

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Caracterização das Reações Adversas
Psiquiátricas e Neurológicas reportadas à
Unidade de Farmacovigilância do Sul durante o
período de 2012 a 2016 (5 anos)

Joana Vieira Ramos

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Caracterização das Reações Adversas Psiquiátricas e Neurológicas reportadas à Unidade de Farmacovigilância do Sul durante o período de 2012 a 2016 (5 anos)

Joana Vieira Ramos

Trabalho de Campo de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientador: Professora Doutora Ana Paula Martins

Co-orientador: Mestre Paula Barão Ferreira

2017

Resumo

Introdução

A morbidade e mortalidade associadas a reações adversas a medicamentos (RAM) são comuns, apresentam significativo impacto na vida dos doentes e sustentabilidade dos sistemas de saúde, e são em algumas circunstâncias passíveis de prevenção. As RAM psiquiátricas e neurológicas são frequentes e têm vindo a ser associadas a medicamentos comumente utilizados.

Objetivos

Caracterizar as reações adversas psiquiátricas e neurológicas ocorridas na região sul de Portugal, durante o período de 2012 a 2016 (5 anos).

Métodos

Estudo observacional descrito, de orientação transversal, para a análise das notificações de suspeitas de RAM psiquiátricas e neurológicas enviadas à Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS), por profissionais de saúde e utentes, no período de 2012 a 2016.

Resultados

Durante o período em estudo foram recebidas pela UFS 1713 notificações de RAM, sendo que 87 (5,08%) corresponderam a suspeitas de RAM psiquiátricas e 340 (19,84%) corresponderam a suspeitas de RAM neurológicas.

O farmacêutico foi o profissional responsável por notificar a maioria das reações (75,9% para as RAM psiquiátricas, 77,1% para as RAM neurológicas e 76,1% para a totalidade das reações).

Relativamente à instituição do notificador, no caso das notificações de reações adversas psiquiátricas e neurológicas, a maioria teve origem na farmácia comunitária (53% e 43% respetivamente), o que não se verifica com a totalidade das reações adversas reportadas, em que hospital é a principal instituição a notificar (52%)

O género feminino foi o mais afetado pelas reações adversas, quer psiquiátricas e neurológicas (70% dos casos), quer totais (65%).

Os medicamentos suspeitos mais associados às RAM psiquiátricas e neurológicas foram os que atuam no sistema nervoso (ATC N) (44,44% e 24,73% respetivamente) e os anti-infecciosos gerais para uso sistémico (ATC J) (13,13% e 19,89% respetivamente).

As substâncias químicas mais associadas a RAM psiquiátricas foram o zolpidem (4,05%), a venlafaxina e a pregabalina (3,03%). As substâncias químicas mais notificadas para as RAM neurológicas foram a vacina contra a pandemia da gripe (4,30%), o anastrozol (2,69%) e o óxido férrico sacarosado (2,42%).

As RAM notificadas foram classificadas como graves em 12,24% para as RAM psiquiátricas, 12,35% para as RAM neurológicas e 28,66% para o total dos casos.

Quanto à descrição da RAM no RCM, a maioria destas não se encontravam descritas (63,22% das RAM psiquiátricas; 55% das RAM neurológicas e 63,51% da totalidade das notificações).

Conclusões

As doenças do sistema nervoso (SOC 17) correspondem ao 4º lugar da totalidade de notificações recebidas e as perturbações do foro psiquiátrico (SOC 20) correspondem ao 9º lugar.

Face ao consumo existente de medicamentos com ação no sistema nervoso, principal causa desta tipologia de RAM seria expectável um maior número de casos notificados. Existe necessidade de um maior esforço de sensibilização e formação nesta área junto dos profissionais de saúde e doentes, o que permitirá um mais profundo conhecimento das reações adversas de natureza neurológica e psiquiátrica e planeamento de estratégias de redução destes riscos.

Palavras-chave: farmacovigilância, reação adversa medicamentosa, reações adversas psiquiátricas, reações adversas neurológicas

Abstract

Introduction

Morbidity and mortality associated with adverse drug reactions (ADRs) are common, have a significant impact on the lives of patients and on the sustainability of health systems, and sometimes are preventable. Psychiatric and neurological ADRs are frequent and have been associated with commonly used medications.

Objectives

To characterize the psychiatric and neurological adverse reactions that occurred in the southern region of Portugal during the period from 2012 to 2016 (5 years).

Methods

A cross-sectional observational study was carried out to analyze the reports of suspected psychiatric and neurological ADRs sent to the Southern Pharmacovigilance Unit (UFS) by health professionals and users from 2012 to 2016.

Results

During the study period, 1713 reports of ADR were received by UFS, of which 87 (5.08%) corresponded to suspected psychiatric ADRs and 340 (19.84%) corresponded to suspected ADRs.

The pharmacist was the professional responsible for reporting most of the reactions (75.9% for psychiatric ADRs, 77.1% for neurological ADRs and 76.1% for all reactions).

Concerning the institution of the notifier, in the case of reports of psychiatric and neurological adverse reactions the majority was originated in the community pharmacy (53% and 43%, respectively), which does not occur with the totality of the adverse reactions reported, in which hospital is the main institution to notify (52%).

The female gender was the most affected by the adverse reactions, both psychiatric and neurological (70% of the cases), or total (65%).

The suspected drugs most associated with psychiatric and neurological ADRs were those acting on the nervous system (ATC N) (44 and 92 cases, respectively) and general anti-infectives for systemic use (ATC J) (13 and 74 cases, respectively).

The chemical substances most associated with psychiatric ADRs were zolpidem (4.05%), venlafaxine and pregabalin (3.03%). The most commonly reported chemical substances for neurological ADR were the influenza pandemic vaccine (4.30%), anastrozole (2.69%) and ferric oxide saccharate (2.42%).

The reported ADRs were classified as severe in 12.24% for psychiatric ADRs, 12.35% for neurological ADRs and 28.66% for the total of the cases.

As to the description of ADR in the RCM, the majority of these were not described (63.22% of the psychiatric ADRs, 55% of the neurological ADRs and 63.51% of the total reports).

Conclusions

The diseases of the nervous system (SOC 17) are in the 4th place in the total number of notifications received and the psychiatric disorders (SOC 20) are in the 9th place.

Considering the existing consumption of drugs with action in the nervous system, the main cause of this typology of ADR, a larger number of reported cases would be expected. There is a need for greater awareness and training in this area among health professionals and patients, which will allow a deeper understanding of neurological and psychiatric adverse reactions and the planning of strategies to reduce these risks.

Keywords: pharmacovigilance, adverse drug reaction, psychiatric adverse reactions, neurological adverse reactions

Agradecimentos

Às minhas orientadoras Professora Doutora Ana Paula Martins e Mestre Paula Barão Ferreira, pela disponibilidade, partilha de conhecimentos e auxílio na realização deste trabalho de campo.

Aos meus pais e irmã por estarem sempre presentes.

Ao José pelo apoio incondicional.

À minha família e amigos.

Índice

Resumo	2
<i>Abstract</i>	4
Agradecimentos	6
Índice	7
Índice de Figuras	9
Índice de Tabelas	10
Lista de Abreviaturas	12
1. Introdução.....	13
1.1 Segurança do Medicamento.....	13
1.2 Farmacovigilância	13
1.3 Notificação Espontânea.....	16
1.4 Sistema Nacional de Farmacovigilância	17
1.5 Unidade de Farmacovigilância do Sul	18
1.6 Reação Adversa Medicamentosa	19
1.6.1 Reações Adversas Psiquiátricas	21
1.6.2 Reações Adversas Neurológicas	28
1.7 Pertinência do Estudo	35
2.1 Objetivo Geral.....	36
2.2 Objetivos Específicos.....	36
3.1 Desenho do Estudo	37
3.2 Recolha da Informação e Tratamento dos Dados	37
3.3 Análise Estatística.....	37
4. Resultados.....	38
4.1 Caracterização da Notificação Espontânea	38
4.1.1 Ano de Receção da Notificação Espontânea	38
4.1.2 Via de Receção da Notificação Espontânea	39
4.2 Caracterização do Notificador	40
4.2.1 Categoria Profissional do Notificador	40
4.2.2 Distrito do Notificador.....	44
4.2.3 Tipo de Instituição do Notificador	45
4.3 Caracterização do Doente	49
4.3.1 Género do Doente	49
4.3.2 Idade do Doente	49
4.3.3 Grupo Etário do Doente	50
4.4 Caracterização dos Medicamentos Suspeitos.....	52
4.4.1 Número de Medicamentos Suspeitos Notificados	52

4.4.2 Genérico/ Não Genérico	52
4.4.3 Grupos Anatômicos dos Medicamentos Mais Frequentemente Notificados (ATC 1º nível)	53
4.4.4 Grupos Farmacológicos Mais Frequentemente Associados (ATC 3º nível) ..	55
4.4.5 Substâncias Químicas Mais Frequentemente Associadas (ATC 5º nível) ...	56
4.5 Caracterização das Reações Adversas Medicamentosas	57
4.5.1 Número de RAM recebidas (LLT)	57
4.5.2 Descrição/ Não Descrição da RAM no RCM	58
4.5.3 Gravidade da RAM (Grave/ Não Grave)	59
4.5.4 Critério de Gravidade da RAM	60
4.5.5 Evolução da RAM	63
4.5.6 Imputação de Causalidade	64
4.5.7 Distribuição da totalidade das notificações por SOC	66
4.5.8 Classificação das RAM notificadas por LLT mais frequentes	68
5. Discussão dos Resultados	69
5.1 Caracterização da Notificação Espontânea	69
5.2 Caracterização do Notificador	69
5.3 Caracterização do Doente	70
5.4 Caracterização dos Medicamentos Suspeitos	71
5.5 Caracterização das Reações Adversas Medicamentosas	74
5.6 Limitações do Estudo	75
6. Conclusão	76
7. Referências Bibliográficas	77

Índice de Figuras

Figura 1 Distribuição anual das notificações de RAM psiquiátricas, neurológicas e totais recebidas no período em estudo.....	38
Figura 2 Distribuição das RAM em estudo por via de receção	39
Figura 3 Distribuição das notificações de RAM em estudo por categoria profissional	40
Figura 4 Distribuição das notificações em estudo por distrito	44
Figura 5 Distribuição das notificações em estudo por tipo de instituição	45
Figura 6 Distribuição dos casos em estudo por grupo etário	50
Figura 7 Distribuição das notificações de RAM psiquiátricas pelos grupos ATC (1º nível)	53
Figura 8 Distribuição das notificações de RAM neurológicas pelos grupos ATC (1º nível)	54
Figura 9 Distribuição das RAM em estudo por descrição/ não descrição no RCM	58
Figura 10 Distribuição das RAM em estudo por gravidade da RAM (grave/ não grave)	59
Figura 11 Distribuição dos casos das RAM estudadas por critério de gravidade.....	60
Figura 12 Distribuição das notificações de RAM em estudo por evolução da RAM....	63
Figura 13 Distribuição das notificações das RAM em estudo por imputação de causalidade da RAM.....	64

Índice de Tabelas

Tabela 1 Distribuição anual dos relatos de RAM psiquiátricas, neurológicas e totais (frequências absolutas e relativas) recebidos pela UFS de 2012 a 2016	38
Tabela 2 Distribuição das notificações espontâneas de RAM psiquiátricas por categoria profissional do notificador e via de recepção	41
Tabela 3 <i>Distribuição das notificações espontâneas de RAM neurológicas por via de recepção e categoria profissional</i>	42
Tabela 4 Distribuição das notificações espontâneas totais por via de recepção e categoria profissional	43
Tabela 5 Distribuição das notificações espontâneas psiquiátricas por distrito e tipo de instituição do notificador	46
Tabela 6 Distribuição das notificações espontâneas neurológicas por distrito e tipo de instituição do notificador	46
Tabela 7 Distribuição das notificações espontâneas por distrito do notificador e tipo de instituição recebidas	47
Tabela 8 Distribuição dos relatos de RAM psiquiátricas por tipo de instituição e categoria profissional	47
Tabela 9 Distribuição das RAM neurológicas recebidas por tipo de instituição e categoria profissional	48
Tabela 10 Distribuição das RAM totais notificadas por tipo de instituição e categoria profissional	48
Tabela 11 Distribuição das RAM psiquiátricas por gênero e grupo etário do doente ..	51
Tabela 12 Distribuição das RAM neurológicas por gênero e grupo etário.....	51
Tabela 13 Distribuição das notificações totais por gênero e grupo etário	51
Tabela 14 Distribuição das RAM psiquiátricas por ATC 3º nível	55
Tabela 15 Distribuição das RAM neurológicas por ATC 3º nível.....	55
Tabela 16 Distribuição das RAM psiquiátricas por substâncias químicas mais frequentes	56
Tabela 17 Distribuição das notificações de RAM neurológicas por substâncias químicas mais frequentes	56
Tabela 18 Distribuição das RAM psiquiátricas por critério de gravidade e categoria profissional	61
Tabela 19 Distribuição das RAM neurológicas por critério de gravidade e categoria profissional	61
Tabela 20 Distribuição das RAM totais por critério de gravidade e categoria profissional	62
Tabela 21 Distribuição das RAM psiquiátricas notificadas por imputação de causalidade e se a RAM encontram-se descrita no RCM ou não	65
Tabela 22 Distribuição das RAM neurológicas notificadas por imputação de causalidade e se a RAM se encontrava descrita no RCM ou não.....	65

Tabela 23 Distribuição da totalidade das notificações recebidas por imputação de causalidade e por descrição/ não descrição no RCM	66
Tabela 24 Distribuição das notificações recebidas pela UFS de 2012 a 2016 por SOC	67
Tabela 25 Distribuição das reações adversas psiquiátricas (LLT) mais frequentes	68
Tabela 26 Distribuição das reações adversas neurológicas (LLT) mais frequentes	68

Lista de Abreviaturas

ADT: Antidepressivos Tricíclicos

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*

CMU: Centro de Monitorização de Uppsala

DCI: Denominação Comum Internacional

DGRM: Direção da Gestão do Risco do Medicamento

EMA: Agência Europeia do Medicamento

FDA: *Food and Drug Administration*

INFARMED, I.P. : Autoriedade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

LLT: *Lowest Level Term*

MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

NA: Não aplicável

OMS: Organização Mundial de Saúde

RAM: Reação Adversa Medicamentosa

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SNC: Sistema Nervoso Central

SNF: Sistema Nacional de Farmacovigilância

SNS: Sistema Nacional de Saúde

SOC: *System Organ Class*

SVIG: Base de Dados do Sistema de Farmacovigilância

UFLVT: Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo

UFN: Unidade de Farmacovigilância do Norte

UFS: Unidade de Farmacovigilância do Sul

1. Introdução

1.1 Segurança do Medicamento

Se por um lado, qualquer substância que seja capaz de produzir efeito terapêutico pode também produzir efeitos adversos; por outro lado, o risco associado a cada medicamento pode variar, desde nulo a elevado. Assim sendo, são necessários sistemas que garantam a segurança do medicamento, antes e após a entrada deste no mercado. (1)

A importância da segurança de um novo medicamento faz-se notar logo nos ensaios pré-clínicos, nomeadamente durante os testes *in vitro* e *in vivo*, cujos principais objetivos são determinar a eficácia e a segurança do novo fármaco. Se os estudos pré-clínicos mostrarem que o fármaco é seguro e eficaz, são iniciados os ensaios clínicos. Aproximadamente cerca de um em cada mil compostos é selecionado para a progressão para as fases clínicas. Estas fases incluem a fase I, em voluntários saudáveis com o propósito de avaliar a farmacocinética, segurança e tolerância, segue-se a fase II, já em indivíduos doentes para estabelecer uma relação de eficácia e a curva dose-resposta e, posteriormente, ocorre a fase III, com um maior número de indivíduos, para confirmar a segurança e eficácia da terapêutica. Estima-se que apenas um em cada dez fármacos que inicia a fase clínica chega ao mercado. (2,3)

Após o medicamento demonstrar segurança e eficácia na população pretendida, sendo que, os seus benefícios devem superar sempre os seus riscos, este é aprovado pelas agências reguladoras. Contudo, existe a percepção de que os ensaios pré-comercialização não permitem, por razões metodológicas, um conhecimento suficiente da segurança do medicamento, designadamente porque a população selecionada para os ensaios clínicos é diferente da população exposta ao medicamento aquando da sua comercialização, pois este realiza-se em condições pré-definidas e rigorosas, com a exclusão de vários grupos, nomeadamente, doentes polimedicados, idosos, grávidas, lactentes e crianças. O “verdadeiro” ensaio clínico ocorre após a obtenção da autorização da introdução no mercado (AIM), uma vez que é nesta fase que o medicamento é utilizado num contexto real e numa população alargada e heterogénea, sendo que a maioria das reações adversas se manifestam nesta etapa. Por estes motivos foram criadas estruturas que permitem a avaliação da segurança de um novo medicamento, após a sua entrada no mercado, através da monitorização das reações adversas. (3–6)

A atividade de monitorizar de forma contínua a segurança dos medicamentos oferece a possibilidade de, mediante os dados que são coligidos após a comercialização, ter o conhecimento necessário que lhes permita, se necessário, modificar as condições previamente estabelecidas para o uso do medicamento, protegendo assim a saúde pública. (4)

1.2 Farmacovigilância

A farmacovigilância é definida pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como a “ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos” e desempenha um papel fundamental para garantir que os doentes recebem medicamentos seguros. O conhecimento das reações adversas de um

medicamento pode ser obtido através de múltiplos métodos, dos quais são exemplo a notificação espontânea, a monitorização intensiva e os estudos de séries de casos. (6)

A notificação espontânea é considerada o método preferencial para se iniciar um sistema de farmacovigilância, uma vez que permite abranger toda a população usuária de medicamentos e todos os medicamentos comercializados. Apresenta contudo algumas desvantagens como a subnotificação e limitações na análise dos dados, principalmente na comparação dos dados entre os diversos medicamentos comercializados. (7)

A monitorização intensiva consiste num estudo de coorte observacional não intervencional, que se diferencia da notificação por monitorizar apenas medicamentos selecionados durante um período de tempo definido. Devido ao seu caráter não intervencional, este método oferece dados clínicos reais e não é afetado pelo tipo de critério de exclusão característico dos ensaios clínicos. A monitorização intensiva pode ser realizada através de revisão de prontuário ou entrevista com o doente e/ou profissionais de saúde. As limitações deste método são a subnotificação, devida à limitada participação dos doentes e profissionais de saúde nestes estudos e ao facto, das reações adversas relatadas serem em número inferior às RAM reais. Esta metodologia também apresenta dificuldades na deteção de RAM de ocorrência rara. (6)

As séries de casos são bastante úteis para gerar hipóteses e podem também evidenciar uma associação entre um medicamento e uma suspeita de reação adversa, contudo, tal como outros métodos, apresentam as suas limitações, como por exemplo, alto potencial de viés e ausência de grupo de comparação. (7)

A atividade de vigilância dos fármacos após a sua comercialização e a consequente monitorização das reações adversas medicamentosas (RAM) surge a partir do final da década de 50, início da década de 60, e teve a sua origem na incapacidade do sistema existente na altura, em detetar precocemente o “desastre da talidomida”, tendo sido necessários quatro anos (1957-1961), para que os efeitos teratogénicos deste medicamento fossem reconhecidos, associados a um elevado número de casos de focomelia, que, até à data, era uma síndrome rara. (8)

Antes da ocorrência do maior desastre de saúde pública relacionado com um medicamento, foram vários os episódios que colocaram em causa a segurança do medicamento e que levaram a uma reflexão coordenada e racional sobre a necessidade de farmacovigilância. No século XIX o clorofórmio, utilizado como anestésico obstétrico, foi associado a mortes súbitas. Em consequência da preocupação crescente com a segurança das anestésias, foi constituída uma comissão para incrementar a notificação de mortes associadas a procedimentos anestésicos. Já no século XX, ocorreu o caso da sulfonamida, antibacteriano com propriedades anti-estreptocócicas, que surgiu inicialmente em comprimidos e cápsulas, mas que mais tarde foi comercializado sob a forma líquida sem terem sido realizados ensaios toxicológicos. Rapidamente foi estabelecida uma relação entre esta nova forma farmacêutica da sulfonamida e várias mortes por insuficiência renal. A FDA (*Food and Drug Administration*) organizou uma campanha de recolha de lote em grande escala, minimizando assim as consequências desta tragédia. (9,10)

Os eventos anteriormente referidos realçam a extrema importância da existência de sistemas de monitorização da segurança e eficácia para todos os medicamentos comercializados. Os principais objetivos dos programas de farmacovigilância são melhorar a segurança dos doentes e a saúde pública, em relação ao uso de

medicamentos; contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, eficácia e risco dos medicamentos, incentivando a sua utilização segura, racional e eficaz e promover a compreensão e a educação da farmacovigilância, e a sua comunicação efetiva com os profissionais de saúde e com o público. (11)

Um exemplo da atividade da farmacovigilância na prática foi o caso da cerivastatina, que foi aprovada pela primeira vez como antilipidêmico em 1997. Em 2000, foram associados a este medicamento 549 casos de rabdomiólise. Consequentemente, as informações de prescrição foram alteradas para incluir uma contraindicação para o uso combinado de cerivastatina e gemfibrozil, outro medicamento regulador de lipídios, e mais tarde foi emitido um alerta para a possibilidade de ocorrência de rabdomiólise em todas as estatinas. Em 2001 foi adotada uma ação reguladora à escala europeia para contraindicar o uso combinado de cerivastatina e gemfibrozil. Em 2001, o fabricante retirou voluntariamente a cerivastatina do mercado devido ao risco acrescido de rabdomiólise, em especial quando utilizado em combinação com gemfibrozil. (11)

Em 1968 foi desenvolvido um projeto piloto de investigação e monitorização internacional, coordenado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que visou a criação de um Sistema Internacional de Farmacovigilância, no qual participavam dez países, os quais tinham, até à data, sistemas nacionais de farmacovigilância organizados. Este sistema tinha como objetivo desenvolver uma colaboração a nível internacional que tornasse mais fácil a deteção de reações adversas graves a medicamentos e que não tivessem sido identificadas nos ensaios clínicos. O centro internacional de monitorização de medicamentos foi transferido em 1978 da sede da OMS, na Suíça, para Uppsala, na Suécia. Atualmente 54 países são membros ativos do programa da OMS. (4,12)

Cada país apresenta um centro nacional, designado pela autoridade de saúde competente, que é responsável pela receção, processamento e avaliação das notificações de reações adversas. A informação obtida através destas notificações é enviada ao Centro de Monitorização de Uppsala (CMU) de forma a ser incluída numa base de dados internacionais. Os centros enviam à OMS anualmente entre 150 000 a 200 000 notificações de suspeitas de RAM. (4,12)

A base de dados do programa da OMS é uma fonte de referência utilizada em diversas situações. Quando um centro nacional recebe a primeira notificação de uma RAM, que até então era desconhecida, a base de dados da OMS é consultada com o propósito de verificar se outra situação foi reportada no resto do mundo. O CMU representa assim um papel importante como centro de comunicação de informação relacionada com a segurança dos medicamentos ao serviço das agências de avaliação de medicamentos, da indústria farmacêutica, investigadores e outros grupos que procurem este tipo de informação. (13)

Após a análise dos dados recebidos pelos sistemas de farmacovigilância nacionais e internacionais, e a respetiva consulta de comissões de peritos, as agências reguladoras determinam a necessidade de uma ação, tendo em conta a situação observada. Estas ações incluem alterações à rotulagem, folheto informativo e resumo das características do medicamento (RCM), envio de uma carta informativa aos profissionais de saúde, restrições de utilização do medicamento e, caso se justifique, a retirada do medicamento do mercado. (4)

