na altura da prescrição eletrónica poderá ser uma ferramenta eficaz, melhorando e permitindo uma canal de comunicação entre as autoridades e os médicos. Este tipo de aplicação, desenvolvida para alertas de interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos, tem sido bem aceite pelos prescritores ^(21, 37, 38).

5. Conclusões

Os alertas de segurança publicados apresentam uma tendência de aumento ao longo dos anos. Este aumento pode ser consequência de vários fatores, tais como um maior conhecimento/envolvimento do público em geral, da imprensa nacional e internacional e das autoridades reguladoras do risco associado ao uso de medicamentos. O envolvimento de todos os interessados no medicamento, juntamente com a necessidade de maior vigilância após aprovação levará a uma detecção cada vez mais precoce dos efeitos adversos raros a medicamentos.

É importante para os profissionais de saúde e para os doentes terem acesso rápido e claro à informação de segurança relacionada com os medicamentos. A avaliação dos alertas de segurança é importante para aceder à relação benefício-risco de um medicamento e para melhorar o uso do medicamento, quer por parte dos profissionais de saúde quer pela população.

Também é fundamental estudar a efetividade dos canais de comunicação entre as Agências Reguladoras e os profissionais de saúde e os doentes, de forma a melhorar o impacto dos alertas na prescrição, dispensa e hábitos de consumo. A divulgação de alertas é muito importante. No entanto, e de acordo com os resultados obtidos, os alertas de segurança que não revelam fator de risco de vida, apesar de muito importantes são os que menor impacto apresentam nas vendas. Assim é importante a viabilização de vias mais eficazes de disseminação de alertas de segurança.

Este estudo poderá ajudar a perceber a importância da gestão do risco e da farmacovigilância durante o ciclo de vida do medicamento, após a aprovação e durante a comercialização. É importante estudar os efeitos e impacto dos diferentes alertas na utilização do medicamento, e de que forma a informação chega e é percebida pelos profissionais de saúde e público em geral.

Verificou-se que uma alteração nas políticas de participação poderá ter tido efeito nas vendas de medicamentos contendo rosiglitazona como substância

ativa. Desta forma, a diminuição do custo de um medicamento para os utilizadores pode influenciar o impacto dos alertas de segurança publicados para esse mesmo medicamento. Atendendo ao elevado número de alertas nos diferentes grupos de medicamentos, será interessante no futuro estudar o impacto dos alertas de segurança noutros grupos farmacoterapêuticos.

6. Perspetivas futuras

O desenvolvimento deste trabalho permitiu alargar a visão sobre os Estudos de Utilização de Medicamentos. Assim, seria interessante avaliar os dados nacionais de notificação espontânea de suspeitas de reações adversas a medicamentos contendo rosiglitazona como substância ativa durante o período de tempo em estudo, de forma a perceber se existe, como será de esperar, um aumento no número de notificações reportadas e este medicamento após a emissão do alerta.

Pretende-se ainda realizar um estudo semelhante noutros grupos farmacoterapêuticos, nomeadamente nos antihipertensores.

7. Referências Bibliográficas

1. ASTA. Spices - what they are (and) where they come from. New York: American Spice Trade Association. 1951.
2. “Folklore and Folk Medicines” No Folk Tradition and Folk Medicine; Recognition of Drugs in Classical Antiquity. American Institute of the History of Pharmacy 1987:33–61.
3. Pita JR. História da Farmácia. Coimbra: Minerva; 1998.
4. Commission E. Clinical Trials. 2013 [cited 2013]; Available from: <http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/>.
5. Ahmad SR. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration. Journal Of General Internal Medicine. 2003;18(1):57-60.
6. Strom BL. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: A counterpoint. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2004;292(21):2643-6.
7. Lasser Ke APDWSJH DUWSMBDH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. JAMA. 2002;287(17):2215-20.
8. Strom BL. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: A counterpoint. JAMA. 2004;292(21):2643-6.
9. Brewer T CGA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: Current perspectives and future needs. JAMA. 1999;281(9):824-9.
10. Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir SAW. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. The Lancet. 2001;358(9296):1872-3.
11. EMA. Safety monitoring of medicines. London2013 [cited 2013]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000456.jsp&mid=WC0b01ac05801ae8fb.
12. T B, GA C. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. JAMA. 1999;281:824-9.
13. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. British Journal of Clinical Pharmacology. 2004;57(1):86-92.
14. Fincham J. A Statewide Program to Stimulate Reporting of Adverse Drug Reactions. Journal of Pharmacy Practice. 1989;2(4):239-44.
15. Lexchin J. Is there still a role for spontaneous reporting of adverse drug reactions? CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De L'association Medicale Canadienne. 2006;174(2):191-2.
16. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 (2004).
17. Boon WPC, Moors EHM, Meijer A, Schellekens H. Conditional approval and approval under exceptional circumstances as regulatory instruments for stimulating responsible drug innovation in Europe. Clinical Pharmacology And Therapeutics. 2010;88(6):848-53.
18. Richey E, Lyons E, Nebeker J, Shankaran V, McKoy J, Luu T, et al. Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? J Clin Oncol. 2009;27((26)):4398-405.
19. Médicos Od. Revista da Ordem dos Médicos. 2009 [cited 2013]; Available from: <https://www.ordemdosmedicos.pt/?lop=conteudo&op=5a4b25aaed25c2ee1b74de72dc03c14e>.
20. Eichler H-G, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. Nature Reviews Drug Discovery. 2008;7(10):818-26.

21. Pharmacovigilance. Current Problems in Pharmacovigilance. 1993 February 1993:1-4.
22. WHO. Safety Monitoring of Medicinal Products - Reporting system for the general public. 2012; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19132en/s19132en.pdf>.
23. Ridings J. The Thalidomide Disaster, Lessons from the Past. In: Barrow PC, editor. Teratogenicity Testing: Humana Press; 2013. p. 575-86.
24. WHO. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. WHO, editor 2002. 52 p.
25. McBride WG. TERATOGENIC ACTION OF THALIDOMIDE. The Lancet. 1978;311(8078):1362.
26. Ito T, Handa H. Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity. Congenital Anomalies. 2012;52(1):1-7.
27. INFARMED. Alertas. Lisboa 2013 [cited 2013]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS.
28. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Polónia J, Costa-Pereira A. O Sistema Português de Farmacovigilância. Acta Médica Portuguesa. 2012;25(4):241-9. Epub 25, ago. 2012.
29. Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA, Gill SS, Anderson GM. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. CMAJ. 2008;179(5):438-46.
30. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004, L 136/1 (2004).
31. EMA. European Public Assessment Reports. 2013 [cited 2013]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=rosiglitazone&keywordSearch=Submit&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics.
32. Hunsel F, Härmark L, Pal S, Olsson S, Grootheest K. Experiences with Adverse Drug Reaction Reporting by Patients. Drug Safety. 2012;35(1):45-60.
33. INFARMED. Portal RAM - Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. Lisboa 2012 [cited 2013]; Available from: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>.
34. MHRA. Patient Reporting. London 2013 [cited 2013]; Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Reportingsuspectedadversedrugreactions/Patientreporting/#4>.
35. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 (2010).
36. Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de Agosto, (2006).
37. Ma J, Wang Y, Gao M, Meng Q, Liu J. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission of patients aged 80 years and older. European Journal of Internal Medicine. 2012;23(6):e162-e3.
38. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. PLoS One. 2012;7(12). Epub 2012 Dec 4.
39. Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, Pitsariotis T, Kandyli A, Deutsch M, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: A 6-month experience in a single center in Greece. European Journal of Internal Medicine. 2008;19(7):505-10.
40. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004;329(7456):15-9.

41. Ruiz B, García M, Aguirre U, Aguirre C. Factors predicting hospital readmissions related to adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(7):715-22.
42. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.
43. Wester K, Jönsson A, Spigset O, Hägg S. Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: a 10-year survey from Sweden. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007;16(2):173-80.
44. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*. 1997;277(4):307-11.
45. Rajakannan T, Mallayasamy S, Guddattu V, Kamath A, Vilakkthala R, Rao PGM, et al. Cost of Adverse Drug Reactions in a South Indian Tertiary Care Teaching Hospital. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;52(4):559-65.
46. Mehta UC. Pharmacovigilance: the devastating consequences of not thinking about adverse drug reactions. *CME*. 2011;29(6):247-51.
47. Lasser KE, Allen P, Woolhandler S, Himmelstein D, Wolfe S, Bor D. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*. 2002;287(17):2215-20.
48. Commission E. Public Health - The EU pharmacovigilance system. 2013 [cited 2013]; Available from: http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm.
49. INFARMED. Nota imprensa - Triângulo invertido. 2013 [cited 2013 2013].
50. Commission E. Public Health - New black triangle symbol for medicines subject to additional monitoring, adopted today! 2013 [cited 2013]; Available from: http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/dyna/enews/enews.cfm?al_id=1353.
51. Cardiologia SPd. Revista Portuguesa de Cardiologia. [cited 2013]; Available from: <http://www.spc.pt/spc/default.aspx?redir=http://www.spc.pt/SPC/AreaCientifica/rpc.aspx>.
52. Medicine USNLo. Clinical Trial Phases. 2008 [updated 18 abril 2008; cited 2013].
53. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems, (2012).
54. Legislação Farmacêutica Compilada - Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Artigo 39.º Medidas urgentes de segurança (2006).
55. INFARMED. Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde. 2013 [cited 2013]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/CARTAS_PROFISSEIONAIS.
56. INFARMED. Alterações tipo II de Segurança. 2013 [cited 2013]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/ALTER_TIPO2_SEGURANCA.
57. EMA. Risk-management plans. 2013 [cited 2013]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp.
58. International Diabetes Federation. What is Diabetes? 2013 [cited 2013 Janeiro 17]; Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes>.
59. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*. 1998;15(7):539-53.
60. Inzucchi SE. Diagnosis of Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367:542-50.
61. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *DIABETES CARE*. 2011;34(1).
62. Randle P, Smith G. Some observations on the mechanisms of insulin action in muscle. *Proc R Soc Med*. 1958;51(7):551-2.

63. Pharmacists ASoH-S. Insulin Injection. PubMed Health: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; 2009 [cited 2013].
64. Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus. In: Saunders, editor. Kliegman RM: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia 2011.
65. Caramona M, Vitória I, Teixeira M, Alcobia A, Almeida P, Horta R, et al. Normas de Orientação Terapêutica 2011; (1):[1-100 pp.].
66. Encyclopedia AM. Type 2 diabetes. PubMed Health 2011 [updated June 28, 2011; cited 2013]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001356/>.
67. Venkatesan R, Devi AS, Parasuraman S, Sriram S. Role of community pharmacists in improving knowledge and glycemic control of type 2 diabetes. Perspectives in clinical research. 2012;3(1):26-31. Epub 2012/02/22.
68. World Health Organization. Diabetes. Geneva, Switzerland: WHO; September 2012 [Fact sheet No. 312].
69. World Health Organization. The top 10 causes of death. Geneva, Switzerland: WHO; June 2011 [Fact sheet No. 310].
70. Correia LG, Boavida JM, Almeida JPFd, Cardoso SM, Dores J, Duarte JS, et al. Diabetes: Factos e Números 2012– Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa 2013. Available from: <http://www.spd.pt/images/ond2013.pdf>.
71. Buyschaert M, Hermans MP. Non-pharmacological management of type 2 diabetes. Acta clinica Belgica. 2004;59(1):14-9. Epub 2004/04/07.
72. O'Neil KJ, Jonnalagadda SS, Hopkins BL, Kicklighter JR. Quality of life and diabetes knowledge of young persons with type 1 diabetes: Influence of treatment modalities and demographics. Journal of the American Dietetic Association. 2005;105(1):85-91.
73. Boyle PJ, O'Neil KW, Berry CA, Stowell SA, Miller SC. Improving Diabetes Care and Patient Outcomes in Skilled-Care Communities: Successes and Lessons From a Quality Improvement Initiative. Journal of the American Medical Directors Association. 2013;14(5):340-4.
74. US CUo. The Oral Diabetes: Testing Type 2 Diabetes 2012.
75. Rendel M. Advances in Diabetes for the Millennium: Drug Therapy of Type 2 Diabetes. Med Gen Med. 2004;6(3). Epub 2004 September 8.
76. Cohen A, Rabbani A, Shah N, Alexander GC. Changes in Glitazone Use Among Office-Based Physicians in the U.S., 2003–2009. Diabetes Care. 2010;33(4):823-5.
77. Starner C, Schafer J, Heaton A, Gleason P. Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events. J Manag Care Pharm. 2008;14(6):523-31.
78. Shah ND, Montori VM, Krumholz HM, Tu K, Alexander GC, Jackevicius CA. Responding to an FDA Warning — Geographic Variation in the Use of Rosiglitazone. New England Journal of Medicine. 2010;363(22):2081-4.
79. Stewart KA, Natzke BM, Williams T, Granger E, Casscells SW, Croghan TW. Temporal trends in anti-diabetes drug use in Tricare following safety warnings in 2007 about rosiglitazone. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2009;18(11):1048-52.
80. Ruiter R, Visser L, Herk-Sukel MP, Geelhoed-Duijvestijn P, Bie S, Straus SJM, et al. Prescribing of Rosiglitazone and Pioglitazone Following Safety Signals. Drug Safety. 2012;35(6):471-80.
81. Leal I, Romio SA, Schuemie M, Oteri A, Sturkenboom M, Trifirò G. Prescribing pattern of glucose lowering drugs in the United Kingdom in the last decade: a focus on the effects of safety warnings about rosiglitazone. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013;75(3):861-8.
82. Hall GC, Smith HT, Curtis B, McMahon AD. Changes and predictors for change to thiazolidinedione prescribing in UK primary care following the rosiglitazone safety warning. International Journal of Clinical Practice. 2011;65(5):586-91.

83. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet*. 1999;354(9173):141-8.
84. Campbell IW. The Clinical Significance of PPAR Gamma Agonism. *Current Molecular Medicine*. 2005;5(3):349-63.
85. EMA. Avandia - Rosiglitazone. London2013 [cited 2013 31-01-2013]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000268/human_med_000662.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
86. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. In: McGraw-Hill, editor. New York2008. p. 1054-5.
87. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(24):2457-71.
88. INFARMED. Rosiglitazona. 2013 [updated 15-02-2013; cited 2013 15-02-2013]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/ALERTAS_DE_SEGURANCA/2007/Rosiglitazona.
89. EMA. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. London2013 [cited 2013 14-02-2013]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/new_s_detail_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
90. INFARMED. Recomendação de suspensão: Rosiglitazona. Lisboa2013 [cited 2013 14-02-2013]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/ALERTAS_DE_SEGURANCA/Tab/Rosiglitazona%20%BF%20recomenda%E7%E3o%20de%20suspens%E3o.
91. INFARMED. Rosiglitazona - Recolha do mercado. 2013 [updated 14-02-2013]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?ite mid=3695292.
92. INFARMED. INFARMED - Apresentação. 2013 [cited 2013 15/06/2013]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO.
93. INFARMED. Boletim de Farmacovigilância. Lisboa2013 [cited 2013]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA.
94. Gastroenterologia SPd. *Jornal Português de Gastroenterologia*. Lisboa2013 [updated 22/03/2013; cited 2013]; Available from: http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_serial&pid=0872-8178&lng=en.
95. Geral APdMdC. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2013 [updated 14/11/2012; cited 2013]; Available from: http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_serial&pid=0870-7103&lng=en.
96. Portuguesa AM. *Acta Médica Portuguesa - Revista Científica da Ordem dos Médicos*. 2013 [cited 2013]; Available from: <http://www.actamedicaportuguesa.com/>.
97. WHO. DDD Definition and general considerations. Oslo [updated 2009-12-17; cited 2013 30-01-2013]; Available from: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
98. Aviso n.º 1153/2007 de 24 de Janeiro de 2007, 2ª. Série (2007).
99. Decreto-Lei n.º 106-A/2010 de 1 de Outubro Alteração ao Decreto -Lei n.º 48 -A/2010, de 13 de Maio, Artigo 5º (2010).
100. Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro, ANEXO (a que se refere o artigo 1.º) (2010).
101. Wilkinson JJ, Force RW, Cady PS. Impact of Safety Warnings on Drug Utilization: Marketplace Life Span of Cisapride and Troglitazone. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2004;24(8):978-86.