1.3 Notificação Espontânea

Segundo a OMS, a notificação espontânea consiste num relato de uma informação sobre uma possível relação causal entre um efeito adverso e um medicamento, sendo que esta relação pode ser desconhecida ou documentada. A notificação espontânea assume um valor inestimável enquanto sistema de alerta visto que permite um melhor conhecimento dos medicamentos, e sobretudo, a promoção de uma prescrição de qualidade e proteção da saúde dos doentes. Posteriormente cabe ao Serviço de Farmacovigilância o tratamento e a avaliação da notificação. (4)

A principal limitação deste método é a potencial subnotificação, com a consequente limitação na avaliação do risco do medicamento e atraso na geração de sinais de segurança, acarretando graves repercussões para a saúde pública. Efetivamente estima-se que apenas 6% das reações adversas ocorridas sejam notificadas. (4,14)

São desvantagens da notificação espontânea, para além da subnotificação, a questão da baixa qualidade da informação habitualmente disponível, a impossibilidade de determinar taxas de incidência de reações adversas e a possibilidade de existência de fatores de confusão ou viés que podem comprometer a validade dos dados. No que diz respeito às vantagens, estes sistemas abrangem todos os medicamentos disponíveis no mercado, incidem sobre todo o ciclo de vida destes, são pouco dispendiosos e permitem a identificação de reações adversas raras. (12)

Segundo o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, Estatuto do Medicamento, os profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, devem comunicar, tão rápido quanto possível, as reações adversas e suspeitas de reações adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos e podem ainda ser notificadas outras informações que sejam consideradas relevantes para a utilização do medicamento. (15)

O estudo de revisão sistemática, Lopez-Gonzalez *et al* 2009, procurou avaliar a influência das características pessoais e profissionais dos notificadores e identificar conhecimentos e atitudes associados à notificação de RAM. Os resultados desta análise demonstraram que os principais fatores associados à subnotificação são a ignorância (95%), os notificadores pensam que somente as RAM graves precisam de ser relatadas; a desconfiança (72%), os notificadores consideram ser desnecessário notificar suspeitas de RAM; o desinteresse (77%), os profissionais de saúde referem a falta de tempo ou o facto de não encontrarem um boletim de notificação; a indiferença e insegurança (67%), os profissionais de saúde referem que uma única notificação não contribui para o aumento do conhecimento médico e que é praticamente impossível determinar se um medicamento específico é responsável por uma determinada RAM e ainda a complacência (47%), os notificadores defendem que se os medicamentos estão no mercado é porque são seguros. Embora os fatores pessoais e profissionais representem uma fraca influência, por outro lado, o conhecimento e as atitudes dos profissionais de saúde parecem estar fortemente relacionados com a subnotificação. Esta conclusão pode ser importante em termos de saúde pública, se o conhecimento e as atitudes forem vistos como fatores potencialmente modificáveis, pelo que intervenções educativas desenhadas com base nas lacunas detetadas podem melhorar favoravelmente a notificação das RAM. (16)

Os farmacêuticos são profissionais de saúde com um posicionamento estratégico no que diz respeito ao fornecimento de informações com interesse após a

comercialização de medicamentos, visto que são um elo de ligação entre o doente e a terapêutica medicamentosa. Em Portugal, os farmacêuticos comunitários não mantêm registos da medicação do doente, apesar de estar a ser desenvolvido um sistema de registo computadorizado, pelo que a informação é obtida quase exclusivamente pelo doente. Os farmacêuticos hospitalares podem contactar os doentes e aceder às suas histórias clínicas e de tratamento, além disso, têm contactos frequentes com médicos. (17)

Tendo em conta os resultados do artigo de revisão Herdeiro *et al* 2012, entre 1992 e 2011 o número de notificações de RAM recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) oriundas das diferentes classes de profissionais de saúde (farmacêuticos, médicos e enfermeiros), bem como da indústria farmacêutica, têm vindo a aumentar. Verificou-se um pico de notificações espontâneas em 2004, aproximando-se pela primeira vez de 1500 notificações anuais. Este resultado refletiu uma intervenção educativa desenvolvida pela Unidade de Farmacovigilância do Norte. Verificou-se também que a partir de 2004 os detentores de AIM assumiram um maior envolvimento na notificação de RAM. Salienta-se também que em 2011, os farmacêuticos representavam a classe de profissionais de saúde que mais notificava reações adversas, mas cuja participação nos sistemas de farmacovigilância é variável, consoante o país em questão. Assume-se, contudo, que a classe farmacêutica tem um papel fundamental na monitorização das reações adversas a medicamentos, uma vez que estabelecem uma ligação com o doente antes, durante e após o tratamento. (12)

O SNF assenta sobretudo na notificação espontânea da RAM que é um método considerado bastante eficiente em termos de geração de sinais. O valor recomendado pela OMS é de 200 a 300 notificações/milhão de habitantes a serem comunicadas anualmente a estes sistemas, de forma a serem considerados eficazes. (12)

Quando inicialmente foi criada, em 1992, a ficha de notificação espontânea, de cor amarela, destinava-se apenas à classe médica. Mais tarde foi introduzida uma ficha de cor roxa que se destinava aos farmacêuticos e uma ficha de cor branca para o preenchimento pelos enfermeiros. Em 2009, foi criada uma ficha de notificação única, utilizada atualmente, e que solicita dados relativos à reação adversa medicamentosa, ao(s) medicamento(s) suspeito(s), ao(s) medicamento(s) concomitante(s), ao doente e ao profissional de saúde. As reações adversas consideradas graves são avaliadas, no que se refere ao grau de probabilidade da relação causal entre a RAM e o medicamento considerado suspeito. A imputação de causalidade das suspeitas de RAM, em Portugal, é realizada através do método de introspeção global ou diagnóstico clínico diferencial, existindo, no entanto, outras abordagens probabilísticas, algoritmos e árvores decisórias. (12)

1.4 Sistema Nacional de Farmacovigilância

O primeiro diploma oficial acerca do tema da farmacovigilância em Portugal foi o Decreto-Lei nº 72/91, 8 de Fevereiro de 1991, que referia, no artigo 94.º que “os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, diretores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde, devem comunicar à Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) as reações adversas que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos, criando um sistema nacional de farmacovigilância”. (15)

O SNF foi criado em 1992, anunciado pelo despacho normativo nº 107/92 de 27 de Junho de 1992, e, inicialmente foi estabelecido de forma centralizada, contudo, pensou-se que a descentralização geográfica traria vantagens relativamente à proximidade do sistema aos profissionais de saúde. Até há pouco tempo, o SNF contava com 4 unidades de farmacovigilância, que cobriam todo o território continental. Atualmente, o SNF conta com oito unidades de farmacovigilância, que cobrem a totalidade do território continental e regiões autónomas de Portugal, sendo que estas estão sobre a coordenação da Direção da Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM), unidade da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.). Estes centros são responsáveis por estudos na área da segurança do medicamento e garantem a recolha correta, o processamento e a avaliação das notificações espontâneas de reações adversas de medicamentos, bem como, a promoção da notificação espontânea junto dos profissionais de saúde e utentes. As oito unidades de farmacovigilância são as seguintes e abrangem os respetivos distritos:

- *Unidade de Farmacovigilância de Guimarães:* Viana do Castelo, Braga, Bragança e Vila Real;
- *Unidade de Farmacovigilância do Porto:* Porto;
- *Unidade de Farmacovigilância de Coimbra:* Aveiro, Coimbra e Leiria;
- *Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior:* Guarda, Castelo Branco e Viseu;
- *Unidade de Farmacovigilância de Lisboa:* Lisboa;
- *Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém:* Setúbal e Santarém;
- *Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Alentejo:* Faro, Beja, Évora e Portalegre;
- *Unidade do Infarmed:* regiões autónomas dos Açores e Madeira e alguns concelhos de Lisboa e Leiria. (12,18)

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

O Serviço de Farmacovigilância do INFARMED, como serviço coordenador do SNF, tem por funções, entre outras, receber, avaliar e emitir informação sobre reações adversas que possam pôr em causa a saúde pública e coordenam estas informações com os centros nacionais de farmacovigilância de outros países e, em particular, com os da União Europeia, e com a OMS. (4)

1.5 Unidade de Farmacovigilância do Sul

A Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS) foi criada em 2004 através de uma colaboração entre o INFARMED, I.P. e a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), tendo transitado para Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém em janeiro de 2017, a par da reorganização do Sistema Nacional de Farmacovigilância. É dotada de autonomia técnica e administrativa. Exerce a sua atividade no âmbito da Farmacovigilância, através da receção, tratamento e avaliação

das notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos de uso humano, ocorridas na região do Sul, em parceria e sob a coordenação da DGRM, departamento de Farmacovigilância do INFARMED, I.P. (18)

A UFS tem como missão contribuir para a proteção da Saúde Pública através da monitorização do perfil de segurança dos medicamentos de uso humano comercializados em território nacional. Através da sua atividade, pretende contribuir para a geração de conhecimento sobre a segurança dos medicamentos, articulando-se com o INFARMED e a Agência Europeia do Medicamento (EMA), seguindo as políticas europeias e nacionais para a utilização segura dos mesmos. (18)

Fazem parte da UFS, um conjunto de elementos que constituem uma equipa multidisciplinar, nomeadamente, um conselho coordenador, uma direção executiva, técnicos de farmacovigilância, um gestor da qualidade, delegados de farmacovigilância, peritos clínicos, peritos de farmacoe epidemiologia, um perito de farmacoterapia/farmacologia, um perito de qualidade, um técnico de informática e alunos/profissionais de saúde estagiários. (18)

1.6 Reação Adversa Medicamentosa

Define-se Reação Adversa Medicamentosa (RAM) como uma resposta nociva e involuntária, resultante da utilização de um medicamento de acordo com a sua AIM (na indicação e via de administração corretas e em doses normais) mas também associada a erros terapêuticos e utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado (AIM), incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo. (19)

As reações adversas a medicamentos são uma das principais causas de doença iatrogénica. Para alguns autores, os termos efeito adverso e reação adversa são intercambiáveis; o medicamento causa um efeito, enquanto o doente sofre uma reação. (20)

Nos estudos de farmacovigilância, as RAM podem ser caracterizadas tendo em conta vários parâmetros, um dos quais é o tipo da RAM. De acordo com os autores Rawlins MD e Thompson JW, existem seis tipos de RAM, as quais encontram-se identificadas e definidas em baixo:

- *Tipo A (augmented)*: resultam de uma resposta farmacológica exagerada, são dependentes da dose, esperadas e não graves;
- *Tipo B (bizarre)*: traduzem um efeito aberrante do fármaco, não estão relacionadas com a dose, são imprevisíveis e graves;
- *Tipo C (chronic)*: associadas a um uso crónico do medicamento;
- *Tipo D (delayed)*: ocorrem ou tornam-se visíveis algum tempo após a administração do fármaco;
- *Tipo E (end of use)*: verificam-se imediatamente depois da interrupção da administração do medicamento;
- *Tipo F (failure of therapy)*: frequentemente causadas pela interação com outros medicamentos e dependentes da dose. (21)

As RAM do tipo A são as mais frequentes. Uma análise prospetiva, que estudou as reações adversas como causa da admissão hospitalar, chegou à conclusão que, em 18820 admissões hospitalares, 1225 deveram-se a uma RAM, das quais 1161 (95%) foram classificadas como tipo A. (22)

A caracterização das RAM inclui também a classificação destas em esperadas ou não esperadas, de acordo a descrição prévia da reação adversa no resumo das características do medicamento (RCM). (21)

Outro critério de classificação das RAM é a gravidade (grave/não grave). São consideradas reações adversas medicamentosas graves, aquelas que causam a morte, põem a vida em risco, provocam incapacidade permanente ou significativa, motivam ou prolongam hospitalização, causam anomalia congénita ou requerem intervenção para prevenir dano permanente. (20)

São vários os estudos que referem que a morbidade e mortalidade associadas aos medicamentos são comuns, consomem recursos e são frequentemente passíveis de prevenção. (4)

Estima-se que 3% das consultas de clínica geral e 6% das admissões hospitalares não programadas estão relacionadas com as RAM. O estudo, Ferner *et al* 2016, sugeriu, que nos EUA, mais de 100.000 doentes morrem por ano devido a uma RAM. (23)

O estudo de revisão sistemática e meta-análise, Miguel *et al* 2012, refere que as reações adversas medicamentosas ocorrem, em média, em 18,88% dos doentes durante a hospitalização. (24)

O estudo, Howard *et al* 2007, constata que 4% dos internamentos hospitalares estão relacionados com os medicamentos e são passíveis de ser prevenidos, sendo que os grupos de medicamentos mais associados às RAM são os antiagregantes plaquetários, diuréticos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e anticoagulantes. (25)

Estima-se que 30-60% das RAM possam ser evitadas, contudo, existe uma parte significativa que tem a ver com a suscetibilidade individual e imprevisível que certos doentes apresentam para certos medicamentos. (20)

O custo dos problemas associados a medicamentos, que incluem as RAM, pode ser maior do que o custo total gasto nos cuidados cardiovasculares ou diabéticos, daí a identificação e prevenção das RAM ser cada vez mais importante. (26)

Um dos aspetos fundamentais nos estudos de farmacovigilância é a imputação de causalidade das RAM, que se define como o ato de julgamento clínico em que se avalia a possibilidade de um medicamento ser responsável pelo aparecimento de uma reação adversa. A imputação de causalidade contribui para uma melhor avaliação do risco-benefício dos medicamentos e podem ser utilizadas várias metodologias para o efeito, nomeadamente, árvores decisionais e algoritmos (Algoritmos de Jones e Naranjo) e a introspeção global/diagnóstico clínico diferencial, baseado na escala de imputabilidade da OMS. Os graus de probabilidade OMS encontram-se abaixo descritos e resumidamente definidos:

- *Definitiva*: um evento clínico com relação temporal plausível com o medicamento suspeito e que não pode ser explicado por uma doença ou outros medicamentos;
- *Provável*: um evento clínico com relação temporal razoável com o medicamento e que é improvável que seja atribuído a uma doença ou outros medicamentos;
- *Possível*: um evento clínico com relação temporal razoável com o medicamento mas que também pode ser atribuído a uma doença ou outros medicamentos;

- *Improvável*: um evento clínico com uma relação temporal improvável com o medicamento e que pode ser explicado por uma doença ou outros medicamentos;
- *Condicional*: um evento clínico em que os dados são parcialmente incompletos ou insuficientes;
- *Não classificável*: um evento clínico em que não existe uma ligação direta entre a reação adversa e o medicamento. (27,28)

1.6.1 Reações Adversas Psiquiátricas

As reações adversas psiquiátricas são relativamente frequentes e têm vindo a ser associadas a medicamentos comumente utilizados. Algumas reações adversas psiquiátricas são consideradas leves como é o caso dos distúrbios do sono e agitação, mas também são reconhecidas reações mais graves como a depressão, psicoses e tentativas suicidas. (29)

A maioria das reações psiquiátricas a medicamentos são classificadas como reações de tipo A e são explicadas pelo perfil farmacológico do fármaco, contudo algumas RAM psiquiátricas são classificadas como reações de tipo B. Este tipo de reações adversas são também uma característica comum quando ocorre a interrupção de um fármaco, principalmente se essa interrupção for abrupta. (30)

Existem alguns fatores predisponentes que podem levar a certos doentes serem mais suscetíveis a RAM psiquiátricas do que outros, nomeadamente:

- Presença de transtorno mental subjacente, atual ou no passado;
 - Função cerebral prejudicada (como por exemplo, em idosos ou em doentes com lesão cerebral);
 - Uso abusivo de álcool e drogas;
 - Doença física concomitante;
 - Ambientes stressantes (como por exemplo, unidades de cuidados intensivos).
- (30)

Em casos de doentes que têm um transtorno mental, o diagnóstico de uma reação psiquiátrica induzida por um medicamento é compreensivelmente difícil, uma vez que os sintomas podem ser atribuídos à doença ao invés da terapêutica farmacológica. Para além disso, muitos medicamentos que são utilizados no tratamento de distúrbios mentais podem causar igualmente RAM psiquiátricas. (30)

Descrição dos Principais Medicamentos que Causam Reações Adversas Psiquiátricas

Segundo o estudo, Parker *et al* 2016, que procurou identificar os principais medicamentos associados a este tipo de reações adversas, excluindo os psicotrópicos. Esses medicamentos são as várias classes de antiepiléticos, que, apesar de terem mecanismos de ação diferentes, todos exercem a sua atividade a nível central; os antiparkinsonianos, que podem induzir episódios de delírio e psicose como resultado direto da sua atividade dopaminérgica e os antirretrovirais, principalmente o efavirenz que causa distúrbios psiquiátricos em cerca de metade dos doentes tratados. Outros exemplos de medicamentos comumente relacionados com este tipo de reações

adversas são os antimaláricos, corticoesteróides, bloqueadores beta-adrenérgicos, isotretinoína, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), opióides, antibacterianos e interferões. (29)

Antiepiléticos

As reações adversas psiquiátricas são mais prováveis em doentes com epilepsia, do que na população geral. Sintomas psicóticos têm sido reconhecidos em muitos antiepiléticos nomeadamente o topiramato, que causa mais RAM psiquiátricas do que outros epiléticos. Em baixo, encontram-se os antiepiléticos que mais comumente estão associados a este tipo de reações adversas e as respetivas RAM descritas:

- *Carbamazepina*: depressão, agitação, sedação, psicose, comprometimento cognitivo e delírio;
- *Etossuximida*: alterações de humor, irritabilidade, distúrbios do sono, psicose e delírio;
- *Levetiracetam*: irritabilidade, depressão, distúrbios do humor, sedação, insónia, distúrbios do sono, agressividade e psicose;
- *Perampanel*: agressividade, raiva, ansiedade, estados de confusão, ideias e tentativas suicidas;
- *Fenitoína*: agitação, insónia, delírio e psicose;
- *Pregabalina*: sonolência, insónia, sonhos anormais, confusão, distúrbios de humor (euforia e depressão), irritabilidade, agitação, agressividade, ataques de pânico e psicose;
- *Tiagabina*: depressão, ansiedade, insónia, confusão, nervosismo, dificuldades de concentração, agressão e psicose;
- *Topiramato*: psicoses, depressão, distúrbios do sono, disfunção cognitiva, parestesias e alterações comportamentais;
- *Valproato de sódio*: sedação, distúrbios do sono, alucinações, depressão e delírio;
- *Vigabatrina*: agitação, letargia, irritabilidade, depressão, distúrbios do sono e distúrbios do humor. (29)

Antiparkinsónicos

Os doentes idosos com comprometimento cognitivo são particularmente vulneráveis a RAM psiquiátricas. Sintomas psicóticos, como alucinações, podem ser evitados se houver uma redução da dose do antiparkinsónico. Caso esta medida não seja bem sucedida, deve-se adicionar um antipsicótico atípico para controlar esta reação adversa. A clozapina é o único antipsicótico que demonstrou melhorar a psicose na doença de Parkinson. Os agonistas dopaminérgicos têm sido associados a comportamentos de hipersexualidade, jogo patológico e transtorno de compra compulsiva, principalmente em doentes do sexo masculino e nos primeiros anos de tratamento. A seguir, encontram-se os antiparkinsónicos que estão associados a este tipo de reações adversas e as respetivas RAM descritas:

- *Levodopa*: alucinações, depressão, hipomania, distúrbios do sono, sonhos anormais, comprometimento cognitivo, agitação, psicose e delírio;
- *Agonistas dopaminérgicos*: sedação, agitação psicomotora, ansiedade, acatisia, distúrbios do sono, psicose, comprometimento cognitivo, delírio e alucinações;

- *Amantadina*: diminuição da concentração, distúrbios do sono, alucinações visuais, irritabilidade, ansiedade, depressão, euforia, fadiga, psicose e delírio;
- *Selegilina*: distúrbios do sono, agitação e psicose;
- *Entacapona*: distúrbios do sono, alucinações e delírio. (29)

Antirretrovirais

Vários antirretrovirais estão associados a RAM psiquiátricas, sendo que o efavirenz é o mais problemático. Os inibidores da protease têm uma série de efeitos adversos neurológicos, mas não estão geralmente associados a RAM psiquiátricas. Os antirretrovirais que estão comumente associados a este tipo de RAM são:

- *Abacavir*: depressão, ansiedade, pesadelos e psicose;
- *Didanosina*: letargia, nervosismo, ansiedade, confusão, perturbações do sono, distúrbios de humor e psicose;
- *Emtricitabina*: confusão, irritabilidade e insónia;
- *Zidovudina*: distúrbios do sono, sonhos vívidos, agitação, depressão, psicose e delírio;
- *Efavirenz*: agitação, despersonalização, alucinações, perturbações do sono, sonhos vívidos, depressão, suicídio, hostilidade, comportamento antissocial, nervosismo, irritabilidade, psicose, catatonia e delírio;
- *Etravirina*: distúrbios do sono;
- *Nevirapina*: alucinações, delírio, alterações de humor, pesadelos e sonhos vívidos e depressão;
- *Rilpivirine*: insónia, sonhos anormais, sono perturbado, e depressão;
- *Elvitegravir*: depressão, insónia e ideias suicidas em doentes com doenças psiquiátricas pré-existentes;
- *Raltegravir*: depressão, pesadelos, ideias suicidas e psicose. (29)

Antimaláricos

Os sintomas psiquiátricos começam muito cedo no tratamento com antimaláricos. Os doentes devem ser aconselhados a interromper o tratamento se estes desenvolverem reações adversas psiquiátricas. As reações adversas psiquiátricas são mais comuns com a mefloquina do que com a cloroquina. As reações podem mesmo ocorrer após a interrupção do fármaco. As principais RAM associadas a estes fármacos são alucinações, ataques de pânico, ideias suicidas e sonhos anormais. (29)

Corticosteróides

Os corticosteróides podem causar numerosas e complexas RAM. Os mais comuns são mania, depressão, alterações de humor, labilidade, euforia e insónia. Mania é geralmente descrito em doentes que fazem esta medicação por curtos períodos de tempo, enquanto a depressão tende a ser observada durante cursos mais longos (> 6 meses). Episódios de psicose e delírio têm sido muito menos frequentemente relatados. Neste caso, o desenvolvimento de RAM psiquiátricas não está relacionado com a experiência anterior de doenças psiquiátricas e a dose não prevê o início, a gravidade, o tipo ou a duração da RAM psiquiátrica. (29)

No programa colaborativo de vigilância de fármacos de Boston foram relatadas reações psiquiátricas graves em 1,3% dos doentes tratados com prednisolona. O estudo prospetivo, Wolkowitz 1994, que concluiu que 75% dos doentes tratados com prednisolona 80 mg, durante 5 dias, desenvolveram alterações de humor. (30,31)

Bloqueadores Beta-Adrenérgicos

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem causar depressão, embora esta seja menos comum do que se pensava anteriormente. Este grupo de fármacos geralmente causam fadiga, o que pode ser confundido com um sintoma de depressão. Além disso, os sintomas depressivos relatados com bloqueadores beta-adrenérgicos não costumam preencher os critérios completos para um diagnóstico de depressão. Algumas das reações adversas descritas associadas a estes fármacos são fadiga, sedação, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo, depressão, alucinações, psicose e delírio. Os distúrbios psiquiátricos são mais comuns em bloqueadores beta-adrenérgicos, como por exemplo o propranolol, que é o bloqueador beta mais claramente associado a sintomas depressivos. (29)

Isotretinoína

A isotretinoína tem sido associada a depressão, tentativas de suicídio, agressividade e psicose. Caso surjam reações adversas psiquiátricas o fármaco deve ser descontinuado e o doente deve ter acompanhamento psiquiátrico. (29)

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs)

O captopril e o enalapril têm vindo a ser associados a situações de fadiga, alucinações, delírio, e distúrbios de humor. (29)

Opióides

As reações adversas psiquiátricas são relativamente comuns quando são utilizados opióides. As principais RAM são sedação, disforia, confusão, distúrbios do sono, alucinações, psicose, delírio e dependência. (29)

Antibacterianos

Todos os antibióticos podem causar delírio. O aparecimento de RAM psiquiátricas pode ser muito rápido, por exemplo, após uma única dose. Os principais antibacterianos associados a estas reações são cefalosporinas, penicilinas, quinolonas e tetraciclina. Estes fármacos podem provocar reações adversas como distúrbios do sono (insónia, sonolência, sonhos anormais e pesadelos), ansiedade, delírio, confusão, depressão, agitação, sintomas psicóticos (alucinações e ideias suicidas). (29)

Interferões

As RAM psiquiátricas, tais como depressão, delírio e outros sintomas psiquiátricos têm sido associadas ao uso de interferão, particularmente interferão alfa. Um histórico de sintomas psiquiátricos geralmente não é considerado uma razão para suspender o tratamento com interferão pois a depressão induzida por este medicamento responde aos antidepressivos. (29)

Descrição das Principais Reações Adversas que Comprometem o Sistema Psiquiátrico

Depressão

A depressão é caracterizada por atonia psicomotora, que se pode manifestar pela fala lenta e arrastada, pela falta de expressão facial, pela lentidão de pensamento, trânsito intestinal lento e por dor mental que pode incluir tristeza, baixa autoestima, pessimismo e ideias suicidas. Os sinais somáticos de depressão incluem insônia, anorexia, perda de peso, amenorreia e perda de libido. A síndrome depressiva é de gravidade variável e pode apresentar-se sob três formas clínicas, a severa, a ligeira e a pseudodemência. (32)

A depressão induzida por fármacos representa cerca de 1% das reações adversas notificadas. Os casos relatados geralmente não distinguem a notificação informal de sintomas depressivos e o diagnóstico formal de depressão que utiliza escalas de avaliação validadas. A revisão sistemática, Patten *et al* 2004, que aborda a depressão enquanto RAM, utilizando para o seu diagnóstico escalas de avaliação, concluiu que existem evidências disponíveis para atribuir a depressão a um pequeno número de fármacos, nomeadamente:

- Agonistas da hormona libertadora de gonadotropinas;
- Benzodiazepinas;
- Bloqueadores dos canais de cálcio;
- Clonidina;
- Corticoesteróides;
- Digoxina;
- Estatinas;
- Estrogénios;
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina;
- Interferão alfa;
- Isotretinoína;
- Mefloquina;
- Metildopa;
- Progestagénios;
- Propanolol. (30)

Psicose

A psicose inclui características como personalidade distorcida, delírios e alucinações. Os delírios são falsas crenças fundamentadas que podem ocorrer com ou sem alucinações. As alucinações são falsas percepções sensoriais. As alucinações visuais são mais comumente induzidas por medicamentos do que as alucinações auditivas. A psicose pode ser aguda ou crónica, sendo que a primeira está mais associada a sintomas psicóticos causados por medicamentos. No caso de haver doença

psicótica pré-existente no doente ou na sua família aumenta o risco de reações psicóticas associadas à terapêutica medicamentosa. (32)

A psicose pode ser frequentemente induzida por drogas de abuso, como por exemplo cannabis e LSD. Contudo, a psicose pode ser também causada por um conjunto de fármacos utilizados com o propósito terapêutico, como é o caso dos seguintes medicamentos:

- Amantadina;
- Anfetaminas;
- Anticolinérgicos;
- Antiepiléticos;
- Anti-inflamatórios não esteróides;
- Anti-histamínico H2;
- Bromocriptina;
- Clonidina;
- Cloroquina
- Digoxina;
- Dissulfiram;
- Ganciclovir;
- Isoniazida;
- Levodopa;
- Quinidina;
- Quinolonas;
- Zolpidem. (30)

Segundo o estudo, Saint-Cyr 1993, existe uma alta incidência (10-30%) de sintomas psiquiátricos associados ao uso de medicamentos para a doença de Parkinson. A levodopa tem vindo a ser associada a um conjunto de efeitos que incluem depressão, delírio, alucinações, comportamento sexual inapropriado e mania. (33)

Mania

A mania é caracterizada pela elevação anormal do humor e encontra-se associada a diversos sintomas como insónia, fala acelerada e desinibição. A mania induzida por medicamentos é rara, e quando ocorre, normalmente, está associada a doentes com história de transtornos de humor. Os medicamentos que estão associados a sintomas maníacos são os seguintes:

- Antidepressivos (principalmente tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase);
- Baclofen;
- Cloroquina;
- Corticoesteróides;
- Fármacos dopaminérgicos;
- Isoniazida;
- Levodopa. (30)

Segundo o estudo, Rundell *et al* 1989, a terapêutica com corticosteróides foi responsável por 54% de casos de mania diagnosticados em consulta psiquiátrica. (34)

Comprometimento Cognitivo

O comprometimento cognitivo induzido por drogas pode ser dividido em dois tipos: delírio e demência. O delírio induzido por fármacos refere-se ao desenvolvimento de um estado confusional agudo, enquanto a demência induzida por medicamentos refere-se a uma alteração crónica na função mental.

Os vários estudos epidemiológicos que avaliaram as várias classes de medicamentos como causa de delírio e demência mostraram resultados inconsistentes. As classes de medicamentos que apresentam maior risco de comprometimento cognitivo são as seguintes:

- Agonistas dopaminérgicos;
- Analgésicos opióides;
- Antiarrítmicos;
- Antibacterianos;
- Anticolinérgicos;
- Antidepressivos;
- Antiepiléticos;
- Anti-histamínicos H2;
- Antiparkinsonianos;
- Antipsicóticos;
- Antituberculosos;
- Benzodiazepinas;
- Corticoesteróides;
- Dissulfiram;
- Lítio. (30)

Delírio

Segundo a *American Psychiatric Association*, a definição de delírio inclui características como a perturbação da consciência, capacidade reduzida de concentração, défice de memória, desorientação e alterações na linguagem. Os medicamentos são uma causa frequente de delírio. O delírio pós-operatório é relativamente comum na população geral, acontecendo em 10-26% dos casos. (30)

Demência

São características da demência uma deterioração do intelecto, perda da memória e alterações da personalidade. Podem também estar associados sintomas de ansiedade, labilidade do humor e depressão. A prevalência da demência aumenta significativamente com a idade, afetando 25-48% dos indivíduos com mais de 85 anos de idade. (30)

Agitação

A agitação é definida como um estado de hiperatividade motora de intensidade variável. A comunicação verbal pode aumentar, ficar normal ou ser totalmente nula. Normalmente esta reação adversa ocorre pouco tempo após a toma do medicamento relacionado, nomeadamente após poucos dias ou até horas. As anfetaminas e antidepressivos são os medicamentos que mais vezes estão relacionados. As benzodiazepinas ou os barbitúricos, após suspensão abrupta, são outra possibilidade. (32)

Distúrbios do Sono

Os distúrbios do sono são definidos tendo em conta a duração ou qualidade do sono. Existem dois tipos de distúrbios, nomeadamente, insónia e hipersónia. O propranolol é responsável por causar insónias, sonhos e pesadelos. Os derivados da reserpina, a pargilina, a metildopa e a clonidina podem causar problemas semelhantes. As anfetaminas estão associadas a insónias severas. Os antidepressivos também podem causar distúrbios de sono. Os corticoesteróides e as hormonas tiroideias são

medicamentos conhecidos pelos seus efeitos excitatórios. A causa mais comum de hipersônia é automedicação, principalmente quando associada a medicamentos hipnóticos e antipsicóticos. (32)

Distúrbios Alimentares

As anfetaminas e os seus derivados são conhecidos por causar efeitos anoréticos. A fluoxetina também pode causar perda de peso. Todos os agentes colinérgicos causam boca seca com glossite ou estomatite o que pode induzir a anorexia temporária. Os antidepressivos e os antipsicóticos causam geralmente aumento de peso, o que pode levar a uma relutância do doente a tomar os mesmos. (32)

1.6.2 Reações Adversas Neurológicas

As reações adversas neurológicas representam uma grande parte das RAM reportadas. Os principais medicamentos associados a estas RAM são os antidepressivos, antipsicóticos e antiepilépticos, causando, frequentemente, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, risco de vida, invalidez temporária dos doentes, e até morte. (27)

Talvez por causa da natureza crônica da doença neurológica e das limitações das terapêuticas de prescrição, muitos doentes associam ao seu tratamento medicamentos não sujeitos a receita médica ou terapêuticas complementares, por exemplo, alguns componentes encontrados em medicamentos à base de plantas, como o mercúrio, o chumbo e o arsénico, podem causar convulsões. (30)

Os distúrbios neurológicos induzidos por drogas podem ser minimizados através de:

- Identificar os medicamentos que podem contribuir para o aparecimento de sintomas neurológicos de um doente, por exemplo, através de mecanismos relacionados com a dose;
- Evitar medicamentos que possam exacerbar distúrbios neurológicos pré-existentes;
- Identificar doentes com risco específico de distúrbios neurológicos induzidos por medicamentos e controlando estes casos. (30)

Descrição do Principais Medicamentos que Causam Reações Adversas Neurológicas

Relativamente às reações adversas neurológicas, muitos dos medicamentos comumente utilizados nas unidades de cuidados intensivos têm sido associados a convulsões. Segundo o artigo, Voils *et al* 2014, os principais medicamentos que causam convulsões são os anti-infecciosos nomeadamente cefalosporinas, carbapenemes, fluoroquinolonas e a isoniazida. Também os medicamentos psicotrópicos, tais como inibidores selectivos da recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos e bupropiona têm sido associados a convulsões. Os medicamentos analgésicos têm o

potencial de aumentar o risco de convulsões quando combinados com certos medicamentos ou quando utilizado em doentes com insuficiência renal. As benzodiazepinas, os opióides, os corticoesteróides e os antagonistas dos recetores da histamina têm sido associados a este tipo de RAM, nomeadamente tremores. Os medicamentos sedativos, analgésicos e cardiovasculares têm vindo a ser associados ao aumento da pressão intracraniana. Também as estatinas e os antineoplásicos têm vindo a ser associados a RAM neurológicas. (35)

Antimicrobianos

Segundo o estudo, Zareifopoulos *et al* 2017, todos os agentes antimicrobianos têm sido associados a reações adversas ao nível do SNC, que apesar de raras, são muitas vezes severas, e no caso de certos medicamentos dependentes da dose (nomeadamente fluoroquinolonas e beta-lactâmicos), pelo que deve ser dada especial atenção quando são administrados a doentes com insuficiência renal ou a doentes que apresentam um risco aumentado que pode afetar a farmacocinética do fármaco. (36)

Estatinas

O estudo transversal realizado em 500 doentes utilizadores de estatinas, Abdulrazzaq *et al* 2011, que teve como objetivos identificar a incidência de RAM neurológicas e sua gravidade durante a terapêutica com este grupo de fármacos, concluiu que a incidência de cefaleias, tonturas e parestesia foram 32,8%, 36,4% e 36,6%, respetivamente. Os doentes com parestesia apresentaram maior incidência de casos graves (4,6%) quando comparados às outras duas reações adversas. (37)

Quimioterápicos

O estudo de, Thomas *et al* 2013, analisou os efeitos adversos neurológicos da quimioterapia. Os efeitos adversos neurológicos induzidos pela quimioterapia podem reduzir a eficácia do tratamento porque as doses são retardadas ou reduzidas, o que pode levar ao insucesso do tratamento. Os efeitos adversos no sistema nervoso central (SNC) variam desde cefaleias, comumente relatadas; a encefalopatia, que pode apresentar um largo espectro de sintomas, incluindo demência, anormalidades neuro-comportamentais e convulsões; e hemorragia intracraniana. (38)

Descrição das Principais Reações Adversas que Comprometem o Sistema Neurológico

Cefaleias

As cefaleias são reações adversas comuns. As cefaleias podem ter uma causa primária, como enxaqueca e cefaleia de tensão, ou uma causa secundária como, infeção sistémica, lesão na cabeça e medicamentos. As cefaleias podem também ser um sintoma de uma doença neurológica como a meningite asséptica e a hipertensão intracraniana. (30)

Segundo a revisão sistemática de Toth *et al* 2003, 8% das cefaleias são induzidas por medicamentos. (39)

As cefaleias induzidas por medicamentos podem ocorrer por vários mecanismos, incluindo:

- Efeitos farmacológicos diretos, como a distensão das paredes dos vasos sanguíneos cerebrais sensíveis à dor através da vasodilatação ou da vasoconstrição;
- Irritação química das meninges;
- Efeitos secundários de outros distúrbios neurológicos, como a hipertensão intracraniana induzida por medicamentos. (30)

Os bloqueadores de canais de cálcio, os nitratos e a hidralazina podem causar cefaleias devido à vasodilatação. Os doentes queixam-se de cefaleias logo após o início do tratamento com estes medicamentos mas a terapêutica deve continuar, uma vez que a tolerância geralmente desenvolve-se com o uso regular da medicação. (30)

Meningite assética

Em doentes com meningite assética desenvolvem-se sintomas clássicos de meningite que incluem febre, cefaleias e sinais meníngeos, contudo, pode não existir causa infecciosa. Em vários casos, podem ocorrer coma e hipotensão. Por vezes, a meningite assética é induzida por medicamentos. Os sintomas revertem-se rapidamente com a suspensão do fármaco. Como esta síndrome é difícil de distinguir da meningite infecciosa, a última deve ser sempre considerada, e os antibióticos empíricos são necessários inicialmente até o diagnóstico ser confirmado.

Os principais medicamentos associados a meningite assética encontram-se na lista abaixo:

- Anticorpos monoclonais;
- Azatioprina;
- Ciprofloxacina;
- Cotrimoxazol;
- Citarabina;
- Imunoglobulinas;
- Infliximab,
- Isoniazida;
- Penicilina/ácido clavulânico;
- Vacinas. (30)

Segundo o estudo, Kepa *et al* 2005, que analisou as causas da meningite assética induzida por drogas, confirmada pelo exame do líquido cefalorraquidiano e uma relação de causa e efeito de acordo com a escala de probabilidade de reações medicamentosas adversas do algoritmo de Naranjo, concluiu que os anti-inflamatórios não esteróides foram a causa mais frequente de meningite assética.(40)

Hipertensão intracraniana

Os medicamentos podem causar hipertensão intracraniana benigna, um transtorno incomum mas potencialmente grave que pode levar à cegueira como resultado do dano do nervo ótico. O diagnóstico é confirmado por punção lombar, onde a pressão do líquido cefalorraquidiano é elevada. Náuseas, vômitos e zumbido podem

também estar presentes. A incidência é mais elevada em mulheres em idade fértil que são obesas ou que ganharam peso recentemente.

Os medicamentos que apresentam uma relação com a hipertensão intracraniana benigna são os seguintes:

- Ácido Nalidíxico;
- Amiodarona;
- Cetamina;
- Contraceptivos orais;
- Corticoesteróides;
- Danazol;
- Etreinato;
- Esteróides anabólicos;
- Leuprorrelina;
- Levotiroxina;
- Lítio;
- Nitrofurantoína;
- Óxido nítrico;
- Tetraciclina;
- Valproato;
- Vitamina A. (30)

Segundo os autores, Friedman *et al* 2005, que estudaram a hipertensão intracraniana induzida por medicamentos utilizados em dermatologia e que concluiu que vários fármacos utilizados nesta especialidade médica, particularmente aqueles utilizados no tratamento da acne vulgar, estão associados à ocorrência desta síndrome. Existe uma forte associação entre esta síndrome e a utilização de tetraciclina. A minociclina e a doxiciclina também foram ligadas à hipertensão intracraniana, embora haja relativamente poucos casos relatados. Também foram descritos casos de hipertensão intracraniana com retinóides, incluindo vitamina A (retinol) e isotretinoína. (41)

Os doentes com história de hipertensão intracraniana benigna geralmente devem evitar medicamentos com associação bem estabelecida, como é o caso dos contraceptivos orais, os retinóides e derivados da vitamina A e as tetraciclina. (30)

Convulsões

As convulsões são quase sempre generalizadas, de curta duração e às vezes repetitivas. Quando as convulsões são induzidas por um fármaco, o intervalo pode ser uma questão de horas ou dias, dependendo da concentração, dosagem e modo de administração do fármaco. (32)

A incidência de convulsões induzida por medicamentos é baixa. Os fatores de risco para a ocorrência de convulsões são doença epilética pré-existente, doença sistêmica ou cerebral ou tratamento com medicamentos conhecidos por reduzir o limiar de convulsão. (30)

Os medicamentos que apresentam evidência de provocarem convulsões são:

- Anestésicos;
 - Antibacterianos;
 - Antidepressivos;
 - Antiepiléticos;
 - Anti-inflamatórios não esteroides;
 - Antimaláricos;
 - Antipsicóticos;
 - Antirretrovirais;
 - Baclofen;
 - Cetamina;
 - Ciclosporina;
 - Contraceptivos orais;
 - Inibidores da acetilcolinesterase;
 - Isoniazida;
 - Lidocaína;
 - Lítio;
 - Opióides;
 - Teofilina;
 - Tramadol;
 - Vacinas;
 - Vincristina.
- (30)

Segundo o estudo, Chen *et al* 2016, a maioria das convulsões induzidas por medicamentos são auto-limitadas. No entanto, o estado epilético ocorre em até 10% dos casos. (42)

Um grupo de investigadores, Thundiyl *et al* 2007, procurou determinar as causas e consequências das convulsões induzidas por medicamentos. Esta revisão retrospectiva comparou as causas de convulsões recentemente relatadas com as encontradas em pesquisas anteriores. Os pesquisadores concluíram que os antidepressivos tricíclicos, os anti-histamínicos e a isoniazida continuam a ser classificados como causas comuns de convulsões induzidas por drogas. Dos 386 casos avaliados em que ocorreram convulsões devido a intoxicação de fármacos, as principais causas foram as seguintes, por ordem de frequência: bupropiona, difenidramina, antidepressivos tricíclicos, tramadol, anfetaminas, isoniazida e venlafaxina. (43)

Distúrbios do Movimento

Os distúrbios do movimento induzidos por medicamentos incluem parkinsonismo (que incluem tremores, rigidez e acinesia), distonia, acatisia, discinesia e mioclonia. (31)

Parkinsonismo

Os medicamentos podem induzir parkinsonismo ou exacerbar parkinsonismo pré-existente. O parkinsonismo induzido por medicamentos é clinicamente indistinguível da doença de Parkinson, embora o primeiro esteja mais associado a tremores enquanto a segunda encontra-se associada maioritariamente a outros distúrbios do movimento como discinesia e acatisia. Na maioria dos doentes (90%), o parkinsonismo desenvolve-se após 3 meses de começar a fazer o medicamento causador. Vários são os medicamentos comumente prescritos que causam parkinsonismo incluindo os seguintes:

- Antidepressivos;
- Antieméticos (proclorperazina e metoclopramida);
- Antipsicóticos;
- Bloqueadores de canais de cálcio;
- Tetrabenzina. (30)

Segundo o artigo de revisão, Mena *et al* 2006, embora o parkinsonismo induzido por medicamentos seja reversível, este pode persistir após a suspensão do medicamento, estimando-se que 10% dos doentes desenvolvem parkinsonismo persistente e progressivo após a interrupção do fármaco causador. (44)

Distonia

A distonia é caracterizada por posturas anormais ou espasmos musculares. Pode manifestar-se por movimentos anormais da cabeça e dos pescoço, como os torcicolos, por espasmos nos músculos do maxilar, como os trismos (contraturas da musculatura da mandíbula) e espasmos na língua. A distonia pode ser considerada aguda ou crônica (tardia), dependendo do início dos sintomas, mas estes são praticamente idênticos. Os medicamentos mais comumente associados a esta RAM são os seguintes:

- Antagonistas dos recetores da serotonina;
- Antidepressivos;
- Antieméticos
- Antiepiléticos;
- Antiparkinsónicos;
- Antipsicóticos;
- Bloqueadores dos canais de cálcio. (30,45)

Acatisia

A acatisia é definida como uma sensação subjetiva de inquietação acompanhada de movimentos característicos das pernas, com uma incidência de 20-75% dos doentes tratados com antipsicóticos. Muitas vezes, a solução é mudar a terapêutica antipsicótica que pode melhorar, piorar ou prolongar a condição. Também os antieméticos estão associados a acatisia. (30,46)

Discinesia

A discinesia caracteriza-se por um transtorno involuntário do movimento associado ao uso de medicamentos antipsicóticos. A forma mais comum envolve movimentos orofaciais. A severidade e a persistência é variável contudo a forma severa compromete funções como comer, falar e andar. A discinesia induzida por levodopa é um dos principais tipos de discinesia induzida por medicamentos, sendo que a RAM pode ocorrer após algumas semanas do início da terapêutica ou depois de vários meses. Também os antipsicóticos apresentam evidências de causarem discinesia. (30,47)

Mioclonia

A mioclonia é um súbito movimento involuntário causado por contrações ou repentinas falhas musculares. Pode ser causada pelos seguintes medicamentos, levodopa, antidepressivos tricíclicos e sais de bismuto. Não existem evidências para associar outras classes de medicamentos à indução de mioclonia. (30,48)

Neuropatias

Os medicamentos podem ter efeitos tóxicos nos nervos cranianos e periféricos. (30)

Neuropatia craniana

Os sintomas da toxicidade dos nervos cranianos dependem do nervo afetado. Estes nervos envolvem a visão e os movimentos dos olhos, o olfato, o paladar, a audição e o equilíbrio. A toxicidade, provavelmente devido ao dano do terceiro nervo craniano (oculomotor), afeta 1-10% dos doentes que recebem alcalóides de vinca, como a vincristina. Outros citotóxicos que podem causar neuropatia craniana são a ifosfamida, os compostos de platina e fluorouracilo. Também o antibacteriano etambutol pode causar neuropatia ótica, com perda da acuidade visual, daltonismo e redução do campo visual. (30,49)

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica é um termo geral que engloba vários distúrbios de nervos periféricos. A neuropatia induzida por medicamentos é incomum mas normalmente é reversível. Os doentes frequentemente queixam-se de dormência simétrica e formigamento (parestesia) nas mãos e nos pés. A distinção entre neuropatia periférica induzida por medicamentos e outras etiologias de neuropatia periférica é muitas vezes difícil. São vários os medicamentos associados a estes distúrbios nomeadamente agentes cardiovasculares como as estatinas e amiodarona, antirretrovirais, antibacterianos, citotóxicos e imunossupressores. Os fatores de risco que podem contribuir para a neuropatia periférica induzida por medicamentos são diabetes *mellitus*, alcoolismo, má nutrição, função renal e/ou hepática diminuída(s). (30,50)

Coma

O coma envolve a depressão cortical e função cerebral e caracteriza-se por um estado profundo de inconsciência, estado no qual o indivíduo não consegue acordar. A maior parte dos casos de coma induzido por medicamentos são causados por envenenamento ou *overdose*. (30)

São numerosas as substâncias que são capazes de produzir coma e podem ser classificadas em dois grupos: agentes que produzem coma através de um efeito direto sobre células cerebrais, como os anticolinérgicos, antidepressivos, antipsicóticos e os barbitúricos; e agentes com os quais o coma é um resultado indireto de distúrbios que envolvem outros sistemas orgânicos, como os antidiabéticos orais e anti-hipertensores. (51)

Encefalopatia

A encefalopatia é o termo geral para uma disfunção cerebral que inclui sintomas como mioclonia, confusão, letargia, agitação, alucinações e convulsões. Os antiepiléticos são a principal classe de medicamentos associados a encefalopatias, sendo que as estratégias de prevenção incluem monitorização da concentração do fármaco no plasma e educação do doente sobre os sinais e sintomas de toxicidade. A

terapia medicamentosa consiste numa descontinuação imediata do fármaco antiepiléptico. (30,52)

1.7 Pertinência do Estudo

Considerando o facto das reações adversas psiquiátricas e neurológicas serem relativamente comuns, estarem associadas a medicamentos frequentemente utilizados na população geral e, adicionalmente, a constatação de escassez de informação, em Portugal, sobre esta tipologia de reações adversas a medicamentos, levou-nos a concluir sobre a pertinência deste estudo de caracterização do perfil da notificação de RAM neurológicas e psiquiátricas no Sul de Portugal, durante um período de 5 anos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Caraterizar as reações adversas psiquiátricas e neurológicas reportadas à Unidade de Farmacovigilância do Sul num período de 5 anos, 2012 a 2016.