102. Nkeng L, Cloutier A-M, Craig C, Leloirier J, Moride Y. Impact of regulatory guidances and drug regulation on risk minimization interventions in drug safety: a systematic review. *Drug Safety: An International Journal Of Medical Toxicology And Drug Experience*. 2012;35(7):535-46.
103. Carracedo-Martínez E, Pia-Morandeira A, Figueiras A. Impact of a health safety warning and prior authorisation on the use of piroxicam: a time-series study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21(3):281-4.
104. MAuritti MM. A vida por um desconto. *Médico de Família*. 2004 November 2004:20-2.
105. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2002;27(4):299-309.
106. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. 3rd ed: SAGE Publications Ltd; 2009.
107. Nissen Se WK. Rosiglitazone revisited: An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(14):1191-201.
108. CIOMS. *Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals*. Geneva2004 [cited 2013].
109. Piening S, Haaijer-Ruskamp F, Vries JN, Elst M, Graeff P, Straus SJM, et al. Impact of Safety-Related Regulatory Action on Clinical Practice. *Drug Safety*. 2012;35(5):373-85.
110. Mol PM, Straus SJM, Piening S, de Vries JN, de Graeff P, Haaijer-Ruskamp F. A Decade of Safety-Related Regulatory Action in the Netherlands. *Drug Safety*. 2010;33(6):463-74.
111. KC R, S P, JE W, SM S, JM R, PA dG, et al. When direct health-care professional communications have an impact on inappropriate and unsafe use of medicines. *Clin Pharmacol Ther*. 201;93(4):360-5. Epub 2012 Dec 27.
112. Carracedo-Martínez E, Pía-Morandeira A. Impacto de una alerta sanitaria sobre la utilización de ranelato de estroncio. *Gaceta Sanitaria*. 2010;24:151-3.
113. Shatin D, Gardner JS, Stergachis A, Blough D, Graham D. Impact of mailed warning to prescribers on the co-prescription of tramadol and antidepressants. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2005;14(3):149-54.
114. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
115. Ca N, , et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.

8. Anexos

Anexo I – Publicações e Distinções

Anexo II – Classificação de RAM

Anexo III – Algoritmo de Naranjo

Anexo IV – Algoritmo de Jones

Anexo V – Ensaio Clínicos - Fases

Anexo VI – Tabela dos alertas de segurança publicados no sítio do INFARMED, I.P. (2008-2012)

Anexo VII – Tabela dos alertas de segurança publicados nos Boletins de Farmacovigilância do INFARMED, I.P. (1997-2012)

Anexo I – Publicações e Distinções

2013

Finalista do Prémio "Call For Papers", CUF, com apresentação de um poster

Capítulo de livro

“Improving antibiotic use through educational interventions” Teixeira Rodrigues, A. Roque, F. Gonzalez, C. **Soares, S.** Figueiras, A. and Herdeiro, M. T.; Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education. Microbial Book Series - 2013 Edition (*in press*).

Artigos em revistas de circulação internacional com arbitragem científica

Roque, F.; Soares, S.; Breitenfeld, L.; González-González, C.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T (2013) -Development and validation of a questionnaire assessing attitudes and knowledge of community pharmacists about antibiotics misuse. PLOS ONE (em revisão)

Roque, F.; Herdeiro, M.T.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; da Cruz e Silva, O.; Figueiras, A.; 2013. Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics. A systematic review. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. (em revisão)

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; López-Durán, A.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; 2012. Attitudes of community pharmacists to antibiotic dispensing and microbial resistance: a qualitative study in Portugal. International Journal of Clinical Pharmacy; Volume 35, Issue 3, pp 417-424 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397322>

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012) Knowledge, perceptions and attitudes of hospital pharmacists about antibiotic resistance - a pilot study in Portugal. Published in the Proceedings of the 6th European Congress of Pharmacology (July 17-20, 2012, Granada, Spain) by Medimond Srl. DOI: 978-88-7587-670-8; URL: http://bps.conference-services.net/resources/344/3046/pdf/EPHAR2012_0776.pdf

Comunicações orais

Roque, F.; **Soares, S.**; Teixeira-Rodrigues,A.; Granadeiro, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; “Improving community pharmacists’ practices on antibiotic dispensing process”; International Summit on Clinical Pharmacy & Dispensing; 18-20 novembro de 2013 San Antonio, Texas, EUA.

Herdeiro, M.T.; Ribeiro-Vaz, I.; **Soares S.**; Polónia, J.; Figueiras, A.; (2012). Strategies to improve spontaneous ADR report by health professionals in the North Region of

Portugal; European Congress of Epidemiology – EuroEpi; 5-8 setembro 2012; Porto, Portugal. Eur J Epidemiol 27:S25. DOI 10.1007/s10654-012-9722-6.

Herdeiro, M.T., Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; (2012). Educational interventions to improve antibiotic dispense by community pharmacists; 17th International Social Pharmacy Workshop – Social Pharmacy & Pharmaceutical and Health consumer protection; 23-26 julho 2012; Phuket, Tailândia.

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Cruz e Silva, O.; Herdeiro, M.T.; (2012). Atitudes dos farmacêuticos em relação à resistência a antibióticos: validação de um questionário. Congresso Internacional de Saúde do IPLEiria. IPL, 11-12 de maio, Leiria.

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Intervenções educativas dirigidas a médicos e farmacêuticos para melhorar o uso de Antibióticos. Congresso Internacional de Saúde do IPLEiria. IPL, 11-12 de maio, Leiria.

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Atitudes dos farmacêuticos face ao consumo de antibióticos e resistências bacterianas. Estudo qualitativo. Congresso Internacional de Saúde do IPLEiria. IPL, 11-12 de maio, Leiria.

Roque, F., Herdeiro, M.T.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Cruz e Silva, O.; Figueiras, A.; (2012). Educational interventions to improve antibiotic use in primary care - systematic review. 6th International Primary Care Respiratory Group – IPCRG World Conference, 25-28 abril 2012, Edimburgo. Publicado em Primary Care Respiratory Journal.

Roque, F., Herdeiro, M.T.; **Soares, S.**; Cruz e Silva, O.; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; (2012). Knowledge and attitudes of community pharmacists about antibiotic resistance - a pilot study. 6th International Primary Care Respiratory Group - IPCRG World Conference, 25-28 abril 2012, Edimburgo. Publicado em Primary Care Respiratory Journal.

Comunicações em painel ("poster")

Internacionais

Roque, F; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, MT.; What attitudes could influence antibiotic dispensing without prescription?; 29th Annual International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE); Montreal, Canada 24-28 agosto 2013.

Teixeira Rodrigues, A; **Soares, S.**; Loureiro, RJ.; Roque, F. Herdeiro, MT.; Minimizing antibiotic use – impact of a national campaign in the antibiotic consumption trends; 2013 EHMA Annual Conference "What healthcare can we afford? Better, quicker, lower cost health services"; Milão, Itália, 26-28 junho 2013.

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Hospital

pharmacists' attitudes concerning antibiotic resistance: a pilot study; 12th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance, ISOP 2012; 31 de outubro - 2 de novembro 2012; Cancún, Mexico.

Herdeiro, M.T.; **Soares, S.**; Roque, F.; Mendes, E.; (2012). The use of complementary and alternative drugs by cancer patients; 12th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance, ISOP 2012; 31 de outubro - 2 de novembro 2012; Cancún, Mexico.

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Effectiveness of educational interventions to improve antibiotic use in hospital settings; European Congress of Epidemiology – EuroEpi; 5-8 setembro 2012; Porto, Portugal. *Eur J Epidemiology* (2012) 27.S1-S197 (DOI 10.1007/s106754-012-9722-6).

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Multidisciplinary interventions to improve antibiotic use; 28th ICPE, 23-26 Agosto 2012; Barcelona, Espanha; publicado em *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012; 21: (Suppl, 3): 1-148 (DOI:10.1002).

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Factors related to antibiotic resistances – How could community pharmacists improve it?; 28th ICPE, 23-26 Agosto 2012; Barcelona, Espanha; publicado em *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012; 21: (Suppl, 3): 1-148 (DOI:10.1002).

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; 2012. Development and validation of pharmacists' and physicians' attitudes instrument about microbial resistance and antibiotic use, in primary care; 17th International Social Pharmacy Workshop – Social Pharmacy & Pharmaceutical and Health consumer protection; 23-26 julho 2012; Phuket, Tailândia.

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Knowledge, perceptions and attitudes of hospital pharmacists about resistance – a pilot study in Portugal; 6th European Congress of Pharmacology – EPHAR 2012; 17-20 julho, Granada, Espanha.

Roque, F.; Neves, C.; **Soares, S.**; Ferreira, M.; Breitenfeld, L.; Cruz e Silva, O.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Attitudes of pharmacists and physicians to antibiotic use and microbial resistances - a pilot study; 12 EHMA Annual Conference “Public Healthcare: who pays, who provides?”; 13-15 junho 2012; Berna, Suíça.

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Cruz e Silva, O.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Educational Interventions to improve antibiotic use and to reduce costs associated with inappropriate consumption; 12 EHMA Annual Conference “Public

Healthcare: who pays, who provides?"; 13-15 junho 2012; Berna, Suíça.

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; da Cruz e Silva, O.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T. (2011). Use of antibiotics and resistances: Pharmacists' attitudes – a focus group study. European Association of Faculties of Pharmacy Annual Congress (EAFP-2011), 21-23 junho Lisboa, Portugal 2011: P52.

Nacionais

Teixeira-Rodrigues, A.; **Soares, S.**; Roque, F.; Herdeiro, M.T.; Figueiras, A.; (2013) Menos Antibióticos, Mais Saúde; Conferências Saúde CUF: Mobile Health – Novas formas de olhar a saúde; Estoril, Portugal. (Poster Finalista)

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2012). Factors that could influence antibiotic Pharmacists' dispense behavior; Conferência Anual do Centro de Estudos Farmacêuticos, 25 setembro 2012; Coimbra, Portugal

Roque, F.; Herdeiro, M.T.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; da Cruz e Silva, O.A.B.; Figueiras, A.; (2011). Intervenções educativas para melhorar o uso de antibióticos em doentes hospitalizados. Estudo de revisão; 4ª Semana APFH – 14º Simpósio Nacional da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares - Segurança Máxima, Risco Mínimo na Farmácia Hospitalar, 16 a 19 de Novembro de 2011, Centro de Congressos do Estoril. http://www.apfh.pt/scid/38_book/template.htm.

Roque, F.; **Soares, S.**; Breitenfeld, L.; da Cruz e Silva, O.A.B.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; (2011). "Use of Antibiotics and Resistances: Pharmacists' Attitudes - a Focus Group Study", at 2011-European Association of Faculties of Pharmacy (EAFP) Annual Conference, 23-25 junho 2011; Revista Portuguesa de Farmácia, Vol LII (nº5) Suplemento 2011; 52.

Anexo II – Classificação de RAM

As RAM podem ser classificadas em Graves, Inesperadas ou Outras ^(48, 49).

As “**RAM Graves**” são aquelas que causam morte, colocam a vida em risco, motivam ou prolongam a hospitalização, resultam em incapacidade persistente ou significativa e/ou causam anomalia congênita ou malformação.

As “**RAM Inesperadas**” são quaisquer reações adversas não referidas no RCM ^(48, 49) e as que entram na definição de “**Outras**” são aquelas causadas por ausência de eficácia, interações medicamentosas ou cujos medicamentos detêm AIM recente (há menos de dois anos).

As RAM podem ser classificadas em 6 tipos, segundo Edwards and Aronson ⁽¹¹⁴⁾: tipo A – *Augmented* (resultam da ação farmacológica exagerada do fármaco administrado na dose indicada e são previsíveis, dose-dependentes com incidência e morbidade elevadas, mas apresentam baixa mortalidade, o ajustamento da dose poderá ser suficiente), tipo B – *Bizzar* (são reações aberrantes, uma vez que não podem ser explicadas com base no mecanismo farmacológico e não estão relacionadas com a dose, e embora sejam relativamente raras, podem ter consequências graves e até morte), tipo C – *Chronic* (surgem após tratamento prolongado), tipo D – *Delayed* (são reações que surgem muito depois da finalização do tratamento), tipo E – *End of use* (reações que ocorrem após suspensão do tratamento) e tipo F – *Failure of therapy* (aquelas que ocorrem por ausência de eficácia do medicamento).

Tabela 7 Classificação de RAMs

Tipo de reação	Mnemónica	Características	Exemplos	Gestão
A: relacionada com a dose	<i>Augmented</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Comum • Relacionada com ação farmacológica do medicamento • Previsível • Baixa mortalidade 	<p>Efeitos tóxicos: toxicidade à digoxina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de serotonina com SSRIs <p>Efeitos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos anticolinérgicos dos antidepressivos tricíclicos 	Reduzir a dose ou abandonar o tratamento
B: não relacionada com a dose	<i>Bizarre</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Não relacionada com ação farmacológica do medicamento • Imprevisível • Alta mortalidade 	<p>Reações imunológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à penicilina <p>Reações idiossincráticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porfíria aguda <p>Hipertermia maligna Pseudoalergia (Ex.: <i>rash</i> de ampicilina)</p>	Abandonar o tratamento e evitar o uso no futuro
C: relacionada com a dose e intervalo de tempo	<i>Chronic</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Relacionada com a dose cumulativa 	<p>Supressão adrenal-pituitária-hipotalâmica por corticosteróides</p>	Reduzir a dose ou abandonar o tratamento; privação pode ter que ser prolongada
D: relacionada com o intervalo de tempo	<i>Delayed</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Normalmente relacionada com a dose • Ocorre, ou torna-se evidente após o uso do medicamento 	<p>Teratogénese (Ex.: adenocarcinoma vaginal com dietilsbestrol)</p> <p>Carcinogénese</p> <p>Discinésia tardia</p>	Muitas vezes não tratável
E: privação	<i>End of use</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Ocorre logo após o final do uso 	<p>Síndrome de privação de opiáceos</p> <p>Isquémia miocárdica (privação de bata-bloqueadores)</p>	Reintroduzir e abandonar o tratamento de forma faseada
F: falha no tratamento inesperada	<i>Failure</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Comum • Relacionada com a dose • Muitas vezes causada por interações medicamentosas 	<p>Dosagem inadequada de contraceptivos orais, particularmente quando usados com indutores específicos de enzimas</p>	Aumentar a dosagem Considerar os efeitos dos tratamentos concomitantes
SSRIs: Inibidores seletivos de recaptção da serotonina				

Adaptado de Ralph Edwards, FRCP, Jeffrey K Aronson, FRCP; Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management; The Lancet, Volume 356, Issue 9237, 7 October 2000, Pages 1255–1259

Algoritmo de Naranjo ⁽¹¹⁵⁾

Vários autores definiram algoritmos que ajudam na imputação de causalidade das reações adversas a medicamentos. O algoritmo de Naranjo foi publicado na *Clinical Pharmacology Therapy*, em 1981, e é composto por 10 perguntas com respostas “Sim”, “Não” e “Não sabe”. A cada resposta é atribuída uma pontuação entre -1 a +2, e a definição da reação adversa é atribuída conforme o score obtido. A pontuação total calculada a partir do algoritmo define a categoria a que a reação adversa pertence. As categorias são definidas da seguinte forma:

Definitiva (certa)	Pontuação total > 8
Provável	Pontuação total 5-8
Possível	Pontuação total 1-4
Improvável	Pontuação total < 1

Tabela 8 Algoritmo de Naranjo ⁽¹¹⁵⁾

Questões	Sim	Não	Não Sabe
1. Há notificações prévias conclusivas desta reação?	+1	0	0
2. O evento adverso surgiu depois do medicamento suspeito ter sido administrado?	+2	-1	0
3. A reação adversa melhorou após descontinuação ou administração de um antagonista específico?	+1	0	0
4. A reação adversa reapareceu após readministração do medicamento?	+2	-1	0
5. Há causas alternativas (outras além do medicamento) que poderão por sua vez ter causado a reação?	-1	+2	0
6. A reação reapareceu após administração de um placebo?	-1	+1	0
7. O medicamento foi detetado no sangue (ou outros fluidos) em concentrações conhecidas como tóxicas?	+1	0	0
8. A reação foi mais grave quando a dose foi aumentada, ou menos grave com a diminuição da dose?	+1	0	0
9. O doente teve uma reação similar ao mesmo ou a medicamentos similares em qualquer exposição prévia?	+1	0	0
10. O evento adverso foi confirmado por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0
Pontuação total			

Algoritmo de Jones⁽⁵⁰⁾

O algoritmo de Jones, publicado na *Family Community Health* em 1982⁽⁵⁰⁾, é composto por 6 perguntas às quais é atribuída um grau de probabilidade em cada nó de decisão (Definitivo, Provável, Possível, Improvável).

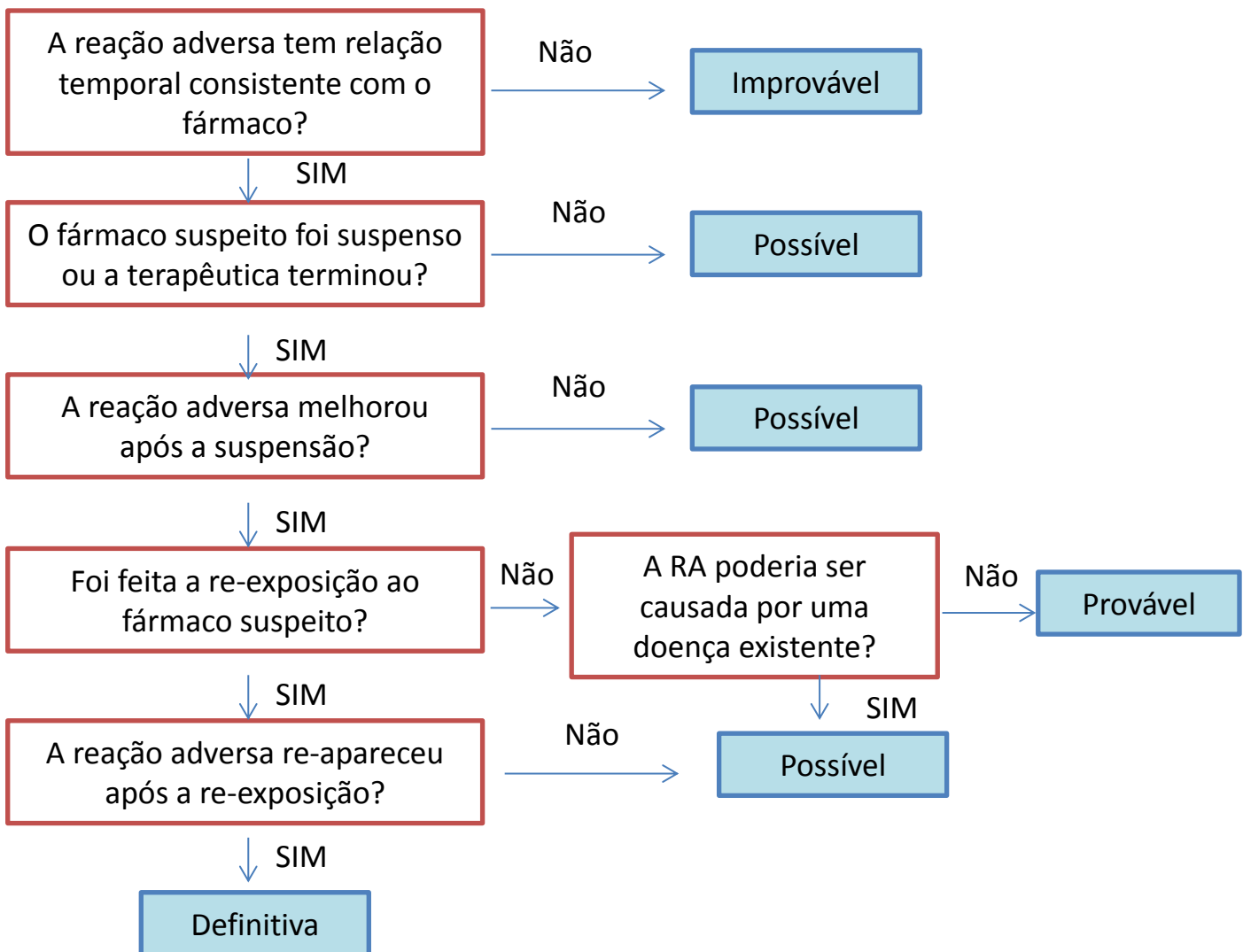


Figura 6 Algoritmo de Jones

Anexo III – Ensaio Clínicos - Fases

Os ensaios clínicos envolvem várias fases: fase I, o medicamento ou tratamento são testados num pequeno grupo de indivíduos saudáveis. É a primeira vez que o medicamento ou tratamento é estudado em humanos e permite avaliar a segurança, determinar qual o intervalo de segurança da dose (dose mínima e máxima a utilizar) e avaliar os efeitos secundários derivados do uso do medicamento ou do tratamento; na fase II, o uso do medicamento ou tratamento é alargado a um maior grupo de pessoas para estudar a eficácia e aprofundar os conhecimentos sobre os efeitos secundários; na fase III, o medicamento ou o tratamento é usado em grandes grupos de forma a poder ser confirmada a sua eficácia, monitorizar os efeitos secundários. Nesta fase compara-se o uso do novo medicamento ou tratamento com outros já implementados e recolhe-se informação que irá permitir o uso do medicamento ou do tratamento em segurança; a fase IV, também chamada de estudo pós-comercialização, é conduzido depois do medicamento estar no mercado, e permitem reunir informação sobre o uso do medicamento na população em geral e também sobre os efeitos do uso do medicamento a longo prazo ^(51, 52).

Tabela 9 Ensaios Clínicos - Fases

	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Objetivo	Ação metabólica e farmacológica Dose máxima tolerável	Efetividade Eventos adversos a curto prazo Risco para populações/doenças específicas	Dados adicionais de efetividade e resultados clínicos Benefício-risco	Estudos de segurança contínuos em populações grandes
Fatores	Bio-disposição Bio-equivalência Proporcionalidade da dose Metabolismo Farmacodinâmica Farmacocinética	Bio-disponibilidade Interação medicamento-doença Eficácia a diferentes doses Segurança do doente	Interação medicamento-doença Interação medicamento-medicamento Intervalos de dose Benefício-risco Subgrupos	Dados epidemiológicos Subgrupos maiores Farmacoeconomia
Dados	Sinais vitais Níveis sérum/plasma Eventos adversos	Resposta/dose Eventos adversos Eficácia	Dados de laboratório Eficácia Eventos adversos	Eficácia Epidemiologia Eventos adversos
Amostra	20 a 80 participantes	200 a 300 participantes	Centenas de participantes	Milhares de participantes

Anexo IV – Alertas de segurança publicados no sítio do INFARMED, I.P. (2008-2012)

Tabela 10 Tabela dos alertas de segurança publicados no sítio do INFARMED, I.P. (2008-2012)

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
EMEA	23-01-2008	n/m	Factor VIII recombinante	avaliação relativa aos medicamentos com Factor VIII (FVIII) recombinante e o risco de desenvolvimento de inibidores	Sem alterações
EMEA	24-01-2008	n/m	Rosiglitazona (Avaglim®, Avandamet®, Avandia®, Nyracta®, Venvia®)	reunião de Janeiro de 2008, aprovou uma opinião científica em que recomenda a inclusão de uma nova advertência	Alteração do RCM e FI
EMEA	14/02/2008	n/m	Telbivudina (Sebivo®)	avaliação da informação disponível	Alteração do RCM
EMEA	20-03-2008	n/m	Natalizumab (Tysabri®)	avaliação de reacções adversas hepáticas notificadas à Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) e que ocorreram em doentes tratados com Tysabri,	Alteração do RCM e FI
EMEA	20-03-2008	n/m	Bortezomib (Velcade®)	monitorização de toda a informação disponível sobre a segurança de Velcade desde que este medicamento foi autorizado.	Alteração do RCM e FI
EMEA	02-04-2008	Volume 12 Número 2 2º Trimestre 2008	Abacavir (Ziagen®, Kivexa®, Trizivir®)	Estudo da associação entre a administração dos medicamentos anti-VIH e o risco de doença cardiovascular.	Sem alterações
EMEA	05-06-2008	n/m	Medicamentos com heparina contaminados com sulfato de condroitina	Análise dos riscos associados à utilização de medicamentos com heparina contaminados com sulfato de condroitina hipersulfatado.	Recomendações aos médicos
EMEA	26-06-2008	n/m	Agonistas da dopamina derivados da ergotamina (bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, pergolida e lisurida)	Revisão de novos dados científicos que demonstram um aumento do risco de fibrose em doentes crónicos tratados com agonistas da dopamina derivados da ergotamina, sugerindo que o desenvolvimento de fibrose poderá iniciar-se muito antes da sua manifestação sintomática	Alteração do RCM
EMEA	26-06-2008	n/m	Etoricoxib (Arcoxia®, Exxiv®, Turox®)	avaliação dos benefícios e riscos dos medicamentos contendo etoricoxib	Alteração do RCM
EMEA	24-07-2008	n/m	Nelfinavir (Viracept®)	revisão de vários estudos toxicológicos	Sem alterações
EMEA	25-07-2008	Volume 12 Número 3 3º Trimestre 2008	Norfloxacina oral (Besflox®, Noroxin®, Uroflox®, Norazan®, Quinoflex®, Quinoxin®, Norflostad®, Noroxin®, Quinoflex, Quinuron®, Taflox®, Uroflox®, Laboxin®)	autorização da utilização da norfloxacina oral no tratamento de pielonefrite complicada (aguda ou crónica) deverá ser retirada, uma vez que os riscos são superiores aos benefícios nesta indicação	Recomendações aos médicos
EMEA	25-07-2008	Volume 12 Número 3 3º Trimestre 2008	Moxifloxacina (Avelox®, Proflox®, Vigamox®, Actira®)	revisão da informação disponível sobre a segurança destes medicamentos após o surgimento de questões relacionadas com a segurança a nível hepático dos medicamentos que contêm moxifloxacina para administração oral	Alteração do RCM
EMEA	27-06-2008	Volume 12	Epoietina	Revisão dos novos dados de estudos que demonstram um aumento do risco da progressão tumoral, de	Recomendações

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
EMEA	25-09-2008	Número 3 3º Trimestre 2008 n/m	Natalizumab (Tysabri®)	tromboembolismo venoso e de redução da sobrevida global em doentes oncológicos que receberam epoetinas, Notificação de dois novos casos em Julho que ocorreram em doentes submetidos a tratamento unicamente com Tysabri para a EM durante mais de 12 meses (ver Circular Informativa nº 134/CD).	aos médicos Alteração do RCM e FI
EMEA	23-10-2008	Volume 12 Número 4 4º Trimestre 2008	Rimonabant (Acomplia®) (não se encontra comercializado em Portugal)	Verificou-se que: - o risco de desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos em doentes obesos ou com excesso de peso tratados com Acomplia® é aproximadamente o dobro, quando comparado com placebo. - a eficácia do Acomplia na prática clínica é mais limitada do que o previsto com base nos ensaios clínicos.	Suspensão da AIM na União Europeia.
EMEA	20-11-2008	n/m	Fentanilo (Ionsys®)	defeito na libertação do medicamento do sistema transdérmico, o qual pode conduzir à sobredosagem com fentanilo	Suspensão da AIM Nao se encontra comercializado em Portugal
EMEA	23-01-2009	Volume 13 Número 1 1º Trimestre 2009	Toremifeno (Fareston®)	revisão dos dados de segurança deste medicamento, em particular dos efeitos cardíacos, devido à suspeita de que a sua utilização poderia levar ao prolongamento do intervalo QT.	utilização deve ser restrita
EMEA	19-02-2009	Volume 13 Número 1 1º Trimestre 2009	Aliscireno (Rasilez®, Enviage®, Sprimeo®, Tekturnav e Ripraz®)	Avaliação da informação disponível	Alteração do RCM
EMEA	19-02-2009	Volume 13 Número 1 1º Trimestre 2009	Efalizumab (Raptiva®)	-Notificação de casos de reacções adversas graves associadas à utilização do Raptiva® - solicitação ao CHMP uma revisão dos dados de segurança e eficácia disponíveis,	recomendada a suspensão da AIM na União Europeia.
EMEA	24-03-2009	Volume 13 Número 2 2º Trimestre 2009	Dimeticone (Piky®) (pediculose humana)	casos de queimaduras graves nas maos e na cabeça, em varios paises europeus, relacionados com a utilizacao de solucoes cutaneas para a prevencao e tratamento de pediculose humana.	Recomendações aos médicos e doentes.
EMEA	02-06-2009	n/m	Clopidogrel (Clopidogrel Apceuticals®, Clopidogrel Aba®)	estudos que sugerem que, nos doentes co-medicados com clopidogrel e inibidores da bomba de protões (IBP), o clopidogrel poderá ter uma menor eficácia, o que poderá levar ao aumento do risco de eventos trombóticos, incluindo enfarte agudo do miocárdio (ataque cardíaco).	Alteração do RCM e do FI
EMEA	25-06-2009	n/m	Dextropropoxifeno (Algifene®)	avaliados os dados de segurança e eficácia dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno	Recomendada a revogação das AIM na UE
EMEA	30-06-2009	n/m	insulina glargina comercial (Lantus® e Optisulin®)	rever os resultados de estudos recentemente publicados, os quais referem uma possível relação entre os medicamentos análogos da insulina, em particular a insulina glargina, e o risco de cancro.	
EMEA	23-01-2009	Volume 13 Número 3	Metilfenidato (Concerta®, Ritalina LA® e Rubifen®)	Revisão científica dos dados de segurança disponíveis a partir de várias fontes, nomeadamente ensaios clínicos, estudos pré-clínicos, notificações espontâneas e dados da literatura publicada	Alteração do RCM e FI (reforço da harmonização das informações) Envio de materiais

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
		3º Trimestre 2009			educacionais dirigidos aos médicos
EMA	02-11-2009	Volume 14 Número 1 1º Trimestre 2010	Ceftriaxona	avaliação da informação de segurança para todos os medicamentos que contêm ceftriaxona. -risco de formação de precipitados de cálcio	Atualização do RCM e FI
EMEA	23-11-2009	n/m	Gadolinio	Revisão do perfil de segurança destes meios de contraste devido à associação entre a sua utilização e a FSN (Fibrose Sistémica Nefrogénica)	Alteração do RCM
EMA	24-11-2009	Volume 14 Número 1 1º Trimestre 2010	Gadolinio gadoversetamida (Optimark®), gadodiamida (Omniscan®), gadofosveset (Vasovist®), ácido gadoxético (Primovist®), gadobenato de dimeglumina (MultiHance®), ácido gadopentético (Magnevist®, Magnegita e Gado- MRTRatiopharm®), gadobutrol (Gadovist®), ácido gadotérico (Dotarem®) e gadoteridol (ProHance®)	Adopção de recomendações para minimizar o risco de Fibrose Sistémica Nefrogénica (FSN)	Alteração do RCM
EMA	18-12-2009	Volume 14 Número 1 1º Trimestre 2010	Sibutramina (Reductil®, Zeliuim®, Sibutramina Argam®, Sibutramina Arpedex®, Sibutramina Atrolex®, Sibutramina Blixie®, Sibutramina Egostar®, Sibutramina Farnoz®, Sibutramina Fililex®, Sibutramina Generis®, Sibutramina Marcoliz®, Sibutramina Ocram®, Sibutramina Orexinib®, Sibutramina Sandoz®, Sibutramina Sibulaite®, Sibutramina Snomas®, Sibutramina Solufarma®, Sibutramina Strami®, Sibutramina Teva® e Sibutramina West Pharma®	revisão de segurança decorreu dos dados recolhidos no âmbito do <i>Sibutramine Cardiovascular OUTcomes Trial (SCOUT)</i> , os quais apontavam para um aumento do risco de eventos cardiovasculares graves com o uso da sibutramina, comparativamente ao placebo	recomendado a suspensão das respectivas AIM na União Europeia
EMA	18-12-2009	Volume 14 Número 1 1º Trimestre	Benfluorex (Mediator®)	riscos associados a sua utilização, em particular o risco de doença valvular cardíaca, sopesado com a sua limitada eficácia no tratamento da diabetes.	recomendada a retirada do mercado, na União Europeia