2.2 Objetivos Específicos

Analisar as notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas psiquiátricas e neurológicas reportadas à UFS, durante o período anteriormente referido, relativamente a:

- *Dados da notificação:* ano e via de receção;
- *Dados do notificador:* categoria profissional, delegado/não delegado de farmacovigilância, instituição e distrito;
- *Dados do doente:* género, idade e grupo etário;
- *Dados dos medicamentos suspeitos:* número, genérico/ não genérico, classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) nível 1, nível 3 e nível 5.
- *Dados das RAM:* número, descrição/não descrição no RCM, grave/não grave, critérios de gravidade, evolução da RAM, imputação da causalidade, designação pelo LLT (Lowest Level Term segundo o dicionário MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities) e designação pela codificação SOC (System Organ Class do dicionário MedDRA).

3. Metodologia

3.1 Desenho do Estudo

Estudo observacional descritivo, de orientação transversal, para análise das notificações de reações adversas psiquiátricas e neurológicas, reportadas à Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS), por profissionais de saúde e utentes, no período de 2012 a 2016.

3.2 Recolha da Informação e Tratamento dos Dados

A informação recolhida foi proveniente de uma base de dados construída a partir das notificações espontâneas de suspeitas de RAM reportadas à UFS, a qual se encontra registada na base nacional SVIG (Base de Dados do Sistema de Farmacovigilância).

Cada notificação espontânea diz respeito a um caso único, ou seja um doente afetado, ao qual pode estar associado uma ou mais RAM e um ou mais medicamentos suspeitos.

Para a classificação das RAM recorreu-se ao dicionário MedDRA (versões 15.0 a 19.1) com uma codificação por SOC e pelo LLT. Para a classificação dos medicamentos suspeitos, foi utilizado o sistema ATC.

Os dados necessários para o estudo foram exportados para um ficheiro Excel pelos serviços competentes da UFS, foram posteriormente tratados, permitindo assim, a análise das notificações espontâneas de suspeitas de RAM psiquiátricas e neurológicas reportadas a esta unidade, no período de 2012 a 2016.

3.3 Análise Estatística

A análise estatística foi efetuada no Software EPI Info™ 7, utilizando como critério de significado estatístico, um nível de significância de 5% ($p < 0,05$ e IC 95%). Foram calculadas frequências absolutas e relativas, medidas de localização e de dispersão.

4. Resultados

4.1 Caracterização da Notificação Espontânea

4.1.1 Ano de Receção da Notificação Espontânea

Durante o período em análise foram enviadas à Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS) e introduzidas na base nacional SVIG (Base de Dados do Sistema de Farmacovigilância), **1713** notificações espontâneas, sendo que **5,08% (87)** corresponderam a suspeitas de **RAM psiquiátricas** (que equivalem ao SOC 20 do dicionário MedDRA: *Psychiatric disorders*) e **19,84% (340)** corresponderam a suspeitas de **RAM neurológicas** (que equivalem ao SOC 17 do dicionário MedDRA: *Nervous system disorders*), cuja distribuição anual é apresentada na **figura 1** e **tabela 1**.

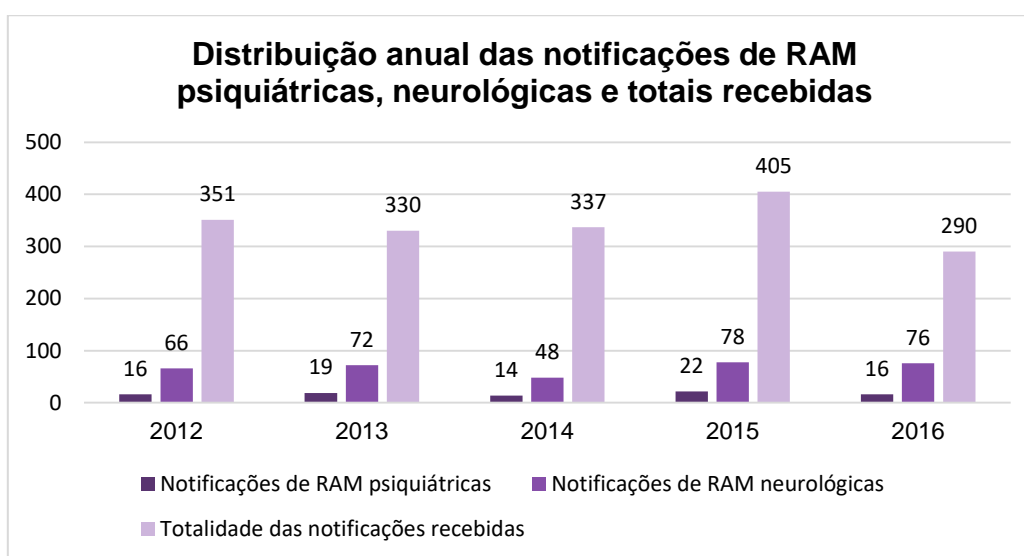


Figura 1 Distribuição anual das notificações de RAM psiquiátricas, neurológicas e totais recebidas no período em estudo

Tabela 1 Distribuição anual dos relatos de RAM psiquiátricas, neurológicas e totais (frequências absolutas e relativas) recebidos pela UFS de 2012 a 2016

Ano de receção da notificação espontânea	Nº notificações de RAM psiquiátricas	Nº de notificações de RAM neurológicas	Nº de notificações totais
2012	16 (18,39%)	66 (19,41%)	351 (20,49%)
2013	19 (21,84%)	72 (21,18%)	330 (19,26%)
2014	14 (16,09%)	48 (14,12%)	337 (19,67%)
2015	22 (25,29%)	78 (22,94%)	405 (23,64%)
2016	16 (18,39%)	76 (22,35%)	290 (16,93%)
Total	87 (100%)	340 (100%)	1713 (100%)

4.1.2 Via de Receção da Notificação Espontânea

Quanto às notificações de **RAM psiquiátricas**, a maioria das notificações foram recebidas *online* através do *site* da UFS (51; 58,62%). O Portal RAM foi a segunda via mais utilizada (21; 24,14%).

Quanto às notificações de **RAM neurológicas**, a maioria destas notificações foram recebidas *online* (211; 62,06%). Em segundo lugar, a via mais utilizada foi o Portal RAM (59; 17,35%).

Quanto à **totalidade das notificações recebidas**, à semelhança do que acontece nos casos acima, a maioria das notificações foram recebidas *online* (1126; 65,73%), através do sítio eletrónico da UFS. Em segundo lugar surge o Portal RAM (234; 13,66%).

A **figura 2** mostra a distribuição das notificações das RAM em estudo por via de receção.

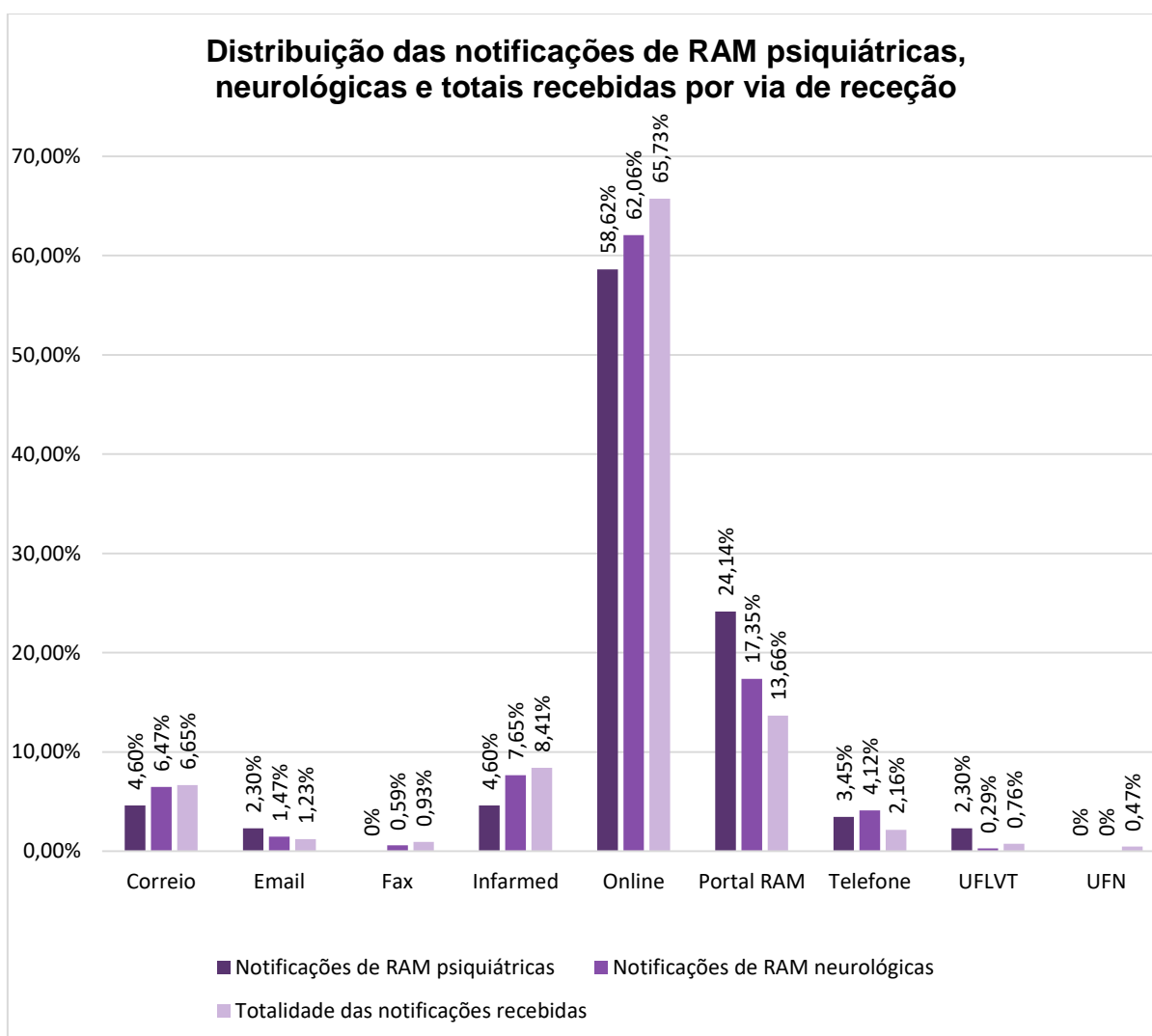


Figura 2 Distribuição das RAM em estudo por via de receção

4.2 Caracterização do Notificador

4.2.1 Categoria Profissional do Notificador

Em relação às notificações de **RAM psiquiátricas**, a categoria profissional que mais notificou este tipo de RAM foram os farmacêuticos (66; 75,86%), tendo sido o médico o 2º notificador deste tipo de efeitos (12; 13,79%). O utente ocupa o 3º lugar e foi responsável por notificar 8 casos (9,20%).

Em relação às notificações de **RAM neurológicas**, a categoria profissional que mais notificou este tipo de RAM foram os farmacêuticos (262; 77,06%), tendo sido o médico o 2º notificador deste tipo de efeitos (45; 13,24%). O utente ocupa o 3º lugar e foi responsável por notificar 22 casos (6,47%).

Em relação à **totalidade das notificações recebidas**, a categoria profissional que mais notificou foram os farmacêuticos (1303; 76,67%). O médico foi o segundo profissional que mais notificou (235; 13,72%) e o enfermeiro o terceiro (101; 5,90%).

A **figura 3** ilustra a distribuição dos relatos em estudo por categoria profissional.

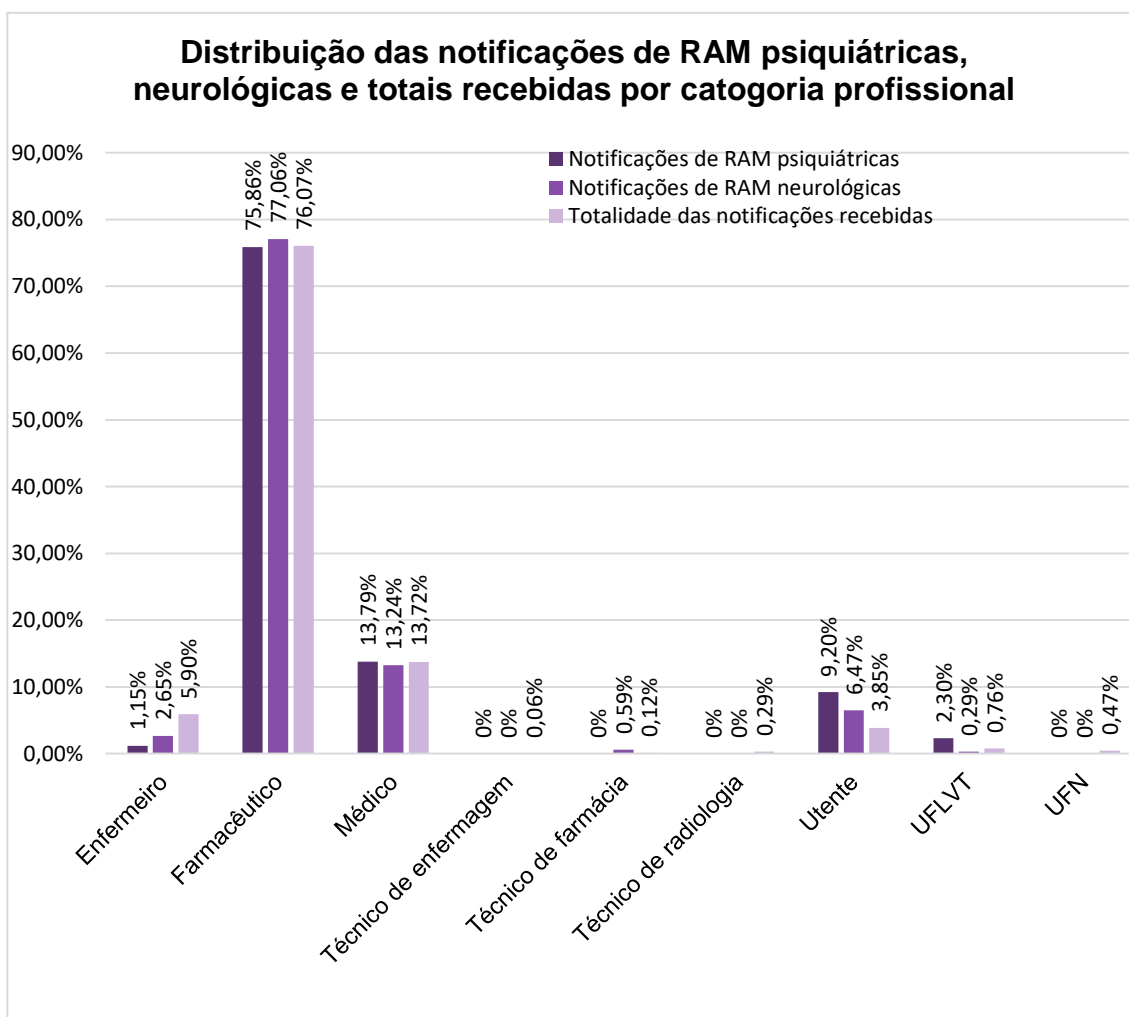


Figura 3 Distribuição das notificações de RAM em estudo por categoria profissional

Relativamente às notificações de **RAM psiquiátricas**, os delegados de farmacovigilância foram responsáveis por **32,18%** dos relatos recebidos.

Em relação às notificações de **RAM neurológicas**, os delegados de farmacovigilância foram responsáveis por **22,06%** dos relatos recebidos.

Os delegados de farmacovigilância foram responsáveis por **25,28%** do **total de relatos recebidos** pela UFS, no período em estudo.

Via de Receção da Notificação e Categoria Profissional do Notificador

Relativamente às 87 notificações de **RAM psiquiátricas**, os resultados das variáveis categoria profissional do notificador e via de notificação espontânea encontram-se na **tabela 2**. É de destacar que a maioria dos notificadores que utilizaram o *site* da unidade eram farmacêuticos (88,24%). 75% das notificações recebidas pelo correio foram enviadas por médicos. Os únicos notificadores que utilizaram o telefone foram os utentes.

Tabela 2 Distribuição das notificações espontâneas de RAM psiquiátricas por categoria profissional do notificador e via de receção

Via de receção da notificação espontânea	Categoria profissional do notificador							Total
	Enfermeiro	Farmacêutico	Médico	Técnico de enfermagem	Técnico de farmácia	Técnico de radiologia	Utente	
Correio	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
Email	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (37,50%)	2 (100%)
Fax	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Infarmed	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
Online	0 (0%)	45 (88,24%)	3 (5,88%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,88%)	51 (100%)
Portal RAM	0 (0%)	18 (85,71%)	2 (9,52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,76%)	21 (100%)
Telefone	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	3 (100%)
UFLVT	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
UFN	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	1 (1,15%)	66 (78,86%)	12 (13,79%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (9,20%)	87 (100%)

Relativamente às 340 notificações de **RAM psiquiátricas**, os resultados das variáveis categoria profissional do notificador e via de notificação espontânea encontram-se na **tabela 3**. É de destacar que a maioria dos notificadores que utilizaram o *site* da unidade eram farmacêuticos (90,52%). 50% das notificações recebidas pelo correio foram enviadas por médicos. Os únicos notificadores que utilizaram o telefone foram os utentes.

Tabela 3 Distribuição das notificações espontâneas de RAM neurológicas por via de receção e categoria profissional

Via de receção da notificação espontânea	Categoria profissional do notificador							Total
	Enfermeiro	Farmacêutico	Médico	Técnico de enfermagem	Técnico de farmácia	Técnico de radiologia	Utente	
Correio	2 (9,09%)	9 (40,91%)	11 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (100%)
Email	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	5 (100%)
Fax	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Infarmed	2 (7,69%)	8 (30,77%)	15 (57,69%)	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (100%)
Online	3 (1,42%)	191 (90,52%)	13 (6,16%)	0 (0%)	1 (0,47%)	0 (0%)	3 (1,42%)	211 (100%)
Portal RAM	1 (1,69%)	51 (86,44%)	5 (8,47%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,39%)	59 (100%)
Telefone	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (100%)	14 (100%)
UFLVT	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
UFN	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	9 (2,65%)	262 (77,06%)	45 (13,24%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (6,47%)	340 (100%)

Relativamente à **totalidade de notificações recebidas**, os resultados das variáveis categoria profissional do notificador e via de notificação espontânea encontram-se na **tabela 4**. É de destacar que a maioria dos notificadores que utilizaram o *site* da unidade eram farmacêuticos (89,43%). Aproximadamente 50% das notificações recebidas pelo correio foram enviadas por médicos. A maioria dos notificadores que utilizaram o telefone foram os utentes (97,30%).

Tabela 4 Distribuição das notificações espontâneas totais por via de receção e categoria profissional

Via de receção da notificação espontânea	Categoria profissional do notificador							Total
	Enfermeiro	Farmacêutico	Médico	Técnico de enfermagem	Técnico de farmácia	Técnico de radiologia	Utente	
Correio	9 (7,89%)	49 (42,98%)	56 (49,12%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	114 (100%)
Email	5 (23,81%)	7 (33,33%)	3 (14,29%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (28,57%)	21 (100%)
Fax	1 (6,25%)	14 (87,50%)	1 (6,25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (100%)
Infarmed	41 (28,47%)	36 (25%)	54 (37,50%)	0 (0%)	1 (0,69%)	2 (1,39%)	10 (6,94%)	114 (100%)
Online	33 (2,93%)	1007 (89,43%)	73 (6,48%)	1 (0,09%)	1 (0,09%)	2 (0,18%)	9 (0,80%)	1126 (100%)
Portal RAM	11 (4,70%)	186 (79,49%)	31 (13,25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,43%)	5 (2,14%)	234 (100%)
Telefone	1 (2,70%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	36 (97,30%)	37 (100%)
UFLVT	0 (0%)	3 (23,08%)	10 (79,92%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (100%)
UFN	0 (0%)	1 (12,50%)	7 (87,50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Total	101 (5,90%)	1303 (76,07%)	235 (13,72%)	1 (0,06%)	2 (0,12%)	5 (0,29%)	66 (3,85%)	1713 (100%)

4.2.2 Distrito do Notificador

Das 87 notificações de **RAM psiquiátricas** recebidas, a maioria destas foram enviadas do distrito de Faro (45,98%), seguindo-se Évora (36,78%).

Das 340 notificações de **RAM neurológicas** recebidas, a maioria destas foram enviadas do distrito de Faro (44,41%), seguindo-se Évora (33,82%).

Em relação à **totalidade das notificações recebidas** (1713), em semelhança aos casos anteriormente referidos, o distrito de onde foram originárias a maioria das notificações foi Faro (42,73%), a seguir foi Évora (28,20%).

A **figura 4** diz respeito à distribuição dos relatos recebidos por distrito do notificador.

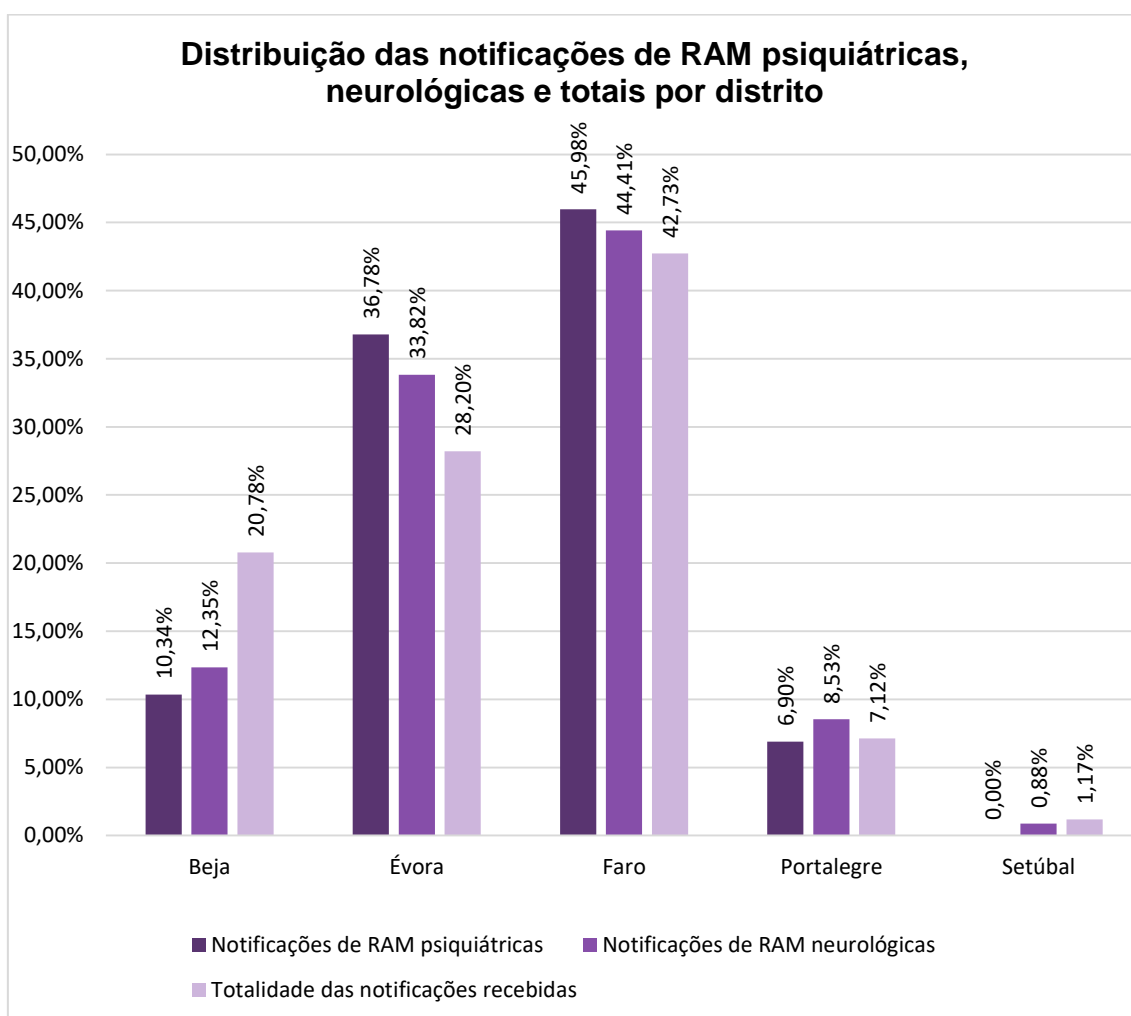


Figura 4 Distribuição das notificações em estudo por distrito

4.2.3 Tipo de Instituição do Notificador

Relativamente às notificações de **RAM psiquiátricas** a farmácia comunitária foi quem mais notificou este tipo de RAM (53%), seguindo-se o hospital (29%).