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
		2010			
EMA	21-01-2010	n/m	Sibutramina (Betasporina [®] , Ceftriaxona Actavis [®])	Revisão de dados recolhidos no âmbito do Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial (SCOUT)	Suspensão das AIM
EMA	18-02-2010	n/m	Becaplermina (Regranex [®])	avaliação dos dados disponíveis sobre o possível risco de cancro em doentes a utilizar este medicamento.	Recomendações aos médicos
EMA	19-03-2010	n/m	Clopidogrel e os Inibidores da Bomba de Protões	publicação de estudos observacionais sugeriam a utilização concomitante de IBP poderia reduzir a eficácia do clopidogrel, por redução da conversão do clopidogrel na forma ativa.	Alteração RCM e FI
INFARMED, I.P.	27-04-2010	n/m	Bufexamac (Parfenac [®])	a conclusão da análise de todos os dados de segurança e eficácia, realizada a todos os medicamentos com a substância ativa bufexamac.	revogação das autorizações de introdução no mercado
INFARMED, I.P.	28-04-2010	n/m	Risperidona Decafarma [®]	Esta suspensão resulta do facto da empresa Decafarma - Comércio de Produtos Farmacêuticos, Lda. não ter procedido à actualização do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo, para inclusão da informação de segurança relativa ao risco de tromboembolismo venoso, que abrange todos os medicamentos antipsicóticos, nos quais se incluem os medicamentos listados	Suspensão de AIM
EMA	23-07-2010	n/m	opióides orais de libertação modificada	Atendendo à interacção com o álcool dos medicamentos opióides orais de libertação modificada do 3º degrau da escada analgésica da OMS	Sem alterações
EMA	23-07-2010	n/m	Modafinil (Modafinil Wynn [®] ,...)	revisão da informação destes medicamentos	Recomendações aos médicos e doentes
EMA	04-08-2010	n/m	Cetoprofeno Fastum [®] e Profenid [®] (Gel), e Keplat [®] (Emplastro medicamentoso)	Revisão da da segurança e eficácia dos medicamentos, para utilização tópica	Alteração do RCM e FI
EMA	10-12-2010	n/m	Sitaxentano (Thelin [®])	informada pela Pfizer sobre a decisão de retirar voluntariamente do mercado, a nível mundial, o medicamento Thelin, na sequência de dois casos fatais de lesão hepática. A Pfizer decidiu também descontinuar os ensaios clínicos em curso	Continuação da avaliação
EMA	10-12-2010	n/m	Somatropina (Genotropin [®] , Genotropin Miniquick [®] , Humatrope [®])	estudo revelam um risco aumentado de mortalidade em doentes medicados, durante a infância, com somatropina (para tratamento da deficiência da hormona de crescimento ou da baixa estatura, de causa desconhecida) em comparação com a população geral.	Recomendações aos profissionais de saúde
EMA	16-12-2010	n/m	Bevacizumab (Avastin [®])	Avaliação dos resultados de um estudo que comparavam esta associação com a associação com taxanos	
EMA	16-12-2010	n/m	Sitaxentano (Thelin [®])	Na sequência da decisão de retirada do mercado do medicamento Thelin, divulgada na Circular Informativa n.º 215/CD de 10/12/2010, o Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) reviu os dados sobre a toxicidade hepática deste medicamento e as alternativas terapêuticas disponíveis.	Titular de AIM vai retirar o medicamento do mercado
EMA	24-09-2010	Volume 14 Número 3 3º Trimestre 2010	imunoglobulina humana normal (Octagam [®])	notificações de RA tromboembólicas, incluindo acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio e embolia pulmonar, que se pensa poder ter eventualmente a ver com problemas no processo de fabrico deste medicamento	suspensão das Suspensão de AIM

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
EMA	23-09-2010	Volume 14 Número 3 3º Trimestre 2010	rosiglitazona (Rosiglitazona Avandia®) e metformina + rosiglitazona (Avandamet®).	- dados obtidos nos últimos 3 anos indicaram um possível aumento do risco de doença isquémica cardíaca associada ao uso de rosiglitazona, tendo sido aprovadas novas advertências e uma contra-indicação nestes doentes. A publicação de estudos mais recentes confirma o aumento do risco cardiovascular associado a esta substância ativa	Recomendada a suspensão das respectivas AIM. (retirada do mercado dentro de alguns meses)
EMA	02-08-2010	Volume 14 Número 3 3º Trimestre 2010	Gadolinio gadodiamida (Omniscan®), gadoversetamida (Optimark®), ácido gadopentético (Magnevist®, Magnebita® e Gado-MRT ratiopharm®), gadobenato de dimeglumina (MultiHance), ácido gadoxético (Primovist®) e gadofosveset (Vasovist®), gadobutrol (Gadovist®), gadoteridol (ProHance®) e ácido gadotérico (Dotarem®)	Boletim nº 1 de 2010, o Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMA reviu o risco de Fibrose Sistémica Nefrogénica (FSN) dos meios de contraste com gadolinio, que são utilizados em Imagiologia por Ressonância Magnética ou Angiografia por Ressonância Magnética.	Atualização do RCM e Folheto Informativo
EMA	16-12-2010	Volume 14 Número 4 4º Trimestre 2010	Somatropina 1	revisão da segurança de todos os medicamentos contendo somatropina 1 (dados apontam para um risco aumentado de mortalidade em doentes medicados durante a infância com somatropin)	Estudos adicionais.
EMA	15-04-2011	Volume 15 Número 3 3º Trimestre 2011	bisfosfonatos	revisão da informação dos bisfosfonatos	Recomendações aos médicos
EMA INFARMED, I.P.	21-07-2011	Volume 15 Número 3 3º Trimestre 2011	Pioglitazona (Tandemact®, Competact® Glubrava®, Actos®, Glustin®)	revisão sobre a relação benefício/risco dos medicamentos contendo pioglitazona	Recomendações aos Profissionais de saúde
EMA	23-09-2011	Volume 15 Número 3 3º Trimestre 2011	Dronedarona (Multaq®) Não se encontra comercializado em Portugal.	revisão da relação benefício/risco do medicamento Multaq® iniciada após a ocorrência de casos de lesão hepática grave em doentes tratados com este medicamento.	Medidas de minimização de risco
EMA	22-09-2011	Volume 15 Número 3 3º Trimestre 2011	Orlistato (Alli®, Beacita®, Orlistato Ciclum®, Orlistato Ratiopharm®, Xenical®)	revisão da segurança dos medicamentos contendo orlistato (em Portugal; Xenical® e Alli®), com o objectivo de avaliar o impacto dos casos raros de lesão hepática notificados na relação benefício/risco e nas condições de utilização destes medicamentos que são utilizados no tratamento da obesidade, em associação com dieta.	Sem alterações
EMA	23-09-2011	Volume 15 Número 3 3º Trimestre 2011	Cânfora + Eucaliptol + Mentol (Transpulmina®) derivados terpénicos	revisão de segurança da utilização destes medicamentos	Recomendações

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
EMA	28-11-2011	Volume 15 Número 4 4º Trimestre 2011	domperidona (Cinet®, Motilium®)	publicação na literatura de dois novos estudos epidemiológicos sobre o risco de arritmia ventricular ou morte súbita cardíaca e a sua possível associação com a domperidona.	Atualização do RCM
EMA	20-10-2011	Volume 15 Número 4 4º Trimestre 2011	antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)	publicação dos resultados de uma meta-análise que apontava para um ligeiro aumento do risco de ocorrência de novos casos de cancro (particularmente do pulmão) associado aos ARA II reavaliação de dados de estudos de grande base populacional e outras meta-análises sem os problemas metodológicos referidos	Sem alterações
EMA	18-11-2011	Volume 15 Número 4 4º Trimestre 2011	Buflomedil (Loftyl® 300 e Loftyl Forte®)	revisão do benefício-risco do buflomedil, após a decisão da Autoridade Reguladora Francesa de suspender a AIM destes medicamentos.	suspensão da AIM
EMA	18-11-2011	Volume 15 Número 4 4º Trimestre 2011	Dabigatrano etexilato (Pradaxa®)	Revisão de segurança	Alteração do RCM (introdução de nova informação)
EMA INFARMED, I.P.	26-10-2011	Volume 15 Número 4 4º Trimestre 2011	Drotrecogina alfa (ativada) (Xigris®)	Após reavaliação anual em 2007, o CHMP concluiu que os resultados iniciais de eficácia do ensaio clínico PROWESS não foram reproduzidos em estudos posteriores, pelo que considerou ser necessário obter mais dados sobre a relação benefício-risco	O Titular de AIM vai proceder à recolha voluntária, a nível mundial, do medicamento.
EMA INFARMED, I.P.	23-09-2011	Volume 15 Número 4 4º Trimestre 2011	Lenalidomida (Revlimid®)	Revisão dos dados de segurança do Revlimid® na sequência de três estudos que demonstraram uma taxa quatro vezes mais elevada de novos cancros em doentes com diagnóstico de mieloma múltiplo recente e que estavam a receber tratamentos concomitantes (Revlimid® e outros medicamentos).	Recomendações aos médicos
EMA	09-11-2011	Volume 15 Número 4 4º Trimestre 2011	Citalopram (Citalopram Actavis®, Citalopram Aurobindo®)	identificação que estes medicamentos provocam alterações no electrocardiograma (ECG), nomeadamente prolongamento do intervalo QT dependente da dose	Atualização do RCM
EMA	29-03-2011	n/m	Imunoglobulina humana normal (Vivaglobin®)	Notificação de casos raros de eventos tromboembólicos (ETE) associados à administração subcutânea ou administração inadequada por via intravenosa do medicamento Vivaglobin	Alteração do RCM e FI Envio de comunicação aos Profissionais de Saúde
EMA	20-05-2011	n/m	Imunoglobulina humana normal (Octagam®)	análise das questões de segurança e qualidade que motivaram a suspensão do medicamento	Sem alterações
EMA		n/m	Celecoxib (Celecoxib Blixie®, Celecoxib Fantex®)	A revisão do CHMP surgiu devido à possível utilização off-label do celecoxib na FAP, atendendo à retirada de Onsenal.	
EMA	24-06-2011	n/m	Nimesulida (Aulin®, Donulide®)	avaliação da relação benefício-risco dos medicamentos contendo nimesulida, relativamente ao perfil de	Informação aos

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
				segurança gastrointestinal e hepático	médicos e doentes
EMA	21-07-2011	n/m	Vareniclina (Champix®)	artigo publicado no Canadian Medical Association Journal , analisou o número de eventos cardiovasculares verificados num total de 8216 pessoas a tomarem Champix ou placebo, num total de 14 ensaios clínicos randomizados que duraram cerca de um ano. Os eventos incluíram ataque cardíaco, enfarte, perturbação do ritmo cardíaco, insuficiência cardíaca e morte relacionada com problemas cardiovasculares. A maioria dos estudos incluiu mais de 700 doentes com doença cardiovascular pré-existente.	Atualização do RCM e FI
EMA	09-09-2011	n/m	Doxorrubicina lipossómica peguilada (Caelyx®)	atraso poderá resultar numa ruptura de stock em vários Estados Membros, de forma intermitente, até ao final do ano.	Envio de comunicação dirigida aos profissionais de saúde
EMA	26-09-2011	n/m	Apidra (insulina glulisina)	os problemas de fornecimento de algumas apresentações do medicamento Apidra em vários países da União Europeia	Envio de comunicação dirigida aos profissionais de saúde
EMA	20-10-2011	n/m	Ranelato de estrôncio (Protelos® e Osseor®)	revisão da segurança dos medicamentos Protelos e Osseor (ranelato de estrôncio), com o objectivo de avaliar se os casos notificados de tromboembolismo venoso (TEV) e de erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) têm impacto na relação benefício/risco e nas condições de utilização destes medicamentos.	Sem alterações.
EMA	21-10-2011	n/m	Anti inflamatórios não esteróides não selectivos	Revisão dos dados disponíveis relativos à segurança cardiovascular dos anti inflamatórios não esteróides (AINE) não selectivos	Sem alterações
EMA	18-11-2011	n/m	Folcodina	revisão da segurança iniciada devido à suspeita de reacção cruzada de sensibilização entre a folcodina e os bloqueadores neuromusculares (NMBA), a qual poderá desencadear reacções anafiláticas em doentes a quem foi administrado NMBA durante cirurgias de emergência e que tinham tomado antitússicos contendo folcodina	Sem alterações
EMA	22-11-2011	n/m	Doxorrubicina (Caelyx®)	problemas de fornecimento do medicamento anticancerígeno Caelyx	Envio de comunicação dirigida aos profissionais de saúde
EMA	15-12-2011	n/m	Somatropina (Genotropin®, Genotropin Miniquick®)	avaliação da relação benefício-risco dos medicamentos contendo somatropina	Alteração do RCM
EMA	22-12-2011	n/m	Bifosfonatos	avaliação de todos os dados disponíveis sobre o risco de fracturas femurais atípicas associados à utilização de medicamentos contendo bifosfonatos	Alteração do RCM
EMA INFARMED, I.P.	07-02-2012	Volume 16 Número 1 1º Trimestre	Nimesulida (Aulin®, Donulide®)	Uma avaliação recente da relação benefício-risco veio introduzir uma nova restrição importante para garantir que a nimesulida seja utilizada apenas em tratamentos de curta duração: foi retirada a indicação terapêutica "Tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa".	Alteração do RCM

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
		2012			
EMA	20-01-2012	n/m	Meprobamato (Probamato®)	a revisão de toda a informação de segurança e eficácia	suspensão das AIM.
EMA	20-01-2012	n/m	Bortezomib (Velcade®)	de três casos fatais decorrentes de erros de administração do medicamento Velcade (bortezomib) na União Europeia, em que o mesmo foi acidentalmente administrado por via intratecal em vez da via intravenosa	Recomendações aos profissionais de saúde
EMA	20-01-2012	n/m	Fingolimod (Gilenya®)	revisão dos benefícios e riscos do medicamento Gilenya (fingolimod)	Recomendações aos médicos e doentes
EMA	16-02-2012	n/m	Boceprevir (Victrelis®)	Um estudo efetuado demonstrou que a concentração plasmática dos três inibidores da protease era mais baixa do que o esperado quando administrados em simultâneo com Victrelis	Recomendações aos médicos e doentes
EMA	17-02-2012	n/m	Aliscireno (Rasilamlo®, Rasilez®, Rasilez HCT®, Rasitrio®, Riprazo®, Riprazo HCT®, Sprimeo® e Sprimeo HCT®)	revisão de segurança dos medicamentos contendo aliscireno	Recomendações aos médicos e doentes
EMA	17-02-2012	n/m	Antituberculosos	revisão das doses para crianças de medicamentos antituberculosos de primeira linha.	Atualização de RCM.
EMA	20-02-2012	n/m	Eribulina (Halaven®)	originar a administração de uma dose errada	comunicação aos profissionais de saúde
EMA	20-02-2012	n/m	Aprotinina (Trasylol®, Iniprol®, Trasylol®)	recomendou o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado (AIM) dos medicamentos contendo aprotinina	harmonização das indicações terapêuticas na União Europeia
EMA	20-02-2012	n/m	Orlistato (Alli®, Beacita®, Orlistato Ciclum®, Orlistato Ratiopharm®, Xenical®)	revisão de segurança dos medicamentos contendo orlistato relativa ao risco de lesão hepática grave	Sem alterações
EMA	20-02-2012	n/m	Imunoglobulina humana normal (Vivaglobin®)	A revisão de segurança sobre o Vivaglobin foi iniciada em março de 2011, após se terem verificado alguns casos de ETE em doentes a utilizar o medicamento Vivaglobin ¹ .	Informação aos médicos e doentes
EMA	22-02-2012	n/m	Eribulina (Halaven®)	esclarecer eventuais dúvidas sobre a forma como a dosagem de Halaven vem descrita no Resumo das Características do Medicamento (RCM).	Alterações no processo de fabrico.
EMA	08-03-2012	n/m	Voriconazol (Vfend®)	problemas no fornecimento do medicamento antifúngico Vfend que poderão resultar numa rutura de stock temporária	Envio de uma comunicação aos profissionais de saúde
					Recomendações aos médicos
					Envio aos profissionais de

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
EMA	16-03-2012	n/m	Ranelato de estrôncio (Protelos®/ Osseor®)	publicação dos resultados de um estudo realizado em França, no período de janeiro de 2006 a março de 2009, que identificou 199 reações adversas graves para estes medicamentos, das quais metade foram eventos de tromboembolismo venoso (TEV) e cerca de um quarto foram reações cutâneas.	saúde de uma comunicação Recomendações aos médicos e aos doentes
EMA	20-04-2012	n/m	Fingolimod (Gilenya®)	revisão de segurança que se encontrava a decorrer para o medicamento Gilenya, iniciada na sequência de notificações de casos de efeitos adversos cardíacos	Recomendações aos prescritores e aos doentes Atualização do RCM
PhVWP	24-05-2012	n/m	- alopurinol - carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína; - sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfadoxina; - sulfassalazina; - meloxicam, piroxicam, tenoxicam; - nevirapina.	avaliação realizada pelo Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP), o INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. informa que deve ser implementada uma atualização da informação de segurança de todos os medicamentos de uso sistémico que contenham uma das 14 substâncias ativas que apresentam um risco potencial elevado para a ocorrência de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de necrólise epidérmica tóxica (NET).	Aleração RCM e FI
EMA	25-05-2012	n/m	rituximab (MabThera®)	análise ao medicamento MabThera e confirma que os lotes produzidos na fábrica em Vacaville, EUA, não apresentam risco para a saúde pública.	Sem alterações
EMA	25-05-2012	n/m	Pradaxa®	avaliação de todos os dados disponíveis, incluindo dados de vigilância pós-comercialização, sobre o medicamento Pradaxa e o risco de ocorrência de hemorragia grave ou fatal.	Recomendações aos doentes
EMA	22-06-2012	n/m	Trimetazidina (Tacirel LM®, Trimetazidina Bluepharma® 20 mg Comprimidos,...)	concluiu que o benefício destes medicamentos não se encontra suficientemente demonstrado para as restantes indicações terapêuticas, tendo recomendado que estas sejam retiradas.	Recomendações aos médicos e doentes
EMA	25-06-2012	n/m	Doripenem (Doribax®)	A revisão da informação do medicamento Doribax foi iniciada na sequência da finalização precoce de um estudo, efetuado pelo Titular da AIM, em doentes com pneumonia associada ao uso de ventiladores.	Recomendações aos médicos e doentes
EMA Autoridades alemãs	26-06-2012	n/m	Tolperisona	notificações de reações de hipersensibilidade e a insuficiente demonstração de eficácia em algumas indicações	Recomendações aos médicos e doentes
EMA	26-07-2012	n/m	Calcitonina (Calcitonina Wander 200®, Calcitonina de Salmão Arrowblue®)	análise dos dados disponíveis relativos aos ensaios clínicos com calcitonina	Suspensão de AIM
Agência Reguladora do Medicamento e Produtos de Saúde inglesa	02-08-2012	n/m	Ondansetrom (Emetron®, Ondansetrom – Labesfal®)	Revisão da posologia recomendada para os medicamentos contendo ondansetrom na forma injectável	Atualização do RCM e FI
Comissão	16-08-2012	n/m	Alemtuzumab (MabCampath®)	A empresa Genzyme Europe B.V. solicitou à Comissão Europeia (CE) a revogação da AIM do	Suspensão de AIM

Fonte de informação	Data do alerta	Boletim	Medicamento/substância ativa	Razão do alerta	Alteração efetuada
Europeia				medicamento MabCampath por razões comerciais	
EMA	21-09-2012	n/m	Ribavirina (Ribavirina Teva Pharma BV® e outros)	revisão da informação submetida durante os pedidos de AIM de nove medicamentos aprovados na União Europeia, para os quais foram conduzidos estudos pela empresa Cetero Research, em Houston, Texas, nos EUA. Em sete ¹ dos nove medicamentos cuja informação foi analisada, a falta de robustez dos dados que apoiam a autorização concedida levou a uma recomendação para a suspensão da AIM.	Sem alterações
EMA	11-10-2012	n/m	Medicamentos contendo codeína	revisão dos dados de segurança dos medicamentos contendo codeína utilizados para o alívio da dor pós-operatória em crianças	Recomendações aos médicos e doentes
EMA	19-10-2012	n/m	Anti-inflamatórios não esteróides diclofenac, ibuprofeno e naproxeno	revisão da informação sobre a segurança cardiovascular dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) não seletivos.	Recomendações aos médicos e doentes

Anexo V – Alertas de segurança publicados nos Boletins de Farmacovigilância do INFARMED, I.P. (1997-2013)

Tabela 11. Alertas de segurança publicados nos Boletins de Farmacovigilância do INFARMED, I.P. (1997-2013)

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 1, Número 1, 1.º Trimestre 1997	Fluoroquinolonas	Avaliação global de segurança após AIM	Alteração do RCM	Autoridades francesas Estados Membros da União Europeia
Volume 1, Número 2, 2.º Trimestre 1997	Terfenadina Alendronato -Fosamax® -Adronat®	Avaliação de segurança após retirada do mercado por parte da FDA Avaliação de segurança após AIM por notificações de RAM mais graves do que as ocorridas nos ensaios clínicos	Portugal: mantém-se igual (deve consultar-se o RCM) EUA, França, Grécia, Luxemburgo e Itália: decidiram retirar do mercado todas as especialidades farmacêuticas com terfenadina Alterações no RCM e FI nas secções de Posologia e Modo de Administração, Contra-Indicações e Precauções Especiais de Utilização	FDA EMEA Avaliação a nível europeu
Volume 1, número 3, 2º Trimestre 1997	Inibidores da protease -indinavir – Crivixan® -ritonavir – Norvir® -saquinavir – Invirase®	Notificações pós-comercialização que reportam a ocorrência de hiperglicemia, <i>diabetes mellitus</i> ou exacerbação de <i>diabetes mellitus</i> pré-existente em doentes infectados pelo VIH medicados com inibidores da protease	-levou ao início ou ajuste das doses de insulina ou antidiabéticos orais para o tratamentos destes eventos - continua a ser estudado pela EMEA, FDA e a nível interno pelo INFARMED, I.P. (CNF)	FDA EMEA CNF

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 1, Número 4, 4º Trimestre 1997	Anorexígenos -dexfenfluramina – Isomeride®; Obedial® -fenfluramina – Miniphage® (isolados ou em associação com a fentermina)	- aumento do número de notificações de doença valvular cardíaca -Publicação de artigo no New England Journal of Medicine	Dep de Saúde dos EUA elaborou um conjunto de recomendações provisórias NB: a comercialização de todos estes fármacos foi <u>suspensa</u> desde Setembro de 1997. A fentermina não chegou a ser comercializada em Portugal.	n/m
	Vigabatrim – Sabril®	-artigo no British Medical Journal de 97.01.18 (vol 314, pág 180-1): -3 casos de redução grave, persistente e irreversível dos campos visuais, associada à terapêutica com vigabatrim -avaliação das reacções adversas visuais associadas à terapêutica co vigabatrim	Introdução de informações no RCM	n/m
Volume 2 – Número 1 1º. Trimestre 1998	Análogos dos nucleosídeos: -disdanosina – Videx® -zalcitabina – Hivid® -zidovudina – Ambrodil® -estavudina – Zerit® -lamivudina - Epivir®	Análise de dados de segurança pós-comercialização -vários casos de acidose láctica e esteatose hepática	Alteração do RCM por introdução de mais informação	Países da União Europeia
	Nifedipina de curta duração (em Portugal)	Literatura sugeria risco aumentado de problemas cardiovasculares e de mortalidade	Alterações do RCM:	Centro Nacional de Farmacovigilância
	Adalat®; Adalat 5®; Angipina 10®; Angipina 5®; Besdipina®; Cardiofar®; Compacor; Fedangil®; Meborilan®; Medipina®; Nifedatex®; Nifedex®; Nifedin®; Nifedipina Caps G®; Nifucalma®; Zenusin®	Portugal: reavaliação do perfil de segurança	Contraindicação no angor instável e no enfarte do miocárdio recente, e o risco isquémico indutível pela sua utilização no tratamento da hipertensão arterial, sendo fortemente desaconselhável a sua utilização nas crises hipertensivas	Em consonância com o procedimento europeu

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 2- Número 2 – 2º Trimestre 1998	Insulina lispro	Avaliação da informação sobre segurança	-atualização do RCM da insulina lispro	EMEA
	-Humalog	- casos de acidentes de viação ocorridos durante a terapêutica com esta insulina (episódios de hipoglicemia)	-elaboração do Core European Wording of insulin Driving Warnings (harmonização a nível europeu das recomendações de segurança constants no RCM de todas as insulinas quanto à condução de veículos e utilização de máquinas.	Grupo Europeu de Farmacovigilância
	Isotretinoína (uso sistémico) – Roaccutan®	Reavaliação do perfil de segurança pela FDA -casos de síndrome depressivo	-monitorização pelo CNF -alteração do RCM	FDA CNF
	Minociclina	Reavaliação do perfil de segurança		
Volume 2 – Número 31 — 3º Trimestre 1998	cipancin®; Evitil®; Minitetra®; Minocin®; Minotrex®	-suspeita de reações adversas graves - hepatotoxicidade e lúpus eritematoso sistémico (LES) – com gravidade frequência superior à das restantes tetraciclina	Alteração do RCM	Reino Unido
	Cisapride: Aceleran®; Cismotil®; Clotioride®; Coordinax®; Dispepci®; Prepulsid®.	Relatos internacionais de casos raros de arritmia ventricular e prolongamento de intervalo QT	Altreação do RCM de todos os medicemntos que contem cisapride como substância ativa	CNF
Volume 2- Número 4 –4º Trimestre 1998	tolcapone (Tasmar®)	Notificação de disfunção hepática grave e possibilidade de ocorrência do síndrome maligno neuroléptico e de rabdomiólise	suspensão do Tasmar®,	Comissão Europeia, o INFARMED, I.P., e Autoridades competentes dos outros Estados Membros

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 3 – Número 1 – 1.º Trimestre 1999	propacetamol (Pro-Dafalgan®)	<ul style="list-style-type: none"> - não tem AIM em Portugal, sendo utilizado em vários estabelecimentos de saúde mediante Autorização de Utilização Especial concedida pelo INFARMED, I.P., de acordo com a legislação em vigor -avaliação devido à ocorrência de vários casos de dermatite de contacto (nas mãos, face e outras áreas expostas) em profissionais de saúde, após o seu manuseamento. 	<ul style="list-style-type: none"> -O laboratório responsável pela importação do medicamento para Portugal, em consonância com o CNF, divulgou uma carta aos profissionais dos estabelecimentos de saúde utilizadores de Pro-Dafalgan®, informando das precauções que devem ser respeitadas - De modo a evitar o contacto da pele com o propacetamol durante o seu manuseamento, o titular da Autorização de Utilização Especial está a proceder a alterações no acondicionamento primário do Pro-Dafalgan®. 	Autoridades francesas CNF
	amineptina	<ul style="list-style-type: none"> notificados casos de abuso pela amineptina: - Agência francesa a eficácia de medidas entretanto tomadas que incluíram o envio de uma carta aos médicos, a revisão da Informação do RCM e a supressão da publicidade ao mesmo. Portugal: alterações da função hepática 	<ul style="list-style-type: none"> - detentores de AIM, em acordo com o INFARMED, I.P., decidiram suspender a comercialização dos medicamentos Survector® e Directim®. - a dispensa e comercialização destes medicamentos fica condicionada pelas seguintes linhas de orientação: <ul style="list-style-type: none"> – planificação da substituição da terapêutica; – suspensão progressiva da terapêutica nos doentes farmacodependentes, evitando qualquer interrupção brusca no tratamento; – não iniciar esta terapêutica em novos doentes. - A comercialização destes medicamentos em Portugal será definitiva e totalmente suspensa em 30 de Junho/99. 	INFARMED, I.P.
	Inibidores de protease	<ul style="list-style-type: none"> -possibilidade de ocorrência de hiperlipidemia com o ritonavir foi reconhecida durante a fase de ensaios clínicos. -ocorre também para os outros inibidores da protease 	<ul style="list-style-type: none"> -necessidade de inclusão desta informação no RCM e FI. 	EMEA
Volume 3 – Número 2 – 2.º Trimestre 1999	Fluoroquinolona -trovafloxacina (Trovan® da Pfizer; Turvel® da Roerig) – atb oral -alatrofloxacina (Trovan® da Pfizer; Turvel® da Roerig) - formulação intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> -Notificação de RAM hepáticas graves - reavaliar a relação benefício-risco deste medicamento 	<ul style="list-style-type: none"> - suspensão destes produtos farmacêuticos com efeito a partir de 15 de Junho do corrente ano.(99) 	Comissão Europeia, INFARMED, I.P.

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 3 – Número 3 – 3.º Trimestre 1999	nimesulide	-notificações de RAM com expressão cutânea e hepática - avaliação da relação benefício-risco do nimesulide na população pediátrica	Ostitulares de AIM decidiram suspender a comercialização das formulações pediátricas - INFARMED, I.P. deliberou, em 24 de Março/1999, a suspensão da AIM das apresentações pediátricas de nimesulide.	INFARMED, I.P.
	Pramipexol: Daquiran®, Mirapexin®, Sifrol®.	ocorrência de 20 casos de adormecimento súbito nos EUA	Alertar os profissionais de saúde para a possibilidade de ocorrência de adormecimento súbito, efeito adverso raro mas potencialmente imprevisível, que pode pôr em risco a vida do doente e de outras pessoas. Assim, recomenda-se o seguinte: - Os doentes sob terapêutica com pramipexol devem ser firmemente advertidos no sentido de não conduzir e de evitar outras actividades potencialmente perigosas, como a utilização de máquinas; - Devido à possibilidade de efeitos aditivos, é recomendada particular atenção no caso do doente estar medicado com outros sedativos ou ingerir bebidas alcoólicas; - A incidência de sonolência encontra-se aumentada para doses superiores a 1,5 mg/dia. Alteração do RCM e do FI nas secções 4.2 Posologia e modo de administração, 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, 4.5 Interações medicamentosas e outras, 4.7 Efeitos sobre a condução e utilização de máquinas, e 4.8 Efeitos indesejáveis.	n/m

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 4 – Número 1 – 1.º Trimestre 2000	Doxiciclina: Actidox®, Biocina®, Doryx®, Doxylets 100®, Doxytrex®, Pluridoxina®, Sigadoxin®, Tuazil®, Vibramicina®.	revisão de 81 notificações espontâneas de lesão esofágica com tetraciclinas	<p>Este fármaco não deve ser prescrito a doentes com patologia esofágica de natureza obstrutiva, tais como estenose ou acalasia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os doentes devem ser instruídos a tomar as cápsulas com um copo cheio de água, na posição ortostática, a permanecerem nesta posição durante pelo menos 30 minutos após a toma e a não tomarem o medicamento antes de deitar. • No caso de ocorrerem sintomas tais como disfagia ou dor retrosternal, deverá ser considerada a interrupção do fármaco e investigada uma eventual lesão esofágica. • O tratamento dos doentes com refluxo esofágico conhecido deverá ser objecto de atenção especial. 	n/m
	Ropinirol: Requip®.	Dados recentemente conhecidos sobre a segurança deste medicamento referem 17 casos de adormecimento súbito durante a actividade quotidiana	<p>O titular de AIM, com a aprovação das Autoridades dos Estados-Membros da União Europeia, considerou necessário e urgente incluir no RCM) novas advertências e precauções especiais a fim de alertar no sentido de estes doentes não conduzirem e de evitarem outras actividades potencialmente perigosas. Nos casos em que o doente refira adormecimento súbito, deverá ser considerada a redução de dose ou a suspensão do tratamento.</p>	