Relativamente às notificações de **RAM neurológicas** recebidas, a farmácia comunitária foi a instituição mais participativa (43%), seguindo-se o hospital, responsável por 39% das notificações.

Em relação à **totalidade das notificações recebidas**, a instituição que mais notificou foi o hospital (52%). A farmácia foi responsável por 32% das notificações. Os centros de saúde apresentaram uma pequena contribuição para a notificação (12%).

Em relação ao tipo de instituição “não aplicável”, este diz respeito às notificações provenientes de utentes que não têm uma instituição associada.

A **figura 5** mostra a distribuição das notificações de RAM em estudo tendo em conta esta variável.

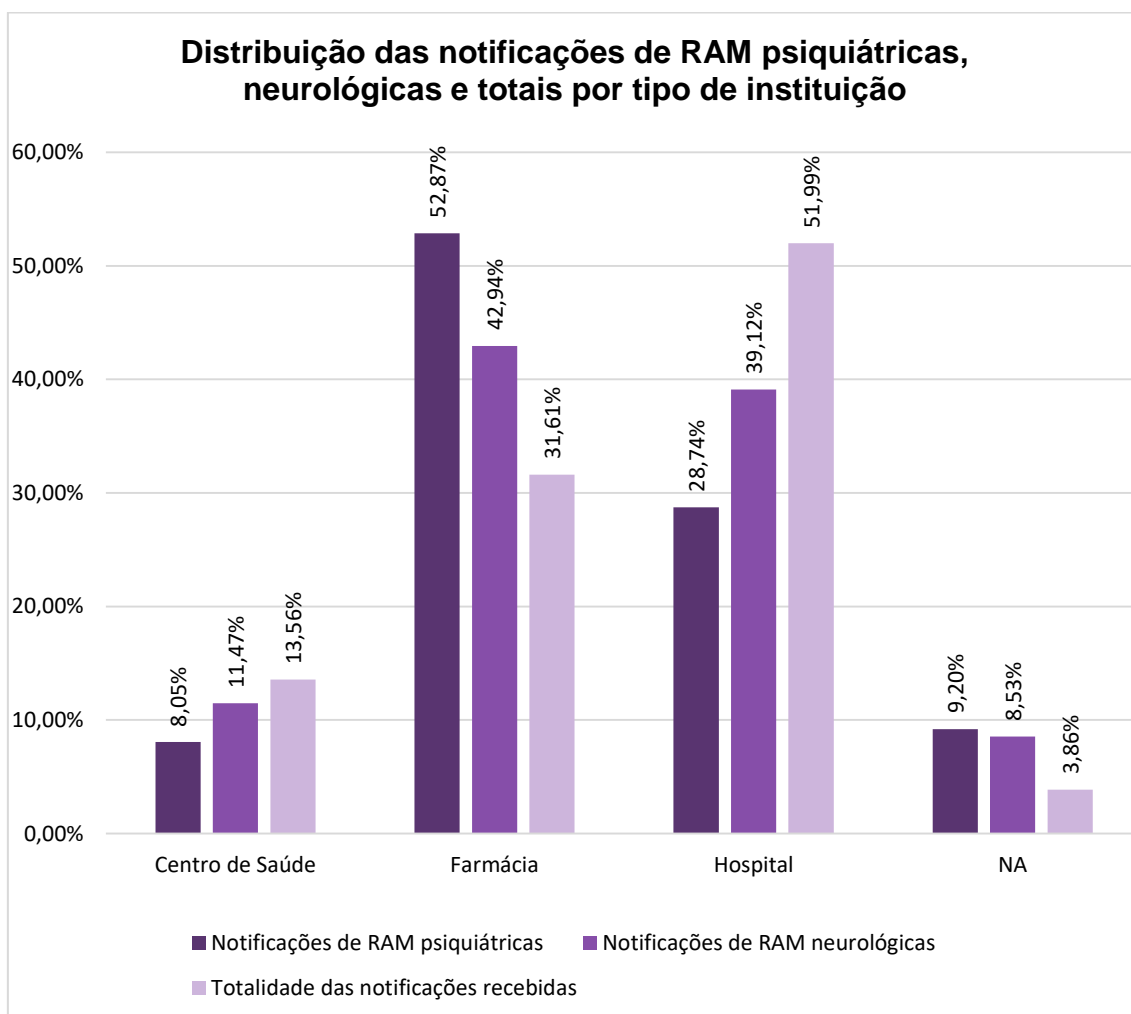


Figura 5 Distribuição das notificações em estudo por tipo de instituição

Tipo de Instituição e Distrito do Notificador

Relativamente às 87 notificações de **RAM psiquiátricas**, os resultados das variáveis tipo de instituição e distrito do notificador encontram-se na **tabela 5**. É de realçar que a maioria das notificações originárias da farmácia são provenientes do distrito de Faro (54,35%) e a maior parte dos relatos originários do hospital são provenientes do distrito de Évora (52%).

Tabela 5 Distribuição das notificações espontâneas psiquiátricas por distrito e tipo de instituição do notificador

Tipo de instituição	Distrito do notificador					Total
	Beja	Évora	Faro	Portalegre	Setúbal	
Centro de saúde	3 (37,5%)	0 (0%)	3 (37,5%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)
Farmácia	0 (0%)	18 (39,13%)	25 (54,35%)	3 (6,52%)	0 (0%)	46 (100%)
Hospital	5 (20%)	13 (52%)	6 (24%)	1 (4%)	0 (0%)	25 (100%)
Não aplicável	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Total	9 (10,34%)	32 (36,78%)	40 (47,98%)	6 (6,90%)	0 (0%)	87 (100%)

Em relação às 340 notificações de **RAM neurológicas**, os resultados das variáveis tipo de instituição e distrito do notificador encontram-se na **tabela 6**. É de realçar que a maior parte das notificações originárias da farmácia comunitária são provenientes do distrito de Faro (48,63%) e a maior parte dos relatos originários do hospital são provenientes do distrito de Évora (44,36%).

Tabela 6 Distribuição das notificações espontâneas neurológicas por distrito e tipo de instituição do notificador

Tipo de instituição	Distrito do notificador					Total
	Beja	Évora	Faro	Portalegre	Setúbal	
Centro de saúde	10 (25,64%)	3 (7,69%)	24 (61,54%)	1 (2,56%)	1 (2,56%)	39 (100%)
Farmácia	2 (1,37%)	50 (34,25%)	71 (48,63%)	23 (15,75%)	0 (0%)	146 (100%)
Hospital	27 (20,30%)	59 (44,36%)	43 (32,33%)	4 (3,01%)	0 (0%)	133 (100%)
Não aplicável	3 (13,64%)	3 (13,64%)	13 (59,09%)	1 (4,55%)	2 (9,09%)	22 (100%)
Total	42 (12,35%)	115 (33,82%)	151 (44,41%)	29 (8,53%)	3 (0,88%)	340 (100%)

Em relação à **totalidade das notificações recebidas** (1713), os resultados das variáveis tipo de instituição e distrito do notificador encontram-se na **tabela 7**. A maior percentagem das notificações originárias da farmácia comunitária são provenientes do distrito de Faro (52,97%), seguindo-se o distrito de Évora (34,94%). A maioria dos casos cuja origem foi o hospital são provenientes do distrito de Faro (32,81%), seguindo-se o distrito de Beja (34,94%).

Tabela 7 Distribuição das notificações espontâneas por distrito do notificador e tipo de instituição recebidas

Tipo de instituição	Distrito do notificador					Total
	Beja	Évora	Faro	Portalegre	Setúbal	
Centro de saúde	65 (30,23%)	25 (11,63%)	111 (51,63%)	7 (3,26%)	7 (3,26%)	215 (100%)
Farmácia	6 (1,12%)	190 (34,94%)	285 (52,97%)	54 (10,04%)	5 (0,93%)	541 (100%)
Hospital	279 (31,35%)	260 (29,21%)	292 (32,81%)	57 (6,40%)	2 (0,22%)	890 (100%)
Não aplicável	6 (9,09%)	8 (12,12%)	43 (65,15%)	3 (4,55%)	6 (9,09%)	66 (100%)
Total	356 (20,79%)	483 (28,21%)	731 (42,70%)	122 (7,13%)	20 (1,17%)	1713 (100%)

Tipo de Instituição e Categoria Profissional do Notificador

Para os **casos de RAM psiquiátricas**, a maioria das notificações são provenientes da farmácia comunitária (53%), tendo sido o farmacêutico comunitário o primeiro notificador (53%) seguido do farmacêutico hospitalar (22%). O médico hospitalar e do centro de saúde tiveram contribuições idênticas (7%), o enfermeiro contribuiu 1,35% e os utentes 9,20%. Os restantes resultados destas duas variáveis encontram-se na **tabela 8**.

Tabela 8 Distribuição dos relatos de RAM psiquiátricas por tipo de instituição e categoria profissional

Tipo de instituição	Categoria profissional do notificador							Total
	Enfermeiro	Farmacêutico	Médico	Técnico de enfermagem	Técnico de farmácia	Técnico de radiologia	Utente	
Centro de saúde	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Farmácia	0 (0%)	46 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	46 (100%)
Hospital	0 (0%)	19 (76%)	6 (24%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
Não aplicável	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	8 (100%)
Total	1 (1,15%)	66 (75,86%)	12 (13,79%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (9,20%)	87 (100%)

Para os **casos de RAM neurológicas**, a maioria das notificações são provenientes da farmácia comunitária (43%), tendo sido o farmacêutico comunitário o primeiro notificador (42,5%) seguido do farmacêutico hospitalar (32,9%). O médico hospitalar contribuiu com 5,6% das notificações e o médico do centro de saúde contribuiu com 7,6% dos casos. A participação do enfermeiro foi de 2,7% e a do utente 6,5%. Os restantes resultados destas duas variáveis encontram-se na **tabela 9**.

Tabela 9 Distribuição das RAM neurológicas recebidas por tipo de instituição e categoria profissional

Tipo de instituição	Categoria profissional do notificador							Total
	Enfermeiro	Farmacêutico	Médico	Técnico de enfermagem	Técnico de farmácia	Técnico de radiologia	Utente	
Centro de saúde	7 (17,94%)	6 (15,38%)	26 (66,67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	39 (100%)
Farmácia	0 (0%)	144 (98,63%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,37%)	0 (0%)	0 (0%)	146 (100%)
Hospital	2 (1,50%)	112 (84,21%)	19 (14,29%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	133 (100%)
Não aplicável	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (100%)	22 (100%)
Total	9 (2,65%)	262 (77,06%)	45 (13,24%)	0 (0%)	2 (0,59%)	0 (0%)	22 (6,47%)	340 (100%)

Quanto aos **casos totais**, a maioria das notificações são provenientes da farmácia comunitária (31,6%), tendo sido o farmacêutico hospitalar o primeiro notificador (42,9%) seguido do farmacêutico comunitário (31,5%). O médico hospitalar contribuiu com 7,8% das notificações e o médico do centro de saúde contribuiu com 5,8% dos casos. A participação do enfermeiro foi de 5,9% e a do utente 3,9%. Os restantes resultados destas duas variáveis encontram-se na **tabela 10**.

Tabela 10 Distribuição das RAM totais notificadas por tipo de instituição e categoria profissional

Tipo de instituição	Categoria profissional do notificador							Total
	Enfermeiro	Farmacêutico	Médico	Técnico de enfermagem	Técnico de farmácia	Técnico de radiologia	Utente	
Centro de saúde	81 (37,67%)	30 (13,95%)	100 (46,51%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,86%)	0 (0%)	215 (100%)
Farmácia	0 (0%)	539 (99,63%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,37%)	0 (0%)	0 (0%)	541 (100%)
Hospital	20 (2,25%)	735 (82,47%)	134 (15,06%)	1 (0,11%)	0 (0%)	1 (0,11%)	0 (0%)	891 (100%)
Não aplicável	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)
Total	101 (5,90%)	1303 (76,11%)	234 (13,67%)	1 (0,06%)	2 (0,12%)	5 (0,29%)	66 (3,86%)	1713 (100%)

4.3 Caracterização do Doente

4.3.1 Género do Doente

Relativamente às 87 notificações de **RAM psiquiátricas** recebidas pela unidade de farmacovigilância, 61 (70,11%) dos casos indicam que o indivíduo afetado é do sexo feminino e 26 (29,89%) dos casos indicam o sexo masculino.

Relativamente às 340 notificações de **RAM neurológicas** enviadas à UFS, 239 (70,29%) dos casos indicam que o indivíduo afetado é do sexo feminino e 101 (29,71%) dos casos indicam o sexo masculino.

Das 1713 **notificações totais recebidas**, 1112 (64,86%) dos casos indicam que o indivíduo afetado é do sexo feminino e que 601 (35,14%) dos casos indicam o sexo masculino.

4.3.2 Idade do Doente

Quanto às notificações de **RAM psiquiátricas**, a **média de idades** é de **57,1 anos** (desvio padrão $\pm 22,1$), a mediana é de 62 anos e a moda é 71 anos com 5 casos (5,75%), sendo que o mínimo é 1 ano e o máximo 90 anos.

Quanto às notificações de **RAM neurológicas** a **média de idades** é de **57,7 anos** (desvio padrão $\pm 19,1$), a mediana é de 59 anos e a moda é 61 anos com 12 casos (3,55%), sendo que o mínimo é 0 anos e o máximo 94 anos.

Em relação às **notificações totais recebidas**, a **média de idades** é de **54,8 anos** (desvio padrão $\pm 22,20$), a mediana é de 58 anos e a moda é 61 anos com 43 casos (2,53%), sendo que o mínimo é 0 anos e o máximo 99 anos.

4.3.3 Grupo Etário do Doente

Em relação às notificações de **reações adversas psiquiátricas**, a maioria destas, 41 (47,12%), referem-se a indivíduos que pertencem ao grupo etário adultos. Em segundo lugar encontra-se o grupo etário idosos com 40 relatos (47,13%).

Em relação às notificações de **reações adversas neurológicas**, a maioria destas, 195 (57,35%), referem-se a indivíduos que pertencem ao grupo etário adultos, seguindo-se o grupo etário idosos com 133 casos (39,12%).

Quanto ao **total de notificações de reações adversas recebidas**, a maioria destas, 910 (53,12%), referem-se a indivíduos que pertencem ao grupo etário adultos, seguindo-se o grupo etário idosos com 667 notificações (38,94%).

A **figura 6** mostra a distribuição dos relatos notificados por grupo etário do doente.

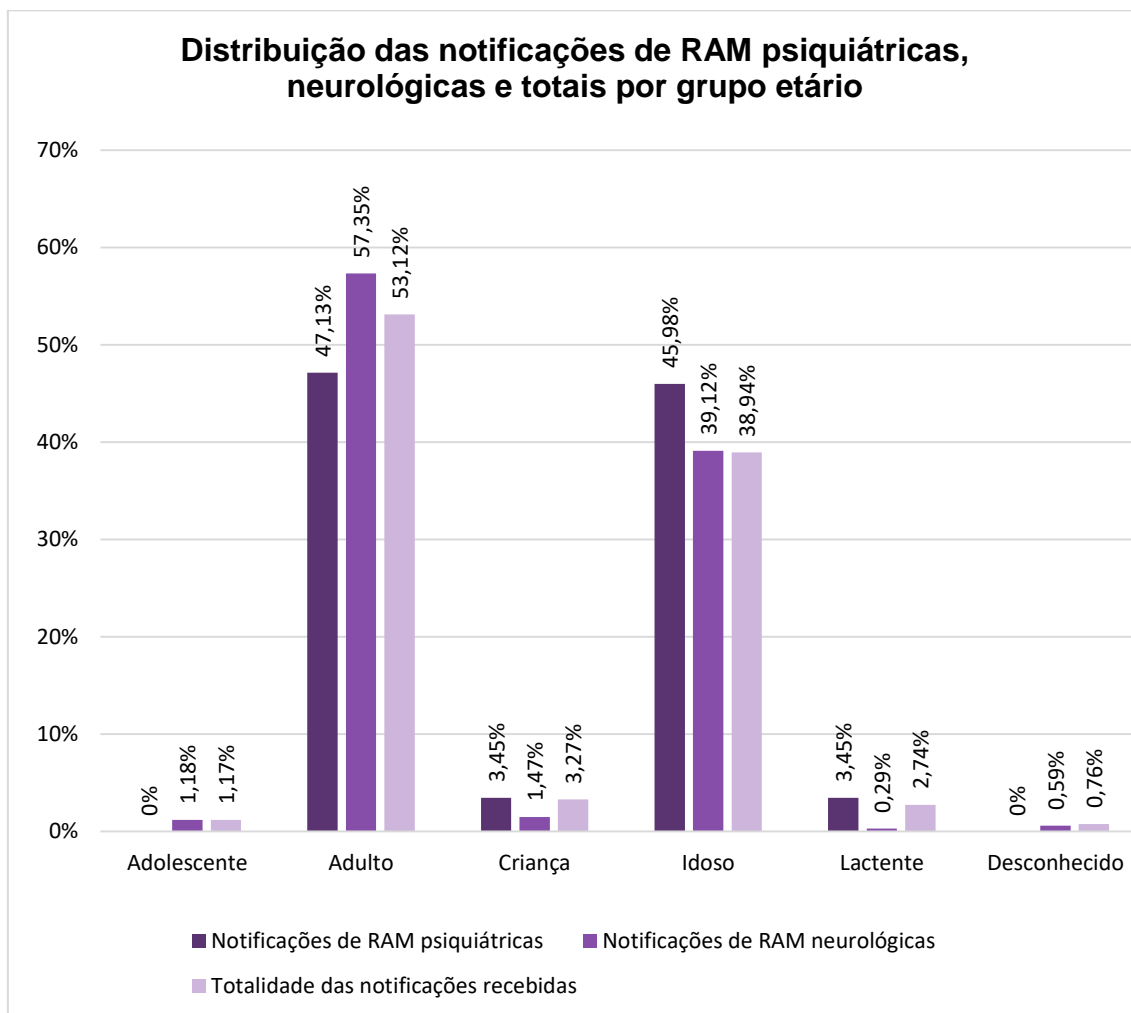


Figura 6 Distribuição dos casos em estudo por grupo etário

Género e Grupo Etário do Doente

Em relação às notificações de **RAM psiquiátricas**, as notificações recebidas cujo doente é do género feminino, a maioria pertence ao grupo etário adultos (52,46%). As notificações recebidas cujo doente é do género masculino, a maioria pertence ao grupo dos idosos (57,69%). O doente mais afetado foi a mulher adulta seguida da mulher idosa. A **tabela 11** apresenta o cruzamento destas duas variáveis.

Tabela 11 Distribuição das RAM psiquiátricas por género e grupo etário do doente

Género	Grupo etário						Total
	Adolescente	Adulto	Criança	Idoso	Lactente	Desconhecido	
Feminino	0 (0%)	32 (52,46%)	2 (3,28%)	25 (40,98%)	2 (3,28%)	0 (0%)	61 (100%)
Masculino	0 (0%)	9 (34,62%)	1 (3,85%)	15 (57,69%)	1 (3,85%)	0 (0%)	26 (100%)
Total	0 (0%)	41 (47,13%)	3 (3,45%)	40 (45,98%)	3 (3,45%)	0 (0%)	87 (100%)

Em relação às notificações de **RAM neurológicas**, as notificações recebidas cujo doente é do género feminino, a maioria pertence ao grupo etário adultos (61,51%). As notificações recebidas cujo doente é do género masculino, a maioria pertence ao grupo dos adultos e idosos (ambos 47,52%). O doente mais afetado foi a mulher adulta seguida da mulher idosa. A **tabela 12** apresenta o cruzamento destas duas variáveis.

Tabela 12 Distribuição das RAM neurológicas por género e grupo etário

Género	Grupo etário						Total
	Adolescente	Adulto	Criança	Idoso	Lactente	Desconhecido	
Feminino	4 (1,67%)	147 (61,51%)	2 (0,84%)	85 (35,56%)	0 (0%)	1 (0,42%)	239 (100%)
Masculino	0 (0%)	48 (47,52%)	3 (2,97%)	48 (47,52%)	1 (0,99%)	1 (0,99%)	101 (100%)
Total	4 (1,18%)	195 (57,35%)	5 (1,47%)	133 (39,12%)	1 (0,29%)	1 (0,59%)	340 (100%)

Em relação às **notificações totais**, as notificações recebidas cujo doente é do género feminino, a maioria pertence ao grupo etário adultos (57,70%). As notificações recebidas cujo doente é do género masculino, a maioria pertence ao grupo dos adultos ou idosos (44,76% e 44,43%, respetivamente). O doente mais afetado foi a mulher adulta seguida da mulher idosa. A **tabela 13** apresenta o cruzamento destas duas variáveis.

Tabela 13 Distribuição das notificações totais por género e grupo etário

Género	Grupo etário						Total
	Adolescente	Adulto	Criança	Idoso	Lactente	Desconhecido	
Feminino	12 (1,08%)	642 (57,70%)	31 (2,79%)	399 (35,91%)	20 (1,80%)	8 (0,72%)	1112 (100%)
Masculino	8 (1,33%)	269 (44,76%)	25 (4,16%)	267 (44,43%)	27 (4,49%)	5 (0,83%)	601 (100%)
Total	20 (1,17%)	910 (53,12%)	56 (3,27%)	666 (38,94%)	47 (2,74%)	13 (0,76%)	1713 (100%)

4.4 Caracterização dos Medicamentos Suspeitos

4.4.1 Número de Medicamentos Suspeitos Notificados

Os 87 relatos de **RAM psiquiátricas** recebidos encontram-se associados a **108 medicamentos suspeitos**. **A média de medicamentos suspeitos por notificação é de 1,24 medicamentos** (desvio padrão $\pm 0,68$), a mediana é de 1 medicamento e a moda é de 1 medicamento com 75 casos (86,21%). O mínimo foi um medicamento e o máximo foram 4 medicamentos notificados num relato.

Os 340 relatos de **RAM neurológicas** recebidos encontram-se associados a **381 medicamentos suspeitos**. **A média de medicamentos suspeitos por notificação é de 1,12 medicamentos** (desvio padrão $\pm 0,45$), a mediana é de 1 medicamento e a moda é de 1 medicamento com 312 casos (91,76%). O mínimo foi um medicamento e o máximo foram 4 medicamentos notificados num relato.

A **totalidade das notificações recebidas** (1713) são referentes a **1949 medicamentos suspeitos**. **A média de medicamentos suspeitos por notificação é de 1,14 medicamentos** (desvio padrão $\pm 0,48$), a mediana é de 1 medicamento e a moda é de 1 medicamento com 1544 casos (90,19%). O mínimo foi um medicamento e o máximo foram 7 medicamentos notificados num relato.

4.4.2 Genérico/ Não Genérico

Quanto às **notificações de RAM psiquiátricas**, 67,12% estão associadas a medicamentos de marca e 32,88% a medicamentos genéricos.

Quanto às **notificações de RAM psiquiátricas**, 68,45% são referentes a medicamentos de marca e 31,55% referem-se a medicamentos genéricos.

Quanto à **totalidade dos relatos**, 74,54% estiveram associados a medicamentos de marca e 25,46% a medicamentos genéricos.

4.4.3 Grupos Anatômicos dos Medicamentos Mais Frequentemente Notificados (ATC 1º nível)

Em relação às notificações de **RAM psiquiátricas**, a maior parte dos medicamentos associados dizem respeito ao grupo N do 1º nível do grupo ATC, que corresponde a fármacos que atuam no sistema nervoso (44,4% dos casos). O 2º grupo mais associado a esta tipologia de RAM foi o da terapêutica anti-infecciosa (13,1% dos casos). Os cinco grupos de medicamentos mais frequentemente associados a este tipo de RAM encontram-se na **figura 7**.

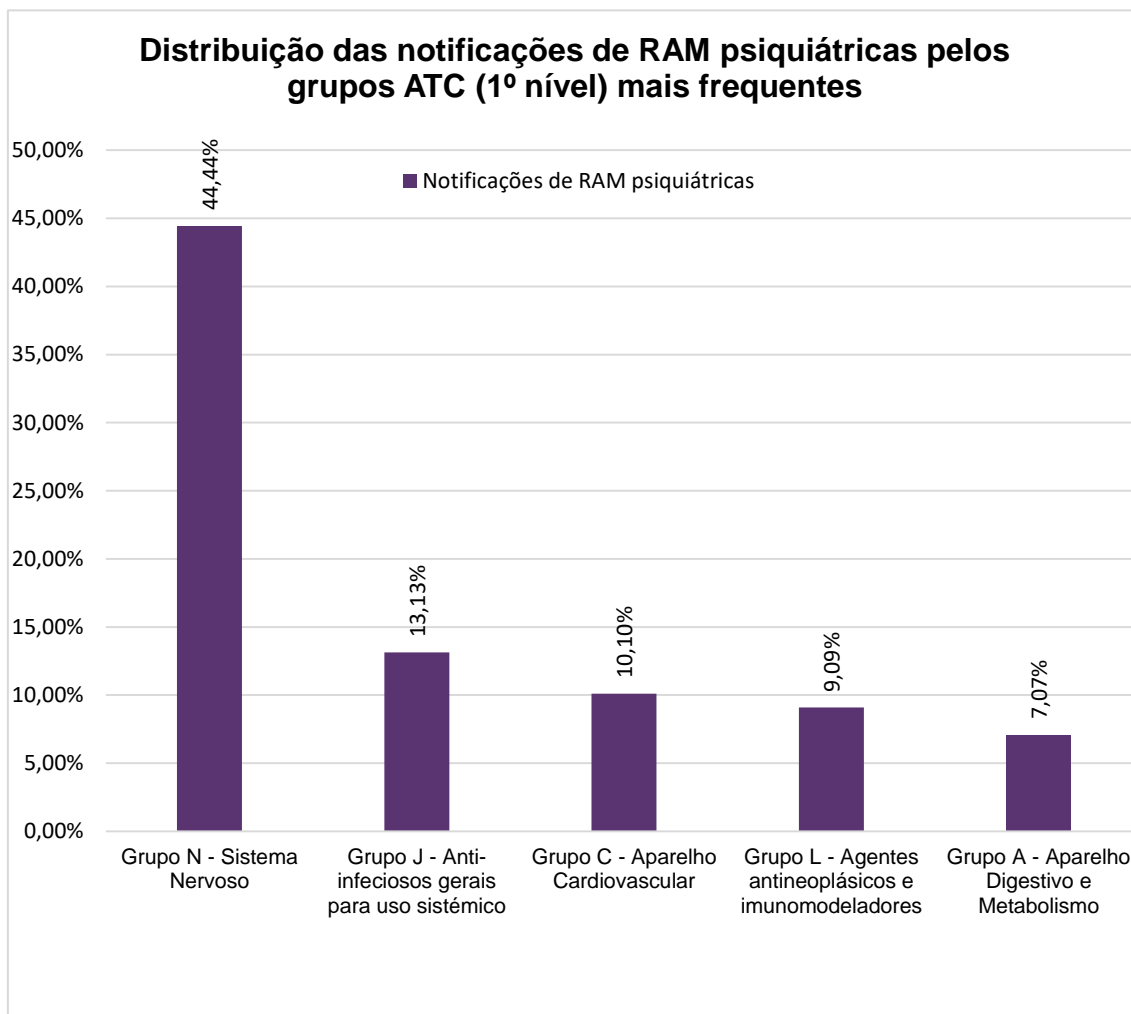


Figura 7 Distribuição das notificações de RAM psiquiátricas pelos grupos ATC (1º nível)

Em relação às notificações de **RAM neurológicas**, tal como acontece com as RAM acima referidas, a maior parte dos medicamentos associados dizem respeito ao grupo N do 1º nível do grupo ATC, que corresponde a fármacos que atuam no sistema nervoso (24,7%). O 2º grupo mais associado a esta tipologia de RAM foi o da terapêutica anti-infecciosa (19,9%). Os cinco grupos de medicamentos mais frequentemente associados a este tipo de RAM encontram-se na **figura 8**.

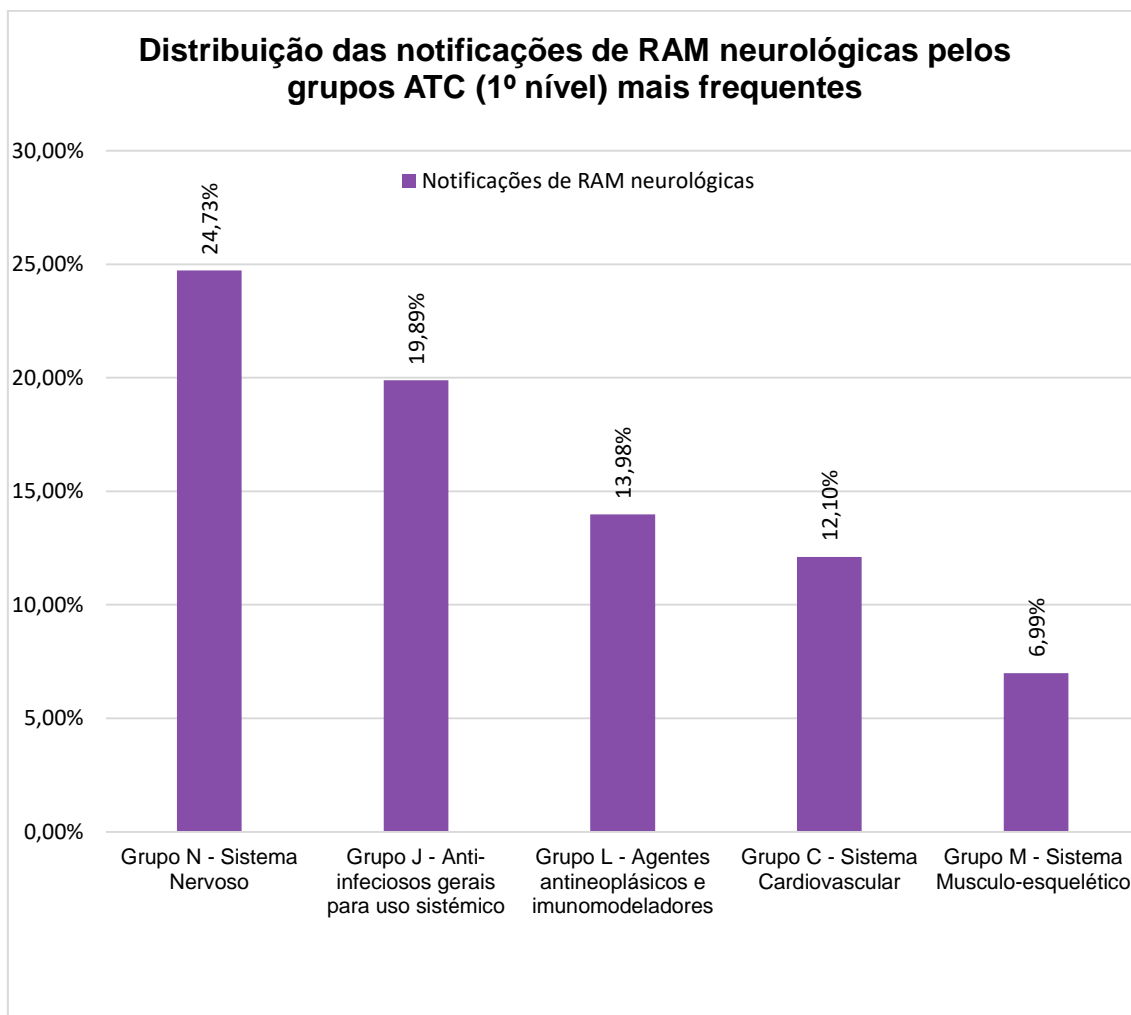


Figura 8 Distribuição das notificações de RAM neurológicas pelos grupos ATC (1º nível)

4.4.4 Grupos Farmacológicos Mais Frequentemente Associados (ATC 3º nível)

Em relação aos medicamentos associados a **RAM psiquiátricas**, as principais classes notificadas (ATC 3º nível) são as que se encontram na **tabela 14**. Destacam-se a classe dos **antidepressivos** e os **hipoglicemiantes orais**.

Tabela 14 Distribuição das RAM psiquiátricas por ATC 3º nível

Classe de Medicamentos (ATC 3º nível)	Frequências absolutas	Frequências relativas
Antidepressivos (N06A)	14	14,14%
Hipoglicemiantes orais (A10B)	7	7,07%
Antivirais para uso sistêmico (J05A)	6	6,06%
Analgésicos e antipiréticos (N02B)	5	5,05%
Antiepiléticos (N03A)	5	5,05%

Em relação aos medicamentos associados a **RAM neurológicas**, as principais classes notificadas são as que se encontram na **tabela 15**. Destacam-se a classe dos **antidepressivos** e as **vacinas virais**.

Tabela 15 Distribuição das RAM neurológicas por ATC 3º nível

Classe de Medicamentos (ATC 3º nível)	Frequências absolutas	Frequências relativas
Antidepressivos (N06A)	25	6,72%
Vacinas virais (J07B)	22	5,91%
Antivirais para uso sistêmico (J05A)	21	5,65%
Hipoglicemiantes orais (A10B)	19	5,11%
Outros agentes antineoplásicos (L01X)	14	3,49%

4.4.5 Substâncias Químicas Mais Frequentemente Associadas (ATC 5º nível)

Relativamente às notificações de **reações adversas psiquiátricas**, os principais medicamentos associados a este tipo de RAM são os que se encontram na **tabela 16**. Destacam-se o **Zolpidem**, a **Pregabalina** e **Venlafaxina**.

Tabela 16 Distribuição das RAM psiquiátricas por substâncias químicas mais frequentes

Substância Química (ATC 5º nível)	Frequências absolutas	Frequências relativas
Zolpidem	4	4,04%
Pregabalina	3	3,03%
Venlafaxina	3	3,03%
Alprazolam	2	2,02%
Clonazepam	2	2,02%
Efavirenz	2	2,02%
Fluvoxamina	2	2,02%
Mirtazapina	2	2,02%

Relativamente às notificações de **reações adversas neurológicas**, os principais medicamentos associados a este tipo de RAM são os que se encontram na **tabela 17**, da qual destacamos a **Vacina contra a pandemia da gripe** e o **Anastrozol**.

Tabela 17 Distribuição das notificações de RAM neurológicas por substâncias químicas mais frequentes

Substância Química (ATC 5º nível)	Frequências absolutas	Frequências relativas
Vacina contra a pandemia da gripe	16	4,30%
Anastrozol	10	2,69%
Óxido férrico sacarosado	9	2,42%
Mirtazapina	7	1,88%
Venlafaxina	7	1,88%
Cloridrato de ciclobenzaprina	5	1,34%
Rituximab	5	1,34%
Vacina contra a difteria e o tétano	5	1,34%

4.5 Caracterização das Reações Adversas Medicamentosas

4.5.1 Número de RAM recebidas (LLT)

Os 87 relatos de **RAM psiquiátricas** recebidos encontram-se associados a 287 reações adversas. A **média** por notificação é **3,3 RAM** (desvio padrão $\pm 2,15$), a mediana é de 3 RAM e a moda é de 1 RAM com 19 casos (21,84%). O mínimo foi uma RAM e o máximo foram 12 RAM notificadas num relato.

Os 340 casos de **RAM neurológicas** recebidos encontram-se associados a 1190 reações adversas. A **média** por notificação é **3,5 RAM** (desvio padrão $\pm 2,09$), a mediana é de 3 RAM e a moda é de 2 RAM com 72 casos (21,18%). O mínimo foi uma RAM e o máximo foram 16 RAM notificadas num relato.

No que diz respeito à **totalidade das notificações recebidas** (1713), estas encontram-se associados a 4312 reações adversas. A **média de RAM** por notificação é de **2,52** (desvio padrão $\pm 1,68$), a mediana é de 1 RAM e a moda é de 1 RAM com 566 casos (33,04%). O mínimo foi uma RAM e o máximo foram 16 RAM notificadas num relato.

4.5.2 Descrição/ Não Descrição da RAM no RCM

Quanto às notificações com **RAM psiquiátricas**, 63,22% das RAM não se encontravam descritas no Resumo das Características do Medicamento.

Quanto às notificações com **RAM neurológicas**, 55% das RAM não se encontravam descritas no RCM.

Quanto à **totalidade dos relatos**, 63,51% das RAM não se encontravam descritas no RCM do medicamento suspeito.

A **figura 9** mostra a distribuição das RAM em estudo por descrição da RAM no RCM ou não.

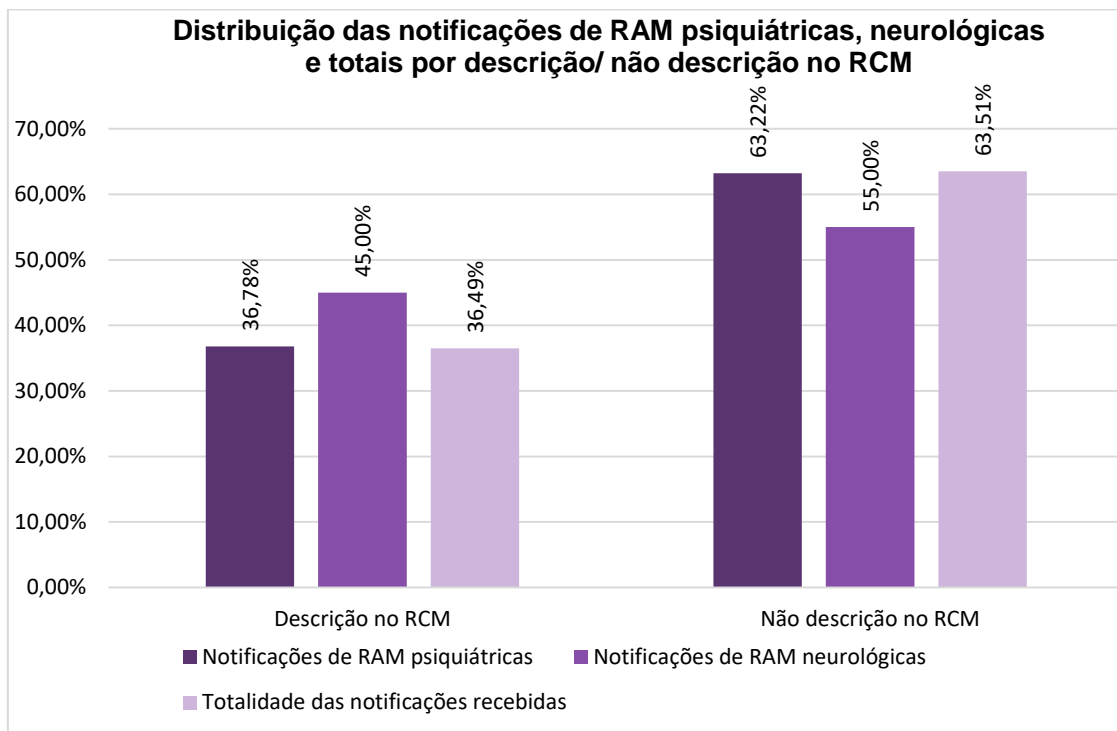


Figura 9 Distribuição das RAM em estudo por descrição/ não descrição no RCM

4.5.3 Gravidade da RAM (Grave/ Não Grave)

Relativamente às **RAM psiquiátricas**, foram notificadas 15 RAM consideradas graves, que corresponde a 12,24% dos relatos.

Quanto às notificações com **RAM neurológicas**, foram recebidas pela UFS 42 RAM graves, que corresponde a 12,35% dos casos.

Quanto à **totalidade dos relatos**, foram notificadas 491 reações adversas graves (28,66%).

A **figura 10** mostra a gravidade da RAM para as notificações de RAM psiquiátricas, neurológicas e totais.

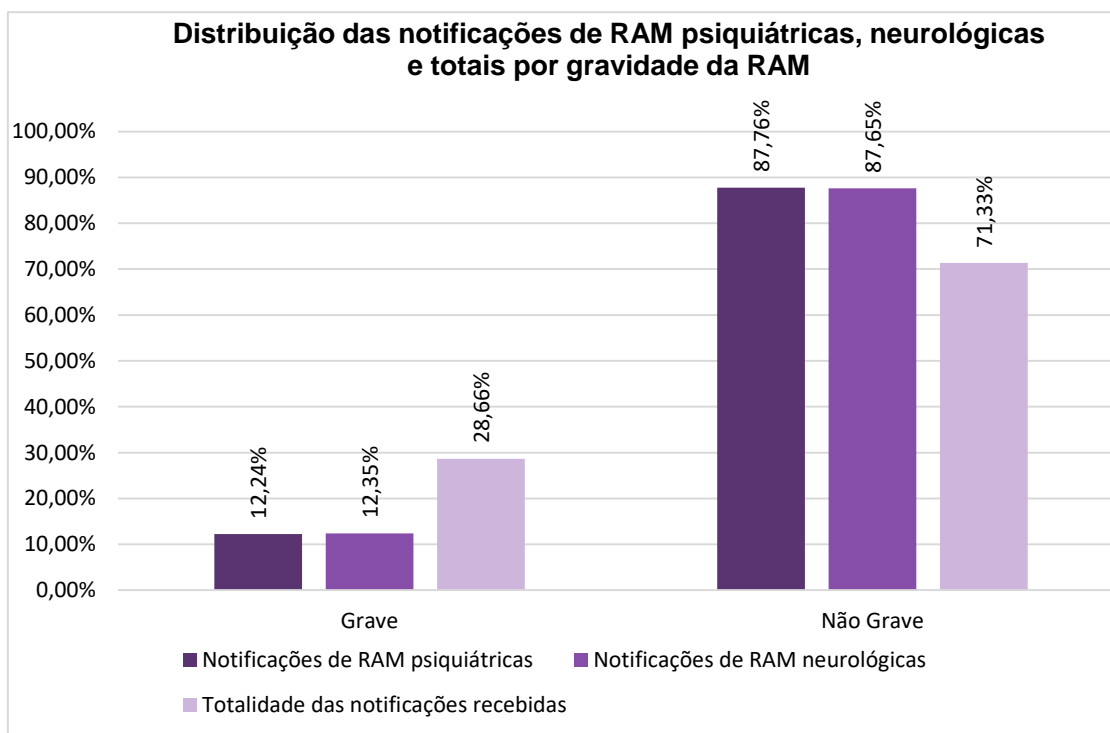


Figura 10 Distribuição das RAM em estudo por gravidade da RAM (grave/ não grave)

4.5.4 Critério de Gravidade da RAM

Das **15 RAM psiquiátricas graves**, 3 casos (20%) colocaram a vida do doente em risco e 4 casos (26,67%) levaram à hospitalização. Não foi reportado nenhum caso de morte.

Das **42 RAM neurológicas graves**, 9 casos (21,43%) colocaram a vida do doente em risco e 11 casos (26,19%) levaram à hospitalização. Verificou-se 1 caso que levou à morte do doente afetado.

Das **491 RAM graves** recebidas pela UFS no período em estudo, 90 casos (18,33%) colocaram a vida do doente em risco e 163 casos (33,20%) levaram à hospitalização.

A **figura 11** ilustra a distribuição das RAM psiquiátricas, neurológicas e totais por critério de gravidade da reação adversa.

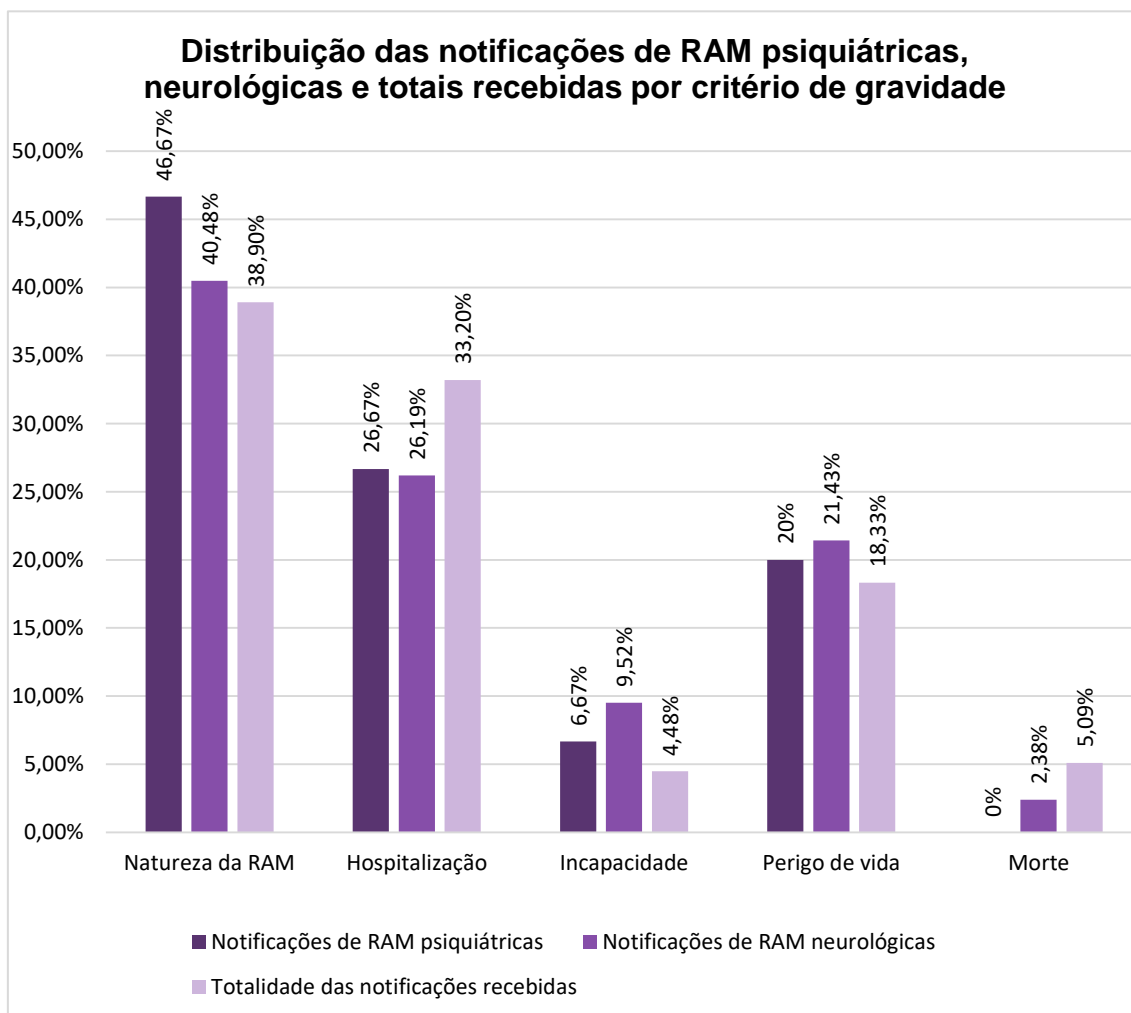


Figura 11 Distribuição dos casos das RAM estudadas por critério de gravidade

Critério de Gravidade da RAM e Categoria Profissional do Notificador

Em relação às **RAM psiquiátricas**, 66,67% dos casos graves foram notificados por farmacêuticos e 20% por médicos. A maioria das notificações com o critério de gravidade *Natureza da RAM*, *Hospitalização* e *Perigo de Vida*, foram enviadas por um farmacêutico. A única notificação com o critério de gravidade *Incapacidade* também foi enviada por um farmacêutico. A **tabela 18** mostra o resultado do cruzamento destas duas variáveis.