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Reteplase: Rapilysin®.	<p>Informação relativa à ocorrência de quatro casos de precipitação durante a sua administração concomitante com heparina no mesmo sistema endovenoso, assim como um caso adicional de formação de precipitado após a reconstituição da solução de reteplase.</p>	<p>-titular de AIM submeteu às Autoridades dos Estados-Membros uma Medida Urgente de Segurança, de modo a implementar a alteração urgente do RCM, enfatizando a incompatibilidade entre heparina e reteplase.</p> <p>-Não deverão ser administrados concomitantemente reteplase e outros medicamentos no mesmo sistema de administração endovenoso, inclusivamente heparina;</p> <p>- A solução reconstituída deverá ser utilizada imediatamente;</p> <p>- Injectar a solução apenas se estiver límpida e incolor;</p> <p>-Existe incompatibilidade entre heparina e reteplase. Estes dois medicamentos não deverão ser administrados simultaneamente na mesma via endovenosa. No caso de ser imprescindível a administração de reteplase numa via previamente utilizada para heparina, tanto esta via como eventuais sistemas em Y deverão ser lavados com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou de glucose a 5%, antes e após a administração de reteplase;</p> <p>-Deverão ser administrados heparina e ácido acetilsalicílico antes e após a administração de reteplase, de modo a diminuir o risco de recorrência de trombose.</p>	n/m	

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 5 – Número 1 – 1.º Trimestre 2001	Abacavir: Ziagen®.	<p>reavaliação do perfil de segurança</p> <p>-reações de hipersensibilidade</p> <p>-Foram notificados casos fatais entre os doentes inicialmente diagnosticados com patologia respiratória aguda</p>	<p>Recomenda-se, assim, o seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os doentes devem ser correctamente informados relativamente à possibilidade de ocorrência de reacções de hipersensibilidade e advertidos sobre a necessidade de lerem cuidadosamente o Folheto Informativo e o cartão de alerta incluído na embalagem. • Os doentes devem ser informados para contactar imediatamente o médico assistente caso apresentem sinais ou sintomas suspeitos, incluindo sintomas respiratórios possivelmente relacionados com reacção de hipersensibilidade. • Os doentes a quem for diagnosticada uma reacção de hipersensibilidade devem ser advertidos a parar o tratamento de imediato. • O tratamento com abacavir nunca deverá ser reiniciado em doentes que pararam a terapêutica devido a reacções de hipersensibilidade. • A readministração de abacavir deverá ser evitada em doentes em quem não possa ser excluída uma reacção de hipersensibilidade 	n/m
	bicarbonato de sódio i.v	<p>estudo multicêntrico publicado no New England Journal of Medicine apontou para a possibilidade de um risco acrescido de desenvolvimento de edema cerebral em crianças com cetoacidose diabética, numa situação clínica específica (pressão arterial parcial de dióxido de carbono baixa e uremia elevada), quando tratadas com bicarbonato de sódio i.v.</p>	<p>- Portugal: não existam notificações de casos de edema cerebral associados à utilização IV de bicarbonato de sódio</p> <p>-CNF permanecerá atento a este assunto que continua em estudo.</p>	CNF

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
	Levacetilmetadol (Orlam®)	descritos dez casos de arritmias ventriculares com risco de vida (como torsade de pointes) em doentes tratados com levacetilmetadol (indicação: tratamento de manutenção de adultos adictos de opiáceos e anteriormente tratados com metadona, no contexto de um plano de tratamento incluindo cuidados médicos, sociais e psicológicos)	Os prescritores são alertados para o facto de não deverem introduzir novos doentes na terapêutica com levacetilmetadol. Os doentes actualmente em tratamento com levacetilmetadol não deverão interromper a terapêutica em curso repentinamente, devendo contactar o seu médico para aconselhamento. à excepção da utilização de zidovudina na prevenção da transmissão materno-fetal de VIH, o tratamento com análogos dos nucleósidos não é recomendado durante a gravidez, a não ser que o potencial benefício clínico se sobreponha claramente aos potenciais riscos Os prescritores são alertados para o facto de não deverem introduzir novos doentes na terapêutica com levacetilmetadol. Os doentes actualmente em tratamento com levacetilmetadol não deverão interromper a terapêutica em curso repentinamente, devendo contactar o seu médico para aconselhamento.	n/m
Volume 5 – Número 2 – 2.º Trimestre 2001	stavudina (Zerit®) + didanosina (Videx®)	-alerta de ocorrência de 8 casos (3 dos quais fatais) de acidose láctica em mulheres tratadas durante a gravidez com a combinação de stavudina + didanosina	à excepção da utilização de zidovudina na prevenção da transmissão materno-fetal de VIH, o tratamento com análogos dos nucleósidos não é recomendado durante a gravidez, a não ser que o potencial benefício clínico se sobreponha claramente aos potenciais riscos	EMEA
Volume 6 – Número 4– 4º Trimestre 2002	Nimesulida estatinas	Alteração do RCM e FI em 98/99 (alerta publicado no vol.2 nº3,3º trim,98 e vol3, nº2, 2º trim)	Alteração do RCM e FI para incluir a informação de segurança	INFARMED, I.P., seguindo as recomendações do Grupo Europeu de Farmacovigilância

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume7 Número 2 – 2º Trimestre 2003	Repaglinida e Gemfibrozil	<p>-Artigo sugere que o efeito hipoglicemiante da repaglinida poderá ser marcadamente aumentado e prolongado quando administrado concomitantemente com gemfibrozil, com consequente agravamento do risco de hipoglicemia grave</p> <p>-notificados casos de hipoglicemia grave em doente a quem foram administrados repaglinida e gemfibrozil concomitantemente.</p>	<p>De acordo a recomendação do CPMP, o INFARMED, I.P. alertou para a contra-indicação do uso concomitante de repaglinida e gemfibrozil. Não é comercializada em Portugal.</p>	
	Terapêutica anti-retroviral	<p>-efeitos secundários metabólicos associados</p> <p>-notificação de casos de doença cardiovascular e cerebrovascular</p>	<p>Conclusões do CPMP:</p> <p>-os resultados disponíveis dos ensaios elaborados demonstram que a relação benefício-risco do tratamento anti-retroviral é claramente favorável</p> <p>-até à data, os efeitos cardiovasculares deletérios a longo prazo da terapêutica anti-retroviral combinada nos doentes infectados com HIV não foram demonstrados de forma conclusiva. Entretanto, o risco absoluto de enfarte do miocárdio é baixo e os resultados actuais não deverão motivar suspensão da terapêutica anti-retroviral combinada, quando esta for indicada.</p> <p>-os estudos em curso para a avaliação das complicações cardiovasculares a longo prazo (DAD e VA) irão continuar até pelo menos janeiro de 2005</p>	
	Agentes fibrinolíticos – ativadores do plasminogénio	<p>Evidência e dados de notificação apontam para que o aumento da probabilidade de sobrevivência e a redução de morbilidade cardíaca prevaleça sobre o risco de hemorragia intraocular para o doente diabético, quando tratado precocemente com terapêutica fibrinolítica</p>	<p>Linhas de orientação da Sociedade Europeia de Cardiologia (2002/Setembro) e as guidelines americanas de Cardiologia:</p> <p>- diabetes, em particular a retinopatia diabética, não constitui uma contra-indicação para a terapêutica fibrinolítica</p> <p>-INFARMED, I.P.: considerou adequado retirar a contra-indicação da utilização de terapêutica fibrinolítica em doentes diabéticos inclusive com retinopatia diabética</p>	INFARMED, I.P.

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume7 – Número 3 – 3º Trimestre de 2003	Paroxetina	Avaliação de novos dados provenientes de ensaios clínicos com paroxetina em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, na doença depressiva maior	-paroxetina não demonstrou eficácia neste grupo etário -aumento de efeitos adversos que incluíam episódios de auto-agressão e comportamento potencialmente suicida -a paroxetina não deverá ser iniciada em doentes com idade inferior a 18 anos, para o tratamento da doença depressiva maior -nos doentes com idade inferior a 18 anos que já se encontrem em tratamento com paroxetina para a doença depressiva maior, o médico assistente poderá optar por concluir o tratamento planeado, caso este esteja a ser bem sucedido ou, em caso contrário, por iniciar um processo monitorizado de suspensão gradual Apesar dos novos dados de segurança, não há alteração da relação benefício-risco da paroxetina no adulto	Agência de Medicamentos do Reino Unido
	Estatinas: inibidores de HMG-CoA redutase	Dois estudos epidemiológicos onde se verificava uma associação significativa entre o uso de inibidores de HMG-CoA redutase (estatinas) e a ocorrência de polineuropatia	Alteração do RCM	n/m
	pergolide	Identificado o desenvolvimento de valvulopatia cardíaca envolvendo uma ou mais válvulas em doentes medicados com pergolide	Alteração do RCM e FI	n/m
Volume8 Número 1 1.º Trimestre 2004	fluoroquinolonas	notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas	Alteração do RCM	n/m
Volume 8 Número 2 2.º Trimestre 2004	Rosuvastatina: Crestor® e Visacor® 10 mg, 20 mg e 40 mg, estando comercializada apenas a dose de 10mg.	notificados casos de rabdomiólise com a rosuvastatina e a revisão recente das notificações a nível internacional sublinhou o risco acrescido com doses acima de 20 mg, em particular em doentes com factores de risco para a rabdomiólise, e com utilização concomitante de fibratos	Alteração do RCM: Todos os doentes deverão iniciar o tratamento com rosuvastatina com a dose inicial de 10 mg, uma vez ao dia. Um ajuste posológico para 20 mg só deve ser efectuado após 4 semanas e se considerado necessário. A dose de 40 mg (não comercializada em Portugal) só deverá ser prescrita sob supervisão de especialistas e deverá ser considerada apenas em doentes com hipercolesterolemia grave que não tenham factores de risco conhecidos específicos para miopatia.	INFARMED, I.P.
	olanzapina (Zyprexa® e Zyprexa	- novos dados	Alteração do RCM:	EMEA

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 8 Número 3 3.º Trimestre 2004	Velotab®)	<p>provenientes de ensaios clínicos em doentes idosos com demência.</p> <p>-em comparação com o placebo, a taxa de mortalidade dos doentes tratados com olanzapina era o dobro</p> <p>-a ocorrência de acontecimentos adversos cerebrovasculares triplicou nos doentes a tomar olanzapina, não tendo a eficácia da olanzapina nestes doentes ficado demonstrada</p>	<p>- recomendou aos médicos que a risperidona seja administrada com precaução em doentes com risco aumentado (diabetes, hipertensão, arritmia, tabagismo, etc) ou com antecedentes de acidente cerebrovascular(AVC/AIT).</p>	INFARMED, I.P.
	risperidona (Belivon®, Belivon Quicklet®, Belivon Consta®, Risperdal®, Risperdal Consta® e Risperdal Quicklet®)	<p>- dados provenientes de ensaios clínicos demonstraram um aumento do risco de acidentes cerebrovasculares (AVC/AIT) em doentes idosos com demência medicados com risperidona, situação análoga à de outro antipsicótico atípico, a olanzapina</p>		
	Vioxx® (rofecoxib)	<p>resultados do ensaio clínico APPROVE, em doentes com pólipos intestinais, os quais demonstraram um aumento do risco de acidentes trombóticos confirmados (incluindo enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral) comparados com placebo, após uso prolongado (mais de 18 meses).</p>	<p>Titular de AIM informou as autoridades regulamentares sobre os dados que levaram -a empresa retirou o produto do mercado mundial em 30-Set-2004</p> <p>- As autoridades regulamentares do medicamento acordaram rever a avaliação da informação de longo prazo sobre segurança cardiovascular para todos os inibidores COX-2 (rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib e parecoxib).</p>	EMEA

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 8 Número 4 4.º Trimestre 2004	Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e inibidores da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN) -atomoxetina, citalopram, duloetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mianserina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina.	EMEA: -reexaminar a sua opinião relativamente à paroxetina, tendo em consideração a informação entretantodisponibilizada decorrente de novos dados de estudos observacionais.	Na Europa os ISRS/IRSN não se encontram autorizados no tratamento da depressão e distúrbios de ansiedade em crianças ou adolescentes. Estes medicamentos não devem, de uma forma geral, ser usados neste grupo etário, pelo facto de nos estudos clínicos se ter verificado um aumento do risco de comportamento suicida (nomeadamente tentativas de suicídio e ideação suicida). • Contudo, por vezes, as necessidades clínicas específicas determinam a necessidade de tratar estes doentes com ISRS/IRSN. Nestes casos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, no sentido de se detectar precocemente qualquer manifestação de comportamentos suicidas, auto-agressão ou hostilidade. Estas situações são particularmente importantes no início do tratamento. • No entanto, o tratamento não deve ser suspenso pelo doente ou pelos pais sem que tenham obtido aconselhamento por parte do seu médico assistente, devido ao risco de desenvolvimento de sintomas de privação, tais como tonturas, distúrbios do sono e ansiedade, sobretudo se a interrupção for feita de forma abrupta. De facto, quando o tratamento necessita de ser interrompido, recomenda-se a redução gradual da dose ao longo de várias semanas ou meses.	
Volume 9 Número 1 1º Trimestre	metadona Tioridazina: Melleril®	alterações do ritmo cardíaco, tendo sido raramente observados casos de prolongamento do intervalo QT e de torsade de pointes, sobretudo quando a metadona é administrada em doses elevadas (> 200 mg/dia). notificação de casos de arritmias cardíacas graves.	-administração de metadona deverá ser feita com precaução em doentes com história de prolongamento do intervalo QT, doença cardíaca avançada, ou tratamento concomitante com medicamentos com potencial de prolongamento do intervalo QT. titular de AIM do medicamento Melleril® decidiu descontinuar definitivamente a sua comercialização a nível mundial a partir de Junho de 2005	n/m n/m

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
2005	Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos dos Nucleótidos	-notificação de casos de crianças seronegativas expostas in utero a ITR análogos dos nucleósidos/nucleótidos que desenvolveram sintomas clínicos de disfunção mitocondrial -disfunções hematológicas (anemia e neutropenia) e disfunções metabólicas (hiperlactaemia e hiperlipasemia)	Qualquer criança exposta aos análogos dos nucleósidos/nucleótidos in utero, mesmo as VIH negativas, deverá ser clínica e laboratorialmente acompanhada. No caso de existirem sinais ou sintomas relevantes, a possibilidade de disfunção mitocondrial deverá ser exaustivamente estudada. Estes aspectos não afectam a recomendação nacional da utilização da terapêutica antiretrovira em grávidas para a prevenção da transmissão vertical do VIH.	n/m
	-dinoprostona (prostaglandina E2)	Espanha: possível sinal relativo à dinoprostona associada a 9 casos de coagulação intravascular disseminada (CID) pós-parto, um dos quais fatal	Indução farmacológica do parto está associada a um risco acrescido de CID no pós-parto, tanto para a dinoprostona como para a oxitocina	INFARMED, I.P.
	-oxitocina	Portugal: notificadas até 2002 cinco reacções adversas de CID associadas à dinoprostona -estudo retrospectivo de caso-controlo para avaliação deste possível sinal.	- inclusão desta informação de segurança nos RCM	INFARMED, I.P.
Volume 9 Número 2 2º Trimestre 2005	fenilpropranolamina: Rinogan® e Orna-de Spansule® e Antigripine®	-relatos de Reacções Adversas Medicamentosas graves a nível mundial, onde se incluem o acidente vascular cerebral hemorrágico - reavaliação da relação benefício-risco deste princípio activo,	os medicamentos contendo aquela substância foram suspensos por 90 dias.	INFARMED, I.P.
	Elidel® (pimecrolimus) e o Protopic® (tacrolimus)	estudos realizados em animais em condições de sobredosagem e de casos recebidos por notificação espontânea, estes medicamentos poderão estar associados a um risco acrescido de desenvolvimento de neoplasias	Agência Europeia do Medicamento iniciou em Abril uma revisão de todos os medicamentos imunossuppressores de aplicação tópica que contêm pimecrolimus e tacrolimus tendo em conta este potencial risco	EMEA INFARMED, I.P.