Tabela 18 Distribuição das RAM psiquiátricas por critério de gravidade e categoria profissional

Critério de Gravidade da RAM	Categoria profissional do notificador							Total
	Enfermeiro	Farmacêutico	Médico	Técnico de enfermagem	Técnico de farmácia	Técnico de radiologia	Utente	
<i>Natureza da RAM</i>	1 (14,29%)	5 (71,43%)	0 (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,29%)	7 (100%)
<i>Hospitalização</i>	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
<i>Incapacidade</i>	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
<i>Perigo de vida</i>	0 (0%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
<i>Morte</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	1 (6,67%)	10 (66,67%)	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)	15 (100%)

Relativamente às **RAM neurológicas**, 76,19% dos casos graves foram notificados por farmacêuticos e 11,90% por médicos. A maioria das notificações com o critério de gravidade *Natureza da RAM* e *Hospitalização* foram enviadas por um farmacêutico. A única notificação com o critério de gravidade *Morte* também foi enviada por um farmacêutico. A **tabela 19** mostra o resultado do cruzamento destas duas variáveis.

Tabela 19 Distribuição das RAM neurológicas por critério de gravidade e categoria profissional

Critério de Gravidade da RAM	Categoria profissional do notificador							Total
	Enfermeiro	Farmacêutico	Médico	Técnico de enfermagem	Técnico de farmácia	Técnico de radiologia	Utente	
<i>Natureza da RAM</i>	1 (5,88%)	12 (70,59%)	3 (17,65%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,88%)	17 (100%)
<i>Hospitalização</i>	1 (9,09%)	10 (90,91%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)
<i>Incapacidade</i>	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	4 (100%)
<i>Perigo de vida</i>	0 (0%)	7 (77,78%)	1 (11,11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11,11%)	9 (100%)
<i>Morte</i>	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Total	2 (4,76%)	32 (76,19%)	5 (11,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7,14%)	42 (100%)

Quanto à **totalidade das notificações** enviadas, 72,91% dos casos graves foram notificados por farmacêuticos e 20,57% por médicos. A maioria das notificações com o critério de gravidade *Natureza da RAM* e *Hospitalização* foram enviadas por um farmacêutico, seguindo-se o médico e o enfermeiro. A **tabela 20** mostra o resultado do cruzamento destas duas variáveis.

Tabela 20 Distribuição das RAM totais por critério de gravidade e categoria profissional

Critério de Gravidade da RAM	Categoria profissional do notificador							Total
	Enfermeiro	Farmacêutico	Médico	Técnico de enfermagem	Técnico de farmácia	Técnico de radiologia	Utente	
<i>Natureza da RAM</i>	9 (4,71%)	129 (67,54%)	45 (23,56%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,05%)	6 (3,14%)	191 (100%)
<i>Hospitalização</i>	5 (3,07%)	134 (82,21%)	23 (14,11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,61%)	163 (100%)
<i>Incapacidade</i>	0 (0%)	15 (68,18%)	5 (22,73%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,09%)	22 (100%)
<i>Perigo de vida</i>	1 (1,11%)	62 (68,89%)	24 (26,67%)	1 (1,11%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,22%)	90 (100%)
<i>Morte</i>	2 (8%)	18 (72%)	4 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	25 (100%)
Total	17 (3,46%)	358 (72,91%)	101 (20,57%)	1 (0,20%)	0 (0%)	2 (0,40%)	12 (2,44%)	491 (100%)

4.5.5 Evolução da RAM

Na maioria das **RAM psiquiátricas notificadas**, a cura foi a evolução mais frequente (60,92%). É de destacar que existe uma percentagem significativa de RAM com evolução desconhecida (14,94%). A morte ocorreu em 1,15% das notificações (1 caso).

Na maior parte das **RAM neurológicas notificadas**, a cura foi a evolução mais frequente (69,41%). É de realçar que existe uma percentagem significativa de RAM com evolução desconhecida (16,76%). A morte ocorreu em 0,29% das notificações (1 caso).

Quanto às **notificações totais**, a cura é a evolução mais frequente (56,86%). 24,40% dos casos apresentam uma evolução desconhecida. 1,40% (24 casos) levaram à morte do doente afetado pela RAM.

A figura que se segue, **figura 12**, apresenta a distribuição dos casos em estudo por evolução da RAM.

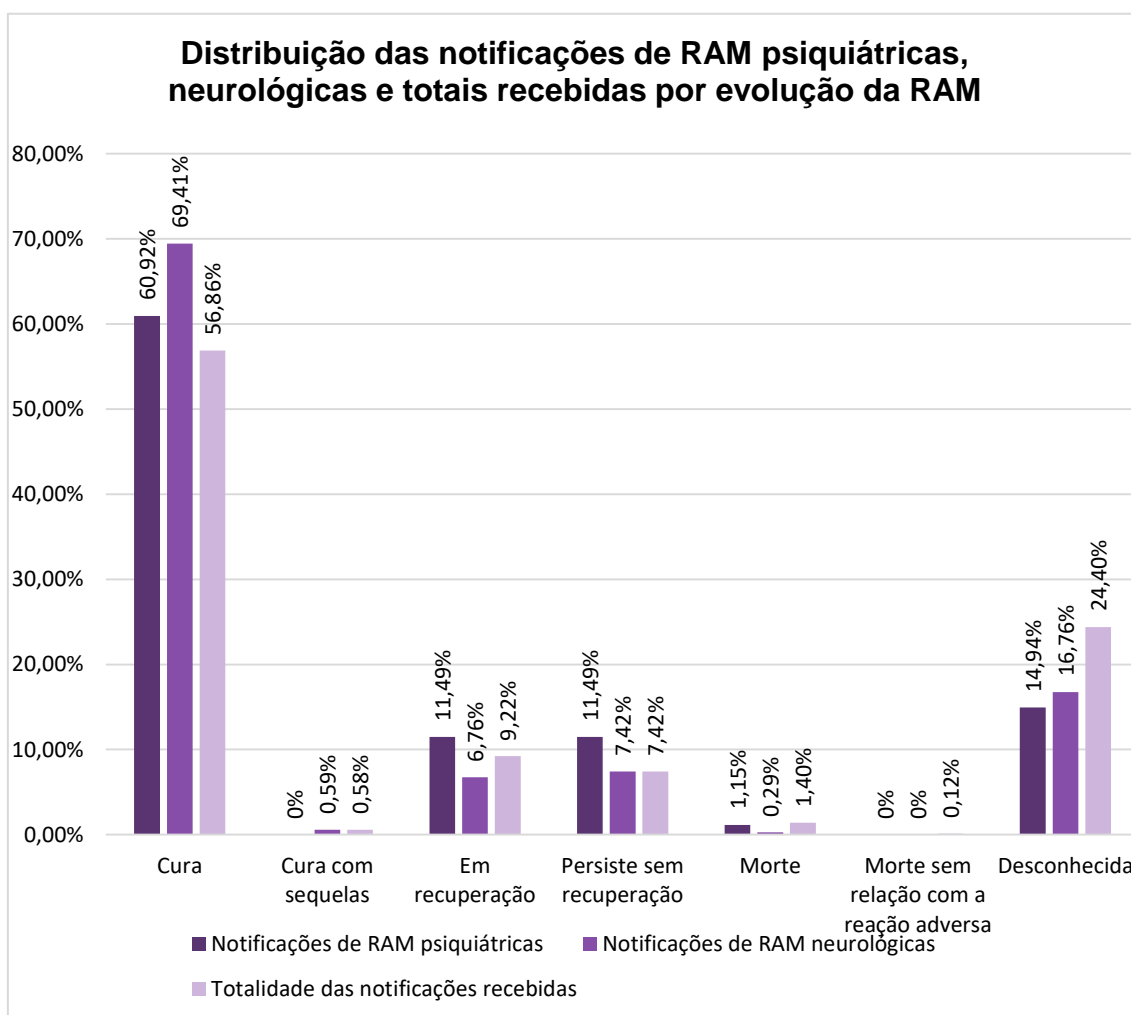


Figura 12 Distribuição das notificações de RAM em estudo por evolução da RAM

4.5.6 Imputação de Causalidade

Tendo em conta as notificações de **RAM psiquiátricas**, a maioria dos casos foram classificados como possível a relação entre o medicamento suspeito e a RAM (73,56%), seguindo-se o grau de probabilidade provável (21,84%). Não foi reportada nenhuma RAM cuja imputação de causalidade seja improvável.

Tendo em conta as notificações de **RAM neurológicas**, a maioria dos casos foram classificados como possível a relação entre o medicamento suspeito e a RAM (48,82%), seguindo-se o grau de probabilidade provável (38,53%).

Quanto à **totalidade das notificações recebidas**, a grande parte dos casos foram classificados como possível a relação entre o medicamento suspeito e a RAM (41,80%), seguindo-se o grau de probabilidade provável (37,48%). O grau de probabilidade improvável só foi atribuído a 3,21% dos casos.

A **figura 13** mostra a distribuição das RAM referidas por imputação de causalidade.

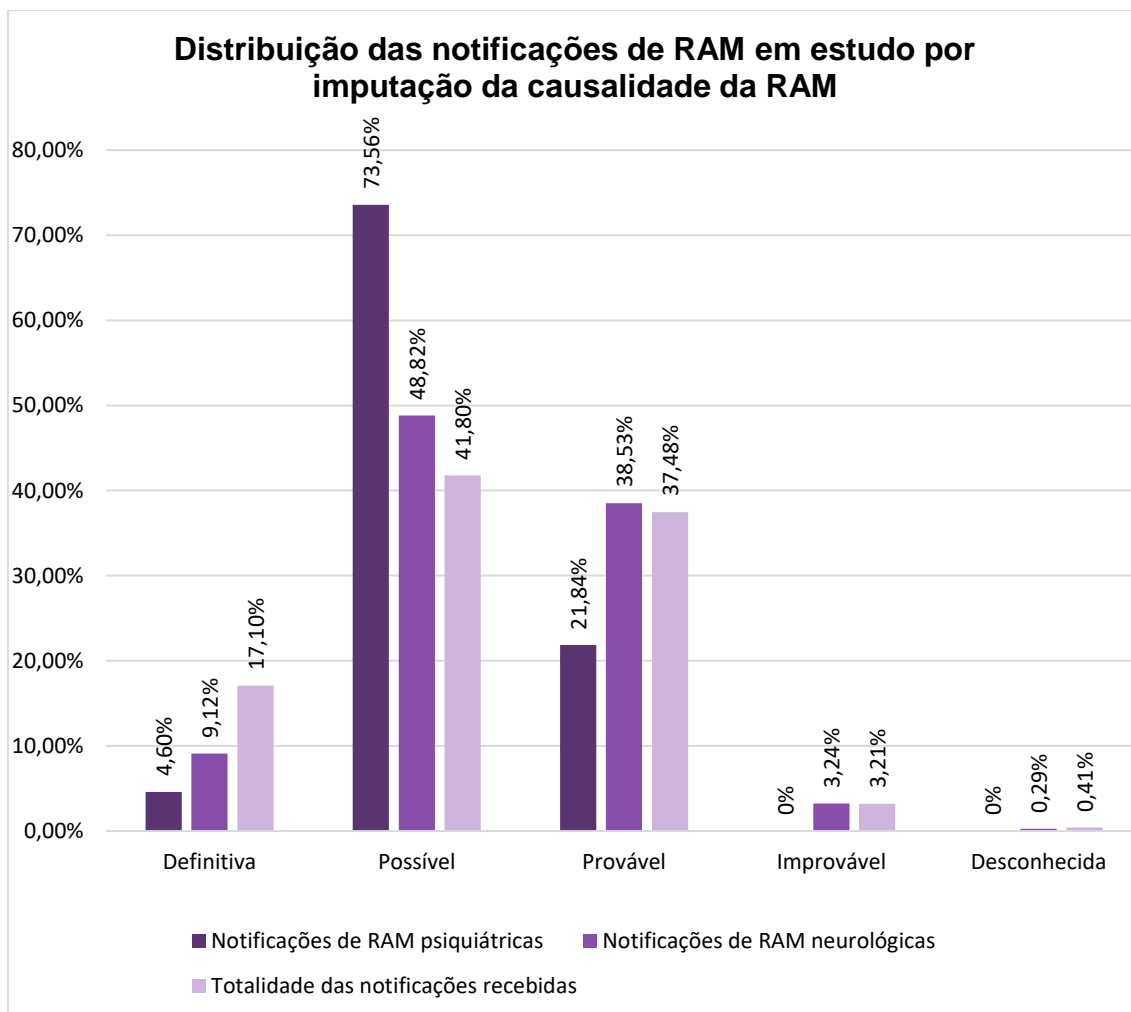


Figura 13 Distribuição das notificações das RAM em estudo por imputação de causalidade da RAM

Descrição/ Não Descrição da RAM no RCM e Imputação de Causalidade

Relativamente às **RAM psiquiátricas**, tanto para as RAM descritas como para as não descritas, a grande maioria distribuem-se pela relação possível ou provável entre o medicamento suspeito e a RAM (94,55% para as não descritas e 96,88% para as descritas). Não existe nenhum caso com imputação improvável quer para as RAM descritas quer para as não descritas. Os resultados relativos à imputação de causalidade e se a RAM reportada encontrava-se descrita ou não no RCM encontram-se na **tabela 21**.

Tabela 21 Distribuição das RAM psiquiátricas notificadas por imputação de causalidade e se a RAM encontram-se descrita no RCM ou não

Descrição/ não descrição no RCM	Imputação de causalidade					Total
	Definitiva	Possível	Provável	Improvável	Desconhecida	
<i>Não</i>	3 (5,45%)	40 (72,73%)	12 (21,82%)	0 (0%)	0 (0%)	55 (100%)
<i>Sim</i>	1 (3,13%)	24 (75%)	7 (21,88%)	0 (0%)	0 (0%)	32 (100%)
Total	4 (4,60%)	64 (73,56%)	19 (21,84%)	0 (0%)	0 (0%)	87 (100%)

Relativamente às **RAM neurológicas**, tanto para as RAM descritas como para as não descritas, a maioria distribuem-se pela relação possível ou provável (85,57% para as não descritas e 89,54% para as descritas). Destaca-se o facto das 11 RAM (5,88%) consideradas improváveis de estarem relacionadas com o medicamento suspeito não estarem descritas no RCM. Os resultados relativos à imputação de causalidade e se a RAM reportada encontrava-se descrita ou não no RCM encontram-se na **tabela 22**.

Tabela 22 Distribuição das RAM neurológicas notificadas por imputação de causalidade e se a RAM se encontrava descrita no RCM ou não

Descrição/ não descrição no RCM	Imputação de causalidade					Total
	Definitiva	Possível	Provável	Improvável	Desconhecida	
<i>Não</i>	15 (8,02%)	98 (52,41%)	62 (33,16%)	11 (5,88%)	1 (0,53%)	187 (100%)
<i>Sim</i>	16 (10,46%)	68 (44,44%)	69 (45,10%)	0 (0%)	0 (0%)	153 (100%)
Total	31 (9,12%)	166 (42,82%)	131 (38,53%)	11 (3,24%)	1 (0,29%)	340 (100%)

Relativamente à **totalidade das notificações**, tanto para as RAM descritas como para as não descritas, a maioria distribuem-se pela relação possível ou provável (81,80% para as não descritas e 78,45% para as descritas). A grande maioria de casos considerados improváveis, não se encontravam descritos no RCM (90%). Os resultados relativos ao cruzamento destas duas variáveis encontram-se na **tabela 23** (contudo não existem dados de 11 casos reportados).

Tabela 23 Distribuição da totalidade das notificações recebidas por imputação de causalidade e por descrição/ não descrição no RCM

Descrição/ não descrição no RCM	Imputação de causalidade					Total
	Definitiva	Possível	Provável	Improvável	Desconhecida	
<i>Não</i>	62 (9,98%)	313 (50,40%)	195 (31,40%)	50 (8,05%)	1 (0,16%)	621 (100%)
<i>Sim</i>	226 (20,91%)	401 (37,10%)	447 (41,35%)	5 (0,46%)	1 (0,09%)	1081 (100%)
Total	288 (16,92%)	714 (41,95%)	642 (37,72%)	55 (3,23%)	2 (0,12%)	1702 (100%)

4.5.7 Distribuição da totalidade das notificações por SOC

Das 1713 notificações recebidas pela UFS, estas encontravam-se associadas a uma ou mais SOC (System Organ Class), assim sendo, foram notificadas 3127 SOC no período em estudo, cuja distribuição encontra-se na seguinte (**tabela 24**).

Tabela 24 Distribuição das notificações recebidas pela UFS de 2012 a 2016 por SOC

Designação da SOC (MedDRA)	Frequências absolutas	Frequências relativas
1º Perturbações gerais e alterações no local de administração (SOC 8)	655	20,95%
2º Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (SOC 24)	427	13,66%
3º Doenças gastrointestinais (SOC 7)	417	13,34%
4º Doenças do sistema nervoso (SOC 17)	340	10,87%
5º Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (SOC 23)	189	6,04%
6º Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos (SOC 15)	164	5,24%
7º Exames complementares de diagnóstico (SOC 13)	130	4,15%
8º Vasculopatias (SOC 27)	99	3,16%
9º Perturbações do foro psiquiátrico (SOC 20)	87	2,78%
10º Afeções oculares (SOC 6)	82	2,62%
11º Doenças do metabolismo e da nutrição (SOC 14)	76	2,43%
12º Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações (SOC 12)	75	2,40%
13º Doenças cardíacas (SOC 2)	74	2,37%
14º Doenças do sistema imunitário (SOC 10)	72	2,30%
15º Doenças renais e urinárias (SOC 21)	55	1,76%
16º Infecções e infestações (SOC 11)	52	1,66%
17º Doenças do sangue e do sistema linfático (SOC 1)	44	1,40%
18º Doenças dos órgãos genitais e da mama (SOC 22)	32	1,02%
19º Afeções hepatobiliares (SOC 9)	19	0,61%
20º Problemas de produtos (SOC 19)	10	0,32%
21º Afeções do ouvido e do labirinto (SOC 6)	9	0,29%
22º Procedimentos cirúrgicos e médicos (SOC 12)	7	0,22%
23º Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (SOC 16)	6	0,19%
24º Circunstâncias sociais (SOC 25)	4	0,22%
25º Afeções congénitas, familiares e genéticas (SOC 3)	1	0,03%
26º Doenças endócrinas (SOC 5)	1	0,03%
27º Situações na gravidez, no puerpério e perinatais (SOC 18)	0	0%
Total	3127	100%

4.5.8 Classificação das RAM notificadas por LLT mais frequentes

As **reações adversas psiquiátricas** mais frequentes, tendo em conta a classificação LLT (Lowest Level Term) são as que se encontram na **tabela 25**. Destacam-se a insónia, a agitação e a confusão.

Tabela 25 Distribuição das reações adversas psiquiátricas (LLT) mais frequentes

Reação Adversa Medicamentosa (LLT)	<i>Frequências absolutas</i>	<i>Frequências relativas</i>
Insónia	14	4,87%
Agitação	13	4,53%
Confusão	12	4,18%
Apatia	10	3,84%
Ansiedade	7	2,44%

As **reações adversas neurológicas** mais frequentes, tendo em conta a classificação LLT (Lowest Level Term) são as que se encontram na **tabela 26**. Destacam-se as tonturas, as cefaleias e os tremores.

Tabela 26 Distribuição das reações adversas neurológicas (LLT) mais frequentes

Reação Adversa Medicamentosa (LLT)	<i>Frequências absolutas</i>	<i>Frequências relativas</i>
Tonturas	94	7,8%
Cefaleias	84	7,1%
Tremores	43	3,6%
Parestesia	20	1,68%
Espasmos	5	0,42%

5. Discussão dos Resultados

5.1 Caracterização da Notificação Espontânea

De 2012 a 2016, período em estudo, foram recebidas 1713 notificações espontâneas pela UFS. Relativamente às reações adversas medicamentosas psiquiátricas e neurológicas, o ano em que foram recebidas menos notificações foi 2014 (14 notificações de RAM psiquiátricas e 48 notificações de RAM neurológicas) e o ano em que foram recebidos mais relatos foi em 2015 (22 notificações de RAM psiquiátricas e 78 notificações de RAM neurológicas). De acordo com os relatórios anuais de 2012 a 2016 do INFARMED I.P., durante este período foram recebidas 22571 notificações de suspeitas de RAM a nível nacional, o que significa que as notificações recebidas pela UFS correspondem a 7,60% das notificações que constam nos relatórios. Segundo o Relatório da Análise de Dados do SVIG de 2009 a 2011, o número anual de notificações de RAM têm vindo a aumentar, de uma forma geral, de 1992 a 2011, sendo que o maior aumento ocorreu de 2000 para 2001 (de 641 para 1342 notificações, que corresponde a um aumento de 47,8%). (53,54)

A maioria das notificações recebidas das RAM psiquiátricas, neurológicas e a totalidade das reações foram enviadas de forma online, através do sítio eletrónico da UFS, e foram, respetivamente, 58,62%; 62,06% e 65,73%, o que possivelmente esteve associado à facilidade e rapidez que caracteriza esta via de notificação. A maioria dos notificadores que utilizam o telefone são os utentes (97,3% em relação à totalidade das reações), ao contrário do que acontece quando é um profissional de saúde a notificar em que esta via é das menos utilizadas, o que mostra que o Portal RAM e os sítios eletrónicos do Infarmed e das unidades de farmacovigilância não são conhecidos pela população geral como um local onde podem ser notificadas suspeitas de reações adversas. Segundo o relatório Anual de Atividades de 2016 da UFS, a via de notificação por telefone é a via preferencial dos utentes e assume, curiosamente, o 2º lugar da via de receção. (55)

5.2 Caracterização do Notificador

Em relação à categoria profissional do notificador, o farmacêutico foi o profissional que mais notificou, tanto a nível das reações adversas psiquiátricas (75,86%) e neurológicas (77,06%) como a totalidade das reações recebidas pela unidade (76,07%), sendo que o médico assume o 2º lugar. De acordo com os dados anuais do relatório do Infarmed do período em estudo, em todos os anos, à exceção de 2012, o médico foi o profissional responsável pela maioria das notificações, e o farmacêutico assume o 2º lugar, situação que não se verifica no ano 2012 em que o farmacêutico foi quem mais notificou (53,54%). Para a UFS em particular este destaque do Farmacêutico como principal notificador está associado ao facto desta Unidade possuir 10 delegados de Farmacovigilância, à data todos farmacêuticos.