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 9 Número 4 - 4ºTrimestre 2005	Dextropropoxifeno	Este medicamento tem sido associado a um número elevado de casos fatais devido a sobredosagem (acidental e voluntária) em alguns países europeus, sendo que o número de suicídios é de longe o mais significativo	RCM está a ser revisto por forma a incluir a advertência de que o medicamento não deve ser usado em doentes com depressão, estando contra-indicado em doentes com idade inferior a 18 anos, ou álcool-dependentes. A dose recomendada não deve ser excedida.	n/m
Volume 10 Número 1 - 1ºTrimestre 2006	Melagatran AstraZeneca® 3mg/0,3ml (solução injectável de melagatran em seringas pré-carregadas) e Exanta® 24 mg (comprimidos de ximelagatran revestidos por película)	um evento adverso de lesão hepática grave, ocorrida num doente incluído num ensaio clínico com ximelagatran para estudo da profilaxia de longa duração (até 35 dias) do trombo-embolismo venoso em doentes submetidos a cirurgia ortopédica	titular da AIM decidiu recolher do mercado todos os lotes destes medicamentos.	n/m
	telitromicina (Ketek®)	notificados à EMEA casos graves de hepatite aguda, incluindo insuficiência hepática, alguns dos quais com desfecho fatal.	a alteração do RCM de modo a reforçar as advertências sobre as alterações hepáticas	EMEA
volume 10 número 22ºtrimestre 2006	Rosiglitazona: maleato de rosiglitazona e na combinação maleato de rosiglitazona + cloridrato de metformina	notificados casos raros de distúrbios visuais associados a edema macular ou agravamento de edema macular pré-existente em doentes a tomar rosiglitazona.	A relação entre a ocorrência de edema macular e a administração de rosiglitazona, bem como a possibilidade de se tratar de um efeito de classe das tiazolidinedionas encontram-se em avaliação pelas Autoridades Regulamentares Europeias.	EMEA

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
	Protopic®/Protopy® (tacrolimus) e o Elidel® (pimecrolimus)	Notificação de casos de cancro da pele e linfoma	<p>Recomendações aos médicos que prescrevem Protopic®/Protopy®(tacrolimus) ou Elidel®(pimecrolimus):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar apenas em doentes com mais de 2 anos de idade com doença ligeira ou moderada, no caso do Elidel®, e moderada a grave, no caso do Protopic®/Protopy®. • Utilizar apenas quando o tratamento com corticosteróides tópicos não pode ou não deve ser utilizado, nomeadamente: quando a área a ser tratada não é adequada à sua utilização (como sejam a face e o pescoço); por falta de eficácia; ou intolerância. • Só os médicos com experiência, quer no diagnóstico quer no tratamento de dermatite atópica, deverão iniciar terapêutica com estes medicamentos. • Só deverão ser aplicados nas zonas da pele afectadas e em camada fina. • Sempre que possível deverá ser utilizada a menor dosagem do medicamento e apenas uma vez por dia. • A utilização contínua e prolongada deve ser evitada. O tratamento deverá parar assim que o eczema desaparecer. • Se o doente não melhorar, ou mesmo piorar, o diagnóstico deverá ser revisto e outras opções terapêuticas deverão ser consideradas. • Estes medicamentos não deverão ser utilizados em adultos ou crianças imunocomprometidos (por doença ou medicamentos). • Não deverão ser aplicados em lesões neoplásicas malignas ou pré-malignas. • Se o doente tiver linfadenopatias quando iniciar o tratamento, deverá ser realizada investigação adicional e o doente deverá ser mantido sob vigilância. 	EMEA INFARMED, I.P.

volume 10 -
número 3 -
3º trimestre
2006

gadolinio (Omniscan®)

produtos de contraste com gadolinio (em particular o OmniscanR), usados na ressonância magnética, tem sido relacionados com o aparecimento, duas a quatro semanas depois da realização do exame, de alguns casos (25 ate ao momento) de fibrose sistematica nefrogenica, em insuficientes renais (com acidose metabolica).

-inexistencia de um qualquer tratamento efectivo
 -E fundamental estar atento e reportar quaisquer possiveis casos de NSF/NFD (em particular a presenca de doencas fibrosantes sistemicas atípicas, tanto na forma de apresentacao, como no conjunto das suas manifestacoes clinicas), nomeadamente em doentes que tenham tido exposicao ao gadolinio;
 -Usar com extremo cuidado, e so em caso de absoluta indicacao, produtos de contraste imagiologico com gadolinio (em especial quando forem usadas doses elevadas) em doentes com insuficiencia renal (taxas de filtracao glomerular ≤ 15 ml/mm ou em dialise);
 -Nos insuficientes renais, logo apos a exposicao ao produto de contraste, instituir precocemente a diálise (que permite taxas de excrecao de gadolinio superiores a 70-80%), se bem que nao haja provas definitivas acerca da utilidade desta medida na prevencao ou na melhoria da NSF/NFD.

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
volume 1 - 1 número 3 - 3º trimestre 2007	piroxicam	novos dados de estudos clínicos e epidemiológicos.	<p>Restringida devido a um risco de reacções adversas gastrointestinais e cutâneas graves superior ao de outros anti-inflamatórios não esteróides (AINE) não selectivos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O piroxicam não deverá continuar a ser usado no tratamento de curta duração de situações dolorosas e inflamatórias, embora possa continuar a ser prescrito para o alívio sintomático da osteoartrose, artrite reumatóide e espondilite anquilosante. No entanto, não deverá ser o AINE de primeira linha para estas situações. 2. A prescrição do piroxicam deverá sempre ser iniciada por um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças reumáticas inflamatórias ou degenerativas, devendo ser utilizada a menor dose (não mais do que 20 mg por dia) e durante o mais curto período de tempo possível. Em qualquer caso o tratamento deverá ser revisto decorridos 14 dias após o seu início. 3. Deverá ser sempre considerada a associação de piroxicam com um agente gastroprotector. 4. O piroxicam não deverá ser prescrito a doentes mais susceptíveis de desenvolverem reacções adversas, nomeadamente com história de doenças gastrointestinais associadas a hemorragia ou com reacções cutâneas associadas a outros medicamentos. 5. O piroxicam não deve ser prescrito em associação com outro AINE ou com um anticoagulante. 	EMEA
	Mesilato de nelfinavir: Viracept®	Lotes recentes de mesilato de nelfinavir, a substância ativa do Viracept®, foram contaminados com níveis consideráveis de mesilato de etilo, uma conhecida substância genotóxica (nociva para o ADN).	medicamento foi recolhido do mercado pelo fabricante (Roche)	n/m
volume 11 número 4 - 4º trimestre 2007	anelato de estroncio dose diária recomendada e de uma saqueta de 2 g, uma vez por dia, por via oral	monitorizacao pos-comercializacao, foram notificados em associacao com a utilizacao de ranelato de estroncio, 16 casos de uma sindrome de hipersensibilidade conhecida como sindrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), incluindo 2 casos fatais.		n/m

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
<p>volume 12 número 1 1º trimestre 2008</p>	<p>Vacinação (em geral) em prematuros</p>	<p>revisao dos casos de apneia em prematuros apos imunizacao com diferentes vacinas</p>	<p>O RCM de todas as vacinas que possam ser administradas até aos 3 meses de idade em bebes nascidos muito prematuramente, sera actualizado de forma a incluir a seguinte informacao:</p>	<p>EMEA</p>
	<p>Champix®(vareniciclina)</p>	<p>monitorizar a seguranca deste medicamento desde a sua autorizacao na UE -revistos em Julho, Outubro e Novembro de 2007 os casos notificados de ideacao suicida e suicidio</p>	<p>informacao de seguranca do ChampixR vai ser actualizada para alertar os medicos prescritores e os doentes sobre os casos de depressao notificados em doentes que estao a tentar parar de fumar com a ajuda da vareniciclina. Os sintomas de depressao podem incluir ideacao suicida e tentativa de suicidio. Recomendacoes: * Os medicos devem ter em atencao que a cessacao tabagica, com ou sem terapeutica farmacologica, tem sido associada a exacerbação de doenças psiquiátricas subjacentes (por exemplo, depressao), devendo assim acompanhar e aconselhar os doentes de forma apropriada, sobre os sintomas de depressão. * Os doentes que estejam em tratamento com ChampixR e que desenvolvam ideação suicida deverao interromper o tratamento e contactar o seu medico de imediato</p>	<p>EMEA</p>
	<p>Clobutinol: Silomat®</p>	<p>um estudo clinico que indicava que a utilizacao de clobutinol estava associada a efeitos adversos cardiacos</p>	<p>retirados do mercado nacional a pedido da empresa Titular de AIM em Setembro de 2007 Comite Cientifico de Medicamentos de Uso Humano considerou que os beneficios deste medicamento nao superam os riscos</p>	<p>EMEA</p>
<p>Sebivo® (telbivudina)</p>	<p>Foram notificados pouco frequentemente casos de neuropatia periférica em doentes tratados com telbivudina em monoterapia. Num ensaio clínico, em que se investigava a combinação terapêutica de telbivudina (600 mg/dia) com peginterferão alfa-2a (180 µg/semana), foi observado um aumento do risco de neuropatia periférica.</p>	<p>-inclusão de novas advertências na informação de Sebivo® - ainda não está a ser comercializado em Portugal.</p>	<p>EMEA</p>	

<p>volume 12 número 2 2º trimestre 2008</p>	<p>Moxifloxacin (Avelox® / Proflox®/ Actira®*-não comercializado em Portugal)</p>	<p>revisão dos casos graves (incluindo os casos fatais) de hepatotoxicidade e de reacções cutâneas do tipo SSJ e necrólise epidérmica tóxica (NET) notificados para a moxifloxacin em todo o mundo.</p>	<p>avaliação das reacções adversas associadas à utilização de moxifloxacin</p> <p>O tratamento com moxifloxacin está associado a um risco de desenvolvimento de hepatite fulminante, com potencial risco de vida por insuficiência hepática, bem como de reacções cutâneas do tipo de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (NET) com potencial risco de vida.</p> <p>Devido à limitada informação clínica, a moxifloxacin está contraindicada em doentes com insuficiência hepática (Child Pugh C) e em doentes com aumento das transaminases > 5 vezes o limite superior do normal.</p> <p>Os doentes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e a contactar o seu médico, logo que surjam os primeiros sinais e sintomas destas reacções.</p> <p>Ao prescrever moxifloxacin devem ser tidas em consideração as recomendações sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos, particularmente no que diz respeito ao tratamento de infecções de menor gravidade.</p>	<p>n/m</p>
<p>volume 12 número 3 3º trimestre 2008</p>	<p>heparinas</p> <p>epoietina</p>	<p>riscos associados à utilização de medicamentos com heparina contaminados com sulfato de condroitina hipersulfatado:</p> <p>Reviu os novos dados de estudos que demonstram um aumento do risco da progressão tumoral, de tromboembolismo venoso e de redução da sobrevida global em doentes oncológicos que receberam epoetinas,</p>	<p>Todos os lotes de heparina standard contaminados foram identificados pelas Autoridades Regulamentares em todo o Mundo e retirados do mercado</p> <p>Aconselha-se os médicos e os doentes a terem em consideração que a decisão de administrar epoetinas deve ser baseada numa ponderação informada dos benefícios e dos riscos individuais, tendo em consideração o tipo e o estadio do tumor, o grau de anemia, a esperança de vida do doente, o ambiente em que o doente está a ser tratado e a preferência do próprio doente</p>	<p>EMEA</p> <p>EMEA</p>

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
	Raptiva® (efalizumab)	-Na sequência da notificação de casos de reacções adversas graves associadas à utilização do Raptiva® - solicitou ao CHMP uma revisão dos dados de segurança e eficácia disponíveis,	recomendada a suspensão da AIM na União Europeia. -Não prescrever Raptiva® a novos doentes; rever o tratamento dos doentes já medicados para encontrar uma alternativa terapêutica mais adequada. -Não interromper o tratamento abruptamente (o que poderá causar um agravamento ou recorrência da doença), mas sim considerar tratamentos alternativos. -Os efeitos do Raptiva® no sistema imunitário mantêm-se durante cerca de 8 a 12 semanas, pelo que os médicos deverão continuar a monitorizar cuidadosamente todos os doentes que estiveram em tratamento com Raptiva® relativamente a sintomas neurológicos e sintomas de infecção, mesmo depois da suspensão do tratamento!	EMEA
volume 13 número 2 2º trimestre 2009	utilização de ácido alendronico a longo prazo	Foi notificada a ocorrência de fracturas de stress do segmento proximal da diáfise femoral em doentes sujeitos a tratamento a longo prazo (18 meses a 10 anos) com ácido alendronico. avaliou os dados disponíveis acerca de todos os bifosfonatos e o risco de fracturas de stress atípicas, incluindo dados da literatura publicada, estudos pre-clínicos, ensaios clínicos e notificações pos-comercialização.	Os textos de RCM e FI destes medicamentos vão ser alterados de forma a incluir a respectiva informação sobre este risco.	n/m
	Piky® (pediculose humana)	casos de queimaduras graves nas mãos e na cabeça, em vários países europeus, relacionados com a utilização de soluções cutâneas para a prevenção e tratamento de pediculose humana.	recomendar que o cabelo deva ser mantido longe de fontes de ignição como cigarros, fósforos, isqueiros ou velas, após a aplicação destas soluções.	n/m
volume 14 número 1 1º trimestre 2010	Benfluorex (Mediator®):	riscos associados a sua utilização, em particular o risco de doença valvular cardíaca, sopesado com a sua limitada eficácia no tratamento da diabetes.	recomendou a retirada do mercado, na União Europeia, de todos os medicamentos contendo a substância ativa benfluorex	EMA

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
volume 14 número 22º trimestre 2010	propiltiouracilo	FDA informou os profissionais de saúde em 2009 acerca do risco de ocorrência de lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática e morte, com o uso de propiltiouracilo em adultos e crianças. avaliada na União Europeia a associação de casos graves de reações hepáticas ao tratamento com propiltiouracilo	Atualização das seções 4.4 e 4.8 do RCM e seções correspondentes do FI com a informação acerca do risco de ocorrência de lesão hepática grave em adultos e crianças e ainda um aviso para suspender de imediato a terapêutica em doentes que desenvolvam alterações significativas das enzimas hepáticas.	FDA PhVWP
	Yasmin®/Yira® Ethinilestradiol + Drospirenona	avaliado o risco de ocorrência de TEV em utilizadoras frequentes dos diferentes tipos de COC.	novos dados deveriam estar reflectidos nos RCM de Yasmin® e Yira®. A actualização dos RCM vai ser implementada por alterações das AIM no âmbito do procedimento de Reconhecimento Mútuo.	
volume 14 número 33º trimestre 2010	Octagam® (imunoglobulina humana normal)	notificações de RA tromboembólicas, incluindo acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio e embolia pulmonar, que se pensa poder ter eventualmente a ver com problemas no processo de fabrico deste medicamento	EMA recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos Octagam 5% e 10%, solução para perfusão, com recolha imediata de todos os lotes do mercado na Europa, tendo o Infarmed I.P. decidido em consonância - Circular em linha: http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/4808244.PDF	CHMP da EMA
	Pandemrix®	comunicados casos de narcolepsia após vacinação com Pandemrix através do sistema de notificação espontânea, maioritariamente na Suécia e Finlândia.	O CHMP da EMA, em conjunto com peritos de toda a União Europeia, irá avaliar esta possível questão de segurança e o seu impacto na relação benefício/risco de Pandemrix.	EMA
volume 14 número 44º trimestre 2010	finasterida	avaliação do risco de ocorrência de cancro da mama em homens medicados com finasterida -casos de cancro da mama notificados durante os ensaios clínicos e no período pós-comercialização. A maioria dos casos foi notificada para a dosagem de 5 mg; no entanto, houve um pequeno número de casos associados à dosagem de 1 mg.	prescritores estejam sensibilizados para aqueles novos dados e que os doentes em tratamento com finasterida sejam instruídos para comunicarem de forma imediata quaisquer alterações do seu tecido mamário, tais como: nódulos, dor, ginecomastia ou corrimento mamário.	PhVWP
	Somatropina 1	revisão da segurança de todos os medicamentos contendo somatropina 1, Agência Francesa ter informado sobre os dados do estudo epidemiológico Santé Adulte GH Enfant (SAGhE), os quais apontam para um risco aumentado de mortalidade em doentes medicados durante a infância com somatropina	os resultados necessitam de ser confirmados e completados com estudos adicionais.	EMA

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 15 Número 11º Trimestre 2011	Tiazolidinedionas (Pioglitazona) e Insulina	A literatura aponta para que o uso concomitante de insulina e tiazolidinedionas esteja associado a um aumento da incidência de insuficiência cardíaca, edema e aumento de peso	informação foi implementada no Resumo das Características do Medicamento das pioglitazonas (Secção 4.4 do RCM – Advertências e Precauções especiais de utilização). Vão ser também actualizados os RCM e Folhetos Informativos das insulinas	
	Caladryl® suspensão cutânea (difenidramina + calamina + cânfora)	seguimento de uma avaliação de segurança efectuada pela Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) do Infarmed, relativa aos medicamentos contendo cânfora como substância ativa, foram identificados alguns problemas relacionados com uma incorrecta utilização da via de administração	Caladryl® suspensão cutânea é um medicamento exclusivamente de uso externo que deve ser aplicado localmente na pele afectada. Assim, alertase os profissionais de saúde para a necessidade de ser reforçado, no acto da prescrição e da dispensa, o aconselhamento quanto à via de administração correcta. Esta informação foi também transmitida pelo Titular de AIM do medicamento, através de uma Comunicação a todas as farmácias e parafarmácias.	DGRM
	Pandemrix®	EMA analisou os dados adicionais obtidos na Finlândia sobre a possibilidade de uma relação entre casos de narcolepsia, notificados em crianças e adolescentes, e vacinação com Pandemrix® Na Suécia também tem sido notificado um número acima do esperado de casos de narcolepsia após vacinação com Pandemrix®, aguardando-se os resultados de um estudo neste Estado-membro para melhor esclarecer as observações registadas na Finlândia.	O CHMP considera que é importante reunir mais dados sobre a utilização de Pandemrix® e vacinas relacionadas noutros países, de forma a determinar se existe alguma relação entre a vacinação e a narcolepsia. Encontra-se em curso um estudo epidemiológico conduzido pelo European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), em nove Estados-Membros da União Europeia. Os resultados finais deste estudo são esperados até ao final de Junho de 2011. Não sendo ainda possível chegar a uma conclusão definitiva, a EMA considera não ser necessário, neste momento, alterar o perfil de utilização da vacina Pandemrix®.	n/m
	Thelin® sitaxentano	O CHMP da EMA analisou três casos fatais de lesão hepática, um ocorrido no Reino Unido em 2009 e dois durante os ensaios clínicos efectuados na Índia e na Ucrânia em 2010. Dois destes casos tiveram uma relação causal directa com o Thelin®. Os dados analisados sugerem que a toxicidade hepática grave não pode ser prevenida em todos os doentes.	deve ser rigorosamente cumprida a posologia recomendada e monitorizada a função hepática. Foi entretanto iniciada uma revisão cumulativa do perfil hepatotóxico dos ARE para confirmar se estes continuam a ser uma opção terapêutica no tratamento de hipertensão pulmonar.	n/m
bifosfonatos de administração oral alendronatos	conduziu uma revisão do risco de cancro esofágico associado à utilização de bifosfonatos de administração oral, na sequência de notificações espontâneas e da publicação de dados que apontam para um risco aumentado (e crescente com a duração do tratamento) de cancro esofágico associado à utilização de bifosfonatos de administração oral.	vão ser incluídas advertências acerca da utilização destes medicamentos em doentes com esófago de Barrett (um factor de risco significativo para cancro esofágico) nos RCM/FI dos alendronatos	n/m	

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 15 Número 2 - 2º Trimestre 2011	Etinilestradiol + Drospirenona Aliane®, Palandra®, Yasmin® e Yasminelle®	Novos estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de tromboembolismo venoso para os contraceptivos orais contendo etinilestradiol + drospirenona é superior relativamente ao dos contraceptivos orais contendo levonorgestrel (pílulas de 2ª geração) e poderá ser semelhante ao risco para os contraceptivos orais contendo desogestrel/gestodeno (pílulas de 3ª geração).	O PhVWP recomendou que a actualização dos RCM de todos os COC contendo drospirenona, de forma a reflectir estas conclusões. O FI já contém informação clara acerca dos sintomas de TEV. Não há razão para as mulheres pararem de utilizar COC contendo drospirenona, tais como Yasmin®, ou outros COC, com base nesta revisão	Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP)
Volume 15 Número 3 3º Trimestre 2011	Vareniclina Champix®	O artigo, publicado no Canadian Medical Association Journal, analisou o número de eventos cardiovasculares verificados num total de 8.216 pessoas a tomarem Champix® ou placebo, num total de 14 ensaios clínicos aleatorizados que duraram cerca de um ano	O CHMP solicitou ao Titular de AIM a inclusão nos RCM e FI de mais informação acerca dos efeitos cardiovasculares da vareniclina, prevenendo-se que esta actualização da informação de segurança esteja concluída muito em breve. Os doentes que se encontrem em tratamento com Champix® não devem deixar de o tomar sem indicação do seu médico, com o qual devem procurar esclarecer todas as dúvidas numa próxima consulta.	EMA
	dexrazoxano	Foi iniciada uma revisão da segurança do dexrazoxano após suspeita de um risco acrescido de ocorrência de leucemia mielóide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD).	A EMA recomendou a restrição da utilização de dexrazoxano a doentes adultos com cancro da mama, metastizado ou em fase avançada, que tenham recebido uma dose cumulativa a partir de 300 mg/m ² de doxorubicina ou de 540 mg/m ² de epirrubicina (antraciclina antineoplásica). O CHMP recomendou também a contra-indicação destes medicamentos em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade	EMA

Dronedarona (Multaq®)
Não se encontra comercializado em Portugal.

A EMA terminou uma revisão da relação benefício/risco do medicamento Multaq® iniciada após a ocorrência de casos de lesão hepática grave em doentes tratados com este medicamento. Durante a revisão, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) foi informado da interrupção de um ensaio clínico (estudo PALLAS) devido ao registo de efeitos adversos cardiovasculares graves.

Multaq® continua a ser uma opção terapêutica, desde que sejam tomadas medidas de minimização do risco:

☒ O tratamento deve ser limitado a doentes com fibrilhação auricular paroxística ou persistente, quando o ritmo sinusal tenha sido restabelecido e não quando o doente se encontra em fibrilhação auricular.

O tratamento apenas deve ser iniciado por um especialista, após terem sido consideradas as alternativas terapêuticas. Esta utilização deve ser monitorizada.

Não deve ser utilizado em doentes com fibrilhação auricular permanente, insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda.

☒ Deverá ser considerada a possibilidade de descontinuar o tratamento se houver recorrência da fibrilhação auricular.

-Não deve ser utilizado em doentes que tenham tido lesões hepáticas ou pulmonares resultantes do tratamento com amiodarona ou outro medicamento antiarrítmico.

As funções hepática, pulmonar e cardíaca devem ser monitorizadas regularmente. Deve ser dada especial atenção à função hepática durante as primeiras semanas de tratamento.

EMA
CHMP

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Número 4 4º Trimestre 2011	Orlistato	revisão da segurança dos medicamentos contendo orlistato (em Portugal; Xenical® e Alli®), com o objectivo de avaliar o impacto dos casos raros de lesão hepática notificados na relação benefício/risco e nas condições de utilização destes medicamentos que são utilizados no tratamento da obesidade, em associação com dieta.	Com orlistato 120 mg, globalmente, entre 1997 e Janeiro de 2011 foram notificados 21 casos de suspeita de toxicidade hepática grave para os quais o nexo de causalidade não pode ser excluído nem confirmado.	n/m
	domperidona	A segurança cardiovascular de medicamentos contendo domperidona tem sido monitorizada ao longo dos anos, tanto a nível nacional como europeu. Em 2010, foram publicados na literatura dois novos estudos epidemiológicos ^{1,2} , sobre o risco de arritmia ventricular ou morte súbita cardíaca e a sua possível associação com a domperidona.	risco de arritmias ventriculares graves ou de morte súbita cardíaca pode estar aumentado em doentes com mais de 60 anos de idade ou a fazer doses diárias superiores a 30 mg. Os riscos de prolongamento do intervalo QTc e de arritmias ventriculares são bem conhecidos e já estavam incluídos no RCM de todos os medicamentos contendo domperidona. Esta informação será agora actualizada de forma a incluir os novos dados acima	n/m
	antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)	publicação dos resultados de uma meta-análise que apontava para um ligeiro aumento do risco de ocorrência de novos casos de cancro (particularmente do pulmão) associado aos ARA II, a EMA reavaliou esta possível associação. O CHMP reavaliou adicionalmente dados de estudos de grande base populacional e outras meta-análises sem os problemas metodológicos referidos	Desta reavaliação concluiu-se que não se confirma uma associação entre ARA II e novos casos de cancro, continuando os benefícios da utilização daqueles a ser superiores aos riscos e mantendo-se as recomendações em vigor até aqui.	n/m
	Buflomedil Loftyl 300® e Loftyl Forte®.	Foi iniciada pelo CHMP da EMA, em Fevereiro de 2011, uma revisão do benefício-risco do buflomedil, após a decisão da Autoridade Reguladora Francesa de suspender a AIM destes medicamentos.	O CHMP recomendou a suspensão da AIM destes medicamentos em toda a UE. Assim, em Portugal foi suspensa a comercialização dos medicamentos Loftyl 300® e Loftyl Forte®.	n/m

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Revlimid® (lenalidomida)	Os dados de segurança do Revlimid® foram revistos na sequência de três estudos que demonstraram uma taxa quatro vezes mais elevada de novos cancros em doentes com diagnóstico de mieloma múltiplo recente e que estavam a receber tratamentos concomitantes (Revlimid® e outros medicamentos).	<p>A EMA e o INFARMED, I.P. recomendam que os médicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -tenham em consideração o risco de ocorrência de novos cancros antes de iniciarem o tratamento com Revlimid®; -avaliem os doentes, antes e durante o tratamento, através dos procedimentos normalmente utilizados na detecção de neoplasias de novo; -tenham em atenção que as conclusões sobre manutenção de uma relação benefício-risco positiva não se aplicam à utilização do medicamento fora das indicações; -Novos casos de cancro devem ser notificados de imediato. 	EMA INFARMED, I.P.	
citalopram	identificação que estes medicamentos provocam alterações no electrocardiograma (ECG), nomeadamente prolongamento do intervalo QT dependente da dose	<p>EMA recomendou a actualização do RCM dos medicamentos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Os estudos não demonstraram benefício acrescido no tratamento com doses diárias superiores a 40 mg, o que desencadeará uma revisão da posologia actualmente aprovada, bem como a inclusão de novas contra-indicações e precauções de utilização destes medicamentos em doentes com factores de risco. 	n/m	
soluções para diálise peritoneal (Dianeal®, Extraneal® e Nutrineal®) e da solução de cloreto de sódio para hemodiálise (Monosol®)	em Dezembro de 2010, terem sido detectadas endotoxinas nas soluções de diálise produzidas nesta fábrica, as quais levaram à ocorrência de reacções adversas em alguns doentes a fazer diálise peritoneal. Àquela data, a Baxter identificou como causa do problema a presença de bactérias produtoras de endotoxinas em dois tanques, os quais foram retirados da linha de produção. Apesar destas medidas, voltou a ser detectada a presença de endotoxinas em novos lotes e a unidade fabril foi encerrada, tendo as soluções aí produzidas sido alvo de recolha.	CHMP recomendou a utilização de produtos importados a partir de quatro unidades fora da União Europeia e adoptou uma estratégia para assegurar o fornecimento destes medicamentos na UE, caso este tipo de problema volte a ocorrer, existindo para tal vários locais de fabrico autorizados	n/m	

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade	
volume 16 número 1 1º trimestre 2012	paracetamol	<p>notificados na UE casos de sobredosagem acidental em lactentes e crianças com solução injetável de paracetamol</p> <p>-confusão entre as unidades de prescrição (em mg) e as de administração (em mL).</p>	<p>atualização do RCM dos medicamentos contendo paracetamol para administração intravenosa e a distribuição de uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde com recomendações. Está também prevista a distribuição de pôsteres que resumam as recomendações de prescrição em crianças e lactentes e os cuidados a ter com a verificação da dose prescrita e administrada. Para evitar estes erros de medicação, a que se pode associar hepatotoxicidade grave, recomenda-se especificar claramente na prescrição o volume de administração em mililitros (mL) e basear sempre os cálculos da dose nas recomendações incluídas no RCM destes medicamentos.</p>	n/m	
	<p>antipsicóticos aripirazol, ciamemazina, cloropromazina, droperidol, flupentixol, levomepromazina, melperona, paliperidona, quetiapina, risperidona, tiaprida, ziprasidona, zotepina e zuclopentixol)</p>	<p>(amissulprida, asenapina, clozapina, flufenazina, haloperidol, olanzapina, pimozida, sulpirida,</p>	<p>medicamentos aumentam o risco de ocorrência de reações adversas nos recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez, nomeadamente de manifestações extrapiramidais e/ou de abstinência.</p>	RCM vai ser atualizado	n/m
	Escitalopram	<p>após ter identificado que estes medicamentos provocam alterações no eletrocardiograma (ECG), nomeadamente prolongamento do intervalo QT dependente da dose. Esta revisão de segurança foi despoletada após ter sido recentemente demonstrada a existência do mesmo risco para o citalopram, o enantiómero do escitalopram</p>	a atualização do RCM dos medicamentos	n/m	

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
Volume 16 Nº 2 2.º Trimestre 2012	agonistas da hormona libertadora de gonadotropina (buserrelina, goserrelina, histrelina, leuprorelina, nafarelina, triptorrelina)	notificações de depressão grave, incluindo suicídio, provenientes de um ensaio japonês, e após alguns estudos epidemiológicos no Reino Unido, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) conduziu uma revisão dos agonistas da hormona libertadora de gonadotropina e risco de depressão.	risco de depressão e alterações de humor devia estar descrito e que deverão ser incluídas advertências, de forma consistente e para todas as indicações, na informação relativa a todos estes agonistas.	n/m
	Tibolona	estudo de caso-controlo na General Practice Research Database (GPRD) para investigar o efeito da utilização de tibolona e outras terapêuticas hormonais na incidência de Tromboembolismo Venoso (TEV).1 Foram também avaliados dados de estudos clínicos e casos pós-comercialização	Alteração do RCM e FI	PhVWP

Boletim	Medicamento/substância ativa	Alertas de Segurança	Outcomes	Agência/entidade
---------	------------------------------	----------------------	----------	------------------

<p>Inibidores da Bomba de Protões (IBP) *Medicamentos contendo dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rebeprazol, (sozinhos ou em associação com outras substâncias ativas)</p>	<p>Em julho de 2010, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) iniciou a avaliação de um potencial risco de fraturas ósseas associado à utilização de IBP. De acordo com a literatura, vários mecanismos fisiopatológicos associados aos IBP podem eventualmente aumentar o risco de fraturas ósseas pelos seus efeitos no balanço do cálcio, magnésio e vitamina D, bem como pelos seus efeitos nos níveis da hormona paratiroide ou na inibição da enzima H⁺-ATPase vacuolar, com repercussão no turnover ósseo -Oito estudos epidemiológicos, realizados em diferentes populações, foram apresentados e discutidos pelo PhVWP</p> <p>Relativamente ao risco de hipomagnesiemia grave, desde 2006, quando os primeiros dois casos de hipomagnesiemia associada a omeprazol foram notificados, que as notificações espontâneas pós-comercialização e os casos descritos na literatura têm aumentado, suportando a associação entre o tratamento com IBP e a hipomagnesiemia. Em 2011 foi apresentada uma revisão dos casos publicados relacionados com diferentes tipos de IBP, a qual incluiu 28 casos entre 2006 e julho 2010. Em março de 2011, na sequência de 38 reações adversas suspeitas e 23 casos publicados, a FDA publicou uma comunicação de segurança dirigida a profissionais de saúde e a doentes sobre o risco de níveis baixos de magnésio no sangue com utilizações prolongadas de IBP (superiores a 1 ano). Em maio de 2011, uma pesquisa na base de dados Eudravigilance revelou 163 notificações de casos de hipomagnesiemia envolvendo IBP.</p>	<p>PhVWP recomendou a comunicação aos médicos prescritores e aos doentes, dos riscos moderadamente aumentados de fraturas ósseas e de hipomagnesiemia, através da atualização do RCM e FI de todos os medicamentos de prescrição médica obrigatória contendo IBP.</p>	<p>EMA</p>
--	---	---	------------