Relativamente à instituição do notificador, no caso das notificações de reações adversas psiquiátricas e neurológicas a maioria teve origem na farmácia comunitária (53% e 43%; respetivamente), o que não se verifica com a totalidade das reações adversas reportadas, em que hospital é a principal instituição a notificar (52%). Segundo o Relatório Anual de Atividades de 2016 da UFS, a maioria dos delegados de farmacovigilância são farmacêuticos hospitalares (7 de 10 farmacêuticos), o que pode

explicar o facto da maioria da totalidade das notificações serem enviadas de um hospital. Relativamente às notificações de RAM psiquiátricas e neurológicas, a sua origem na farmácia comunitária pode ser explicada pelo facto da maioria dos medicamentos que causam estas RAM serem de utilização comum em ambiente comunitário. (55)

Como seria de esperar, a maioria das notificações enviadas pela farmácia comunitária, são realizadas por um farmacêutico. Em relação à instituição *Hospital*, seria de esperar uma distribuição mais uniforme entre médicos e farmacêuticos, contudo os farmacêuticos foram responsáveis por notificar 76%, 84% e 82% das RAM psiquiátricas, neurológicas e totais provenientes do hospital. O farmacêutico comunitário foi o principal notificador das notificações das RAM em estudo, seguindo-se o farmacêutico hospitalar. Estes resultados mostram a importância do farmacêutico hospitalar e comunitário no que concerne à segurança do medicamento e ao conhecimento de novos dados sobre esta.

O distrito que mais reportou foi Faro (para ambas as RAM) e segundo o Relatório Anual de Atividade de 2016 da UFS, a região de Faro foi aquela que mais contribuiu para os casos reportados à UFS naquele ano (45%). Tal situação pode ser explicada devido ao facto, de, segundo o mesmo relatório, 3 dos 10 delegados de farmacovigilância exercerem as suas funções neste distrito e o mesmo estar dotado de 2 hospitais de grande dimensão. O relatório anterior refere também a fraca contribuição do distrito de Portalegre, situação que se verifica neste estudo também. Estes resultados sugerem a necessidade de ações de formação neste distrito para sensibilizar os profissionais de saúde à notificação espontânea. (55).

Do cruzamento das variáveis *Tipo de Instituição* e *Distrito do Notificador* é possível concluir que a maioria das notificações originárias da farmácia são provenientes do distrito de Faro e a maior parte dos relatos originários do hospital são provenientes do distrito de Évora. Situação que se verifica para as RAM em estudo (psiquiátricas e neurológicas). Quanto à totalidade das RAM recebidas, sejam as notificações originárias na farmácia ou no hospital, ambas foram relatadas de Faro.

A contribuição dos delegados de farmacovigilância da unidade é muito significativa visto que foram responsáveis por notificar 32,18% das RAM psiquiátricas; 22,06% das RAM neurológicas e 25,28% da totalidade das notificações. Estes valores são consistentes com o valor apresentado no Relatório Anual de Atividades de 2013 da UFS, que mostra que os delegados de farmacovigilância são responsáveis por 32% dos casos. O Relatório de Atividades Anual de 2016 da UFS concluiu que a influência dos delegados de farmacovigilância exprimiu-se em 69%, isto é, o número de relatos realizados não resulta apenas diretamente da notificação por delegados mas igualmente da sua ação de promoção da notificação espontânea na sua instituição, o que nos mostra a relevância destes colaboradores para a atividade da unidade. (55,56)

5.3 Caracterização do Doente

A maioria dos casos recebidos pela unidade dizem respeito a indivíduos do sexo feminino, especificamente, 70,11% das notificações de RAM psiquiátricas; 70,29% das notificações de RAM neurológicas e 64,86% da totalidade dos casos. Segundo o estudo, Miller 2001, os indivíduos do sexo feminino são mais suscetíveis a reações adversas medicamentosas do que os do sexo masculino. São vários os fatores que justificam esta situação, incluindo, a farmacocinética e farmacodinâmica diferentes, as mulheres são

mais propensas a reportar reações adversas do que os homens e as mulheres tomam mais medicamentos do que os homens. Um exemplo que comprova este facto é o CYP3A4 que é mais ativo género feminino do que no género masculino e, visto que, aproximadamente 50% dos fármacos são metabolizados por esta enzima, o metabolismo varia consoante o género. (57)

A média de idades é consistente com as RAM em estudo (57,1 anos para as psiquiátricas e 57,7 anos para as neurológicas) e com a totalidade das notificações (54,8 anos). Em concordância, o grupo etário mais afetado é grupo dos adultos. Estes resultados não estão de acordo com o estudo, Alomar 2014, que investigou os fatores predisponentes para a ocorrência de reações adversas medicamentosas e que concluiu que os géneros mais afetados são os recém-nascidos, crianças e idosos. Uma das razões é o facto de estes grupos não serem incluídos nos ensaios clínicos, o que pode levar a uma absorção e metabolização do fármaco mais variável e menos previsível. Tal não se verificou no presente estudo, no qual estão a ser estudadas reações adversas psiquiátricas e neurológicas, provavelmente porque este género de reações estão relacionadas com medicamentos mais comumente usados no grupo etário adultos. (58)

A partir do cruzamento das variáveis género e grupo etário do doente, foi possível concluir que as notificações recebidas cujo doente é do género feminino, a maioria pertence ao grupo etário adultos. Em relação ao género masculino, não existem grandes diferenças entre os adultos e os idosos.

5.4 Caracterização dos Medicamentos Suspeitos

Na grande parte das notificações recebidas, estas estavam associadas a apenas 1 medicamento suspeito de causar a RAM (86,21% para as RAM psiquiátricas; 91,76% para as RAM neurológicas e 90,19% para a totalidade das notificações). Segundo o Relatório da Análise de Dados do SVIG de 2009 a 2011 a grande maioria dos casos (88,0%) apresentaram 1 único medicamento suspeito. (54)

Em relação ao tipo de medicamento causador da RAM, isto é, medicamento genérico vs medicamento de marca, em ambos as notificações de RAM psiquiátricas, neurológicas e a totalidade dos casos, foram relatos mais casos de reações adversas a medicamentos não genéricos, sendo que os resultados foram 67,12%; 68,45% e 74,54%, respetivamente. Estes resultados estão de acordo com o Relatório da Análise de Dados do SVIG de 2009 a 2011, que mostra que a maioria das notificações recebidas estão associadas a medicamentos de marca, nomeadamente 73,1%. Uma das razões que pode levar a esta diferença é o facto dos genéricos serem menos utilizados que os de marca, contudo, a evidência é que as RAM ocorrem independentemente de o medicamento ser genérico ou não. (54)

Relativamente às RAM psiquiátricas, o presente estudo concluiu que os principais grupos (ATC 1º nível), que causam RAM psiquiátricas são o Grupo N – Sistema Nervoso, o Grupo J – Anti-infecciosos gerais para uso sistémico e o Grupo C – Aparelho Cardiovascular.

As classes de medicamentos mais associadas a RAM psiquiátricas (ATC 3º nível) foram os Antidepressivos, os Hipoglicemiantes orais e os Antivirais de uso sistémico.

Os antidepressivos têm demonstrado estar associados a RAM psiquiátricas nomeadamente distúrbios do sono e alimentares. Segundo o estudo, Uher *et al* 2009, que analisou os relatos de reações adversas de doentes (811) submetidos a terapêutica com escitalopram (ISRS) ou nortriptilina (antidepressivo tricíclico), concluiu que 15% dos doentes que faziam a nortriptilina relataram aumento de peso e os dos doentes a fazer escitalopram relataram insónias e sonolência (36% e 16% respetivamente). (59)

Em relação aos hipoglicemiantes orais, são vários os estudos que abordam o tema da diabetes e os sintomas psiquiátricos. Os hipoglicemiantes não se encontram descritos como medicamentos causadores de RAM psiquiátricas, o que se verifica é que a diabetes contribui para o surgimento de distúrbios psiquiátricos como o delírio, abuso de substâncias ilícitas, depressão, ansiedade e doenças psicóticas como a esquizofrenia e distúrbios alimentares. Esta relação leva a querer que estes medicamentos não causam reações adversas psiquiátricas, a doença é que leva ao aparecimento deste tipo de sintomas. (60)

As RAM a antivirais são dependentes da dose e muitas das vezes são reversíveis. As principais reações associadas são sintomas semelhantes a uma situação de gripe, anormalidades hematológicas e sintomas neuropsiquiátricos. Estes efeitos podem variar desde irritabilidade a síndrome depressivo grave. Os antidepressivos podem ser úteis para reverter essa situação, principalmente os ISRS. Vários antirretrovirais estão associados a RAM psiquiátricas, sendo que o efavirenz é o mais problemático pois demonstrou causar distúrbios psiquiátricos em cerca de metade dos doentes tratados, que incluem agitação, alucinações, perturbações do sono, depressão e psicose. (29,61)

O medicamento mais associado a RAM psiquiátricas foi o zolpidem, hipnótico não-benzodiazepínico. De acordo com o estudo, Inagaki *et al* 2010, que procurou analisar a literatura referente a reações adversas psiquiátricas associadas ao uso de zolpidem, concluiu que o número de reações adversas relatadas a este medicamento tem vindo a aumentar. A maioria das reações adversas são neuropsiquiátricas e incluem alucinações visuais, distorção sensorial, delírio, amnésia, sonambulismo e distúrbios alimentares. (62)

Segundo o presente estudo, a venlafaxina, juntamente com a pregabalina, foram os segundos mais notificados. O estudo, Mishra *et al* 2013, mostrou que as principais reações adversas a antidepressivos são agitação, ansiedade e insónia. Contudo, a venlafaxina não foi o antidepressivo associado a maior número de relatos de RAM psiquiátricas, mas sim o escitalopram, a fluoxetina e a sertralina (inibidores seletivos da recaptção da serotonina – ISRS). Os antidepressivos tricíclicos são os medicamentos mais associados a insónias. Segundo outro estudo, Lawrenson *et al* 2000, a agitação foi observada em 52% da população que recebeu fluoxetina e escitalopram em comparação com os antidepressivos mais recentes como venlafaxina. Os ISRS estão frequentemente associados a indiferença, tanto em termos comportamentais quanto em termos emocionais, refletindo apatia e bloqueio emocional. (63–65)

Os antiepiléticos são dos medicamentos mais associados a RAM psiquiátricas devido a exercem a sua atividade a nível central. A pregabalina tem vindo a ser associada a distúrbios psiquiátricos como sonhos anormais, confusão, distúrbios de humor (euforia e depressão), irritabilidade, agitação, agressividade, ataques de pânico e psicose. (29)

As benzodiazepinas também têm demonstrado causar reações adversas psiquiátricas. Segundo o estudo, Arbanas *et al* 2009, as benzodiazepinas (utilizadas como ansiolíticos, hipnóticos e sedativos) são responsáveis por causar reações adversas em mais de 90% dos doentes, causando em média mais do que quatro RAM, existindo diferenças na prevalência e no tipo de reações adversas consoante o género (amostra de 109 doentes, 26,6% mulheres e 73,4% homens). As RAM psiquiátricas causadas por benzodiazepinas que mais afetam o sexo masculino são sonolência (55%), diminuição da libido (33%), nervosismo (29%), esquecimento (27%), irritabilidade (24%) e confusão (20%). As RAM psiquiátricas causadas por benzodiazepinas que mais afetam o sexo feminino são sonolência (69%), diminuição da libido (38%), esquecimento (23%), irritabilidade (23%), agressividade (23%) e mudança de peso corporal (23%). (66)

Também o efavirenz foi dos medicamentos considerados suspeitos de causar RAM psiquiátricas. Segundo o artigo de revisão sistemática, Kenedi 2011, foram identificadas altas taxas de reações adversas neuropsiquiátricas, incluindo sonhos vívidos, insónias e mudanças de humor em aproximadamente 50% dos doentes que iniciaram efavirenz, sendo que os efeitos começam, normalmente, nas primeiras duas semanas de tratamento antirretroviral e são de natureza leve e transitória. Contudo, não existem evidências de risco de suicídio ou comportamento perigoso. (67)

Em relação às notificações de RAM neurológicas, o presente estudo concluiu que os principais grupos (ATC 1º nível) associados a RAM neurológicas são o Grupo N-Sistema Nervoso, o Grupo J – Anti-infecciosos gerais para uso sistémico e o Grupo L – Agentes antineoplásicos e imunomoduladores.

As classes de medicamentos mais associadas a RAM neurológicas (ATC 3º nível) foram os Antidepressivos, as Vacinas virais e os Antivirais de uso sistémico.

Relativamente aos antidepressivos, efeitos adversos como cefaleias são os mais comuns com ADT (7,69%), enquanto os tremores foram mais associados a ISRS (1,1%). (63)

Os medicamentos antivirais podem causar convulsões e parestesias. (35,68)

De acordo com o presente estudo, a vacina contra a pandemia da gripe foi o medicamento mais associado a RAM neurológicas. Segundo o Relatório de Reações Adversas a Pandemrix na Suécia de Outubro de 2009 a Abril de 2010, foram administradas 6.1 milhões de doses desta vacina. Foram reportadas 769 reações adversas neurológicas (187 classificadas como graves). Foram reportados 49 relatos de distúrbios sensoriais (6 casos graves), 17 relatos de paralisia facial (10 casos graves), 34 casos de convulsão (25 casos graves) e 13 casos de síndrome de Guillain-Barré (doença autoimune que inclui sintomas de fraqueza ou dormência dos membros, peito e abdómen). (69,70)

O segundo medicamento mais associado a RAM neurológicas foi o anastrozol, inibidor da aromatase utilizado na terapêutica do cancro da mama. Segundo o estudo, Nabholtz 2008, que procurou avaliar a segurança a longo prazo de inibidores da aromatase no tratamento do cancro de mama, concluiu que a toxicidade neurológica leve foi registada com anastrozol, observando-se parestesia. (71)

Um dos medicamentos também identificados como causador de reações adversas foi o óxido férrico sacarosado (Venofer®). De acordo com o estudo, Rampton *et al* 2014, sintomas como o gosto metálico e cefaleias são comuns e fazem parte da

resposta farmacológica normal ao ferro intravenoso contudo não apresentam significância clínica. (72)

5.5 Caracterização das Reações Adversas Medicamentosas

A média de RAM notificadas foi de 3,3 RAM para as RAM psiquiátricas, com uma moda de 1 RAM (21,84% dos casos); 3,5 RAM para as RAM neurológicas, com uma moda de 2 RAM (21,18% dos casos) e 2,52 RAM para a totalidade das notificações recebidas, com uma moda de 1 RAM (33,04% dos relatos). De acordo com o Relatório da Análise de Dados do SVIG de 2009 a 2011, a média de RAM notificadas foi de 1,94 (desvio padrão $\pm 1,2$). Sendo que, a mediana e a moda foram 2 RAM por notificação, com valores mínimos e máximos de 1 e 8, respectivamente. (54)

Quanto à descrição da RAM no RCM, a maioria destas não se encontravam descritas (63,22% das RAM psiquiátricas; 55% das RAM neurológicas e 63,51% da totalidade das notificações). De acordo com o Relatório Anual de Atividades de 2016 da UFS, cuja taxa de reações notificadas não descritas foi de 44%, estes valores mostram que a notificação espontânea é muito relevante para a identificação de novas reações adversas. (55)

Foram identificadas 15 RAM psiquiátricas graves (12,25% dos casos), 42 RAM neurológicas graves (12,35%) e 491 RAM graves no total (28,66%). Estes valores são relativamente baixos tendo os dados dos relatórios de farmacovigilância do INFARMED, I.P. Estes demonstram, que durante o período em estudo, foram recebidos, em média, 75% de casos de RAM graves. As outras unidades de farmacovigilância do país apresentam um valor mais próximo do atingido a nível nacional. Estes valores mostram a necessidade de aumentar a participação dos médicos e enfermeiros hospitalares na notificação e aumentar a sensibilidade dos delegados de farmacovigilância para esta questão. (53,55)

Em relação aos critérios de gravidade, a natureza da RAM foi o critério mais comum, seguindo-se a hospitalização, para as RAM psiquiátricas, neurológicas e totais. A morte ocorreu em 2,38% das RAM graves neurológicas (1 caso). Não foi notificada nenhuma RAM que resultou em morte para os casos de reações psiquiátricas.

O cruzamento das variáveis *Critério de Gravidade* e *Categoria Profissional do Notificador*, permitiu concluir que, o farmacêutico é responsável por notificar a maioria das reações graves, seguindo-se o médico.

Quanto à evolução da RAM, para todas as RAM estudadas, a cura foi a evolução mais frequente. Contudo existe uma percentagem muito significativa cuja evolução é desconhecida, e ocupa o 2º lugar nos resultados desta variável. O último resultado indica que os profissionais de saúde que notificaram estas RAM não acompanharam o doente após a ocorrência da reação adversa. (55)

A imputação de causalidade dos relatos recebidos encontra-se distribuída pelas graus de probabilidade provável e possível, em 94,96% para as RAM psiquiátricas; em 87,35% para as RAM neurológicas e 79,28% para a totalidade dos casos recebidos. Estes valores são coerentes entre si e com o Relatório Anual de Atividades de 2016, cujo valor da imputação de causalidade destes graus de probabilidade foi de 84%. Estes

dados mostram que os notificadores reportam, na maioria das vezes, quando se encontram seguros da relação causal entre o medicamento suspeito e a RAM. (55)

O cruzamento das variáveis imputação da causalidade e descrição/ não descrição da RAM no RCM permite verificar uma distribuição diferente dos casos de RAM descritas e não descritas em função da sua classificação na imputação de causalidade. E como seria expectável a maior parte dos casos definitivos reportados, as reações associadas encontram-se descritas da RCM. (55)

O presente estudo concluiu que, os SOC mais comumente reportados foram as *Perturbações gerais e alterações no local de administração* (21,39%), *Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos* (13,95%), *Doenças gastrointestinais* (13,62%) e *Doenças do sistema nervoso* (9,41%). Sendo que o SOC correspondente às *Perturbações do foro psiquiátrico*, assumem o 9º lugar (2,84%). Segundo o estudo, Aagaard *et al* 2012, que caracterizou as RAM reportadas à base internacional, VigiBase, de 2000 a 2009, concluiu que os SOC mais notificados foram *Perturbações gerais e alterações no local de administração* (15% das RAM totais), *Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos* (14% das RAM totais) e *Doenças do sistema nervoso* (12% das RAM totais). De acordo com o Relatório Anual de Atividades de 2016 da UFS, os sistemas orgânicos mais atingidos por RAM foram *Perturbações gerais e alterações no local de administração*, *Afeções cutâneas e subcutâneas*, *Doenças gastrointestinais* e *Perturbações do sistema nervoso*, pela ordem indicada. (55,73)

As reações adversas mais comuns associadas aos medicamentos mais frequentes de causar RAM psiquiátricas foram insónia, agitação e confusão.

As reações adversas mais comuns associadas aos medicamentos mais frequentes de causar RAM neurológicas foram tonturas, cefaleias e tremores.

5.6 Limitações do Estudo

As principais limitações do presente estudo são a reduzida dimensão da amostra e o fato de ser um estudo regional, da zona sul do país, que abrange uma população restrita de menos de um milhão de habitantes (aproximadamente 10% da população portuguesa).

6. Conclusão

No período em análise, 2012 a 2016, foram recebidas pela UFS 87 notificações de pelo menos uma suspeita de uma RAM psiquiátrica e 340 notificações de pelo menos uma suspeita de uma RAM neurológica. As doenças do sistema nervoso (SOC 17) correspondem ao 4º lugar da totalidade de notificações recebidas e as perturbações do foro psiquiátrico (SOC 20) correspondem ao 9º lugar. A via de receção mais utilizada foi a *online*, ou seja, através do site da UFS (59% para as RAM psiquiátricas; 62% para as RAM neurológicas e 66% para a totalidade das RAM). A grande parte dos relatos recebidos pela unidade foram enviados do distrito de Faro.

O farmacêutico foi responsável pela maioria das notificações das RAM em estudo (76% para as RAM psiquiátricas e totais e 77% para as RAM neurológicas). A Farmácia foi a instituição mais participativa para as notificações de RAM psiquiátricas e neurológicas (53% e 43%; respetivamente) e o Hospital foi responsável pela maioria dos relatos das RAM totais (52%). Para ambas as RAM em estudo, o principal notificador foi o farmacêutico comunitário, seguindo-se o farmacêutico hospitalar. Estes dados revelam a importância deste profissional de saúde e da farmácia comunitária na farmacovigilância. O médico assume o 2º lugar.

Os delegados de Farmacovigilância foram responsáveis por uma percentagem significativa de notificações (32,18% das RAM psiquiátricas; 22,06% das RAM neurológicas e 25,28% da totalidade das notificações), salientando a relevância destes colaboradores para a atividade da unidade e dos sistemas de farmacovigilância.

O género feminino foi o mais afetado pelas RAM em estudo (70% das notificações de RAM psiquiátricas e neurológicas e 65% da totalidade dos casos), o que mostra que existem diferenças da absorção e metabolismo dos medicamentos, consoante o sexo, o que leva a um maior número de casos de RAM num género do que no outro. Para ambas as notificações em estudo, o grupo etário mais afetado foi o dos adultos. A mulher adulta mostrou ser mais suscetível a RAM.

As principais substâncias químicas notificadas foram o zolpidem, a pregabalina e a venlafaxina para as RAM psiquiátricas. A vacina contra a pandemia da gripe, o óxido férrico sacarosado e o anastrozol foram as substâncias químicas mais notificadas nos casos de RAM neurológicas.

Foram identificadas 12% de RAM psiquiátricas e neurológicas graves e 29% de RAM totais. O critério de gravidade mais reportado foi a natureza da RAM, seguindo-se a hospitalização.

As principais reações adversas psiquiátricas notificadas foram insónia e agitação. As principais reações adversas neurológicas notificadas foram tonturas e cefaleias.

Tendo em conta as limitações do estudo seria importante analisar o perfil das RAM psiquiátricas e neurológicas reportadas a nível nacional, pois estas RAM apresentam um grande impacto para o doente e para o sistema de saúde, são frequentes e estão associadas a medicamentos comumente usados.

7. Referências Bibliográficas

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1255–9.
2. Mahan VL. Clinical Trial Phases. *Int J Clin Med*. 2014;5(21):1374–83.
3. Tamimi NAM, Ellis P. Drug Development: From Concept to Marketing! *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c125–31.
4. Mota Gomes SM. Notificação de reacções adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública. *Rev Port Saude Publica*. 2001;19(2):5–14.
5. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O Sistema Português de farmacovigilância. *Acta Med Port*. 2012;25(4):241–9.
6. Härmark L, Van Grootheest AC. Pharmacovigilance: Methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(8):743–52.
7. Anvisa. Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco [Internet]. Brasília: Anvisa; 2009 [cited 2017 Apr 15]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guia+para+elaboração+d+o+Plano+de+Farmacovigilância+e+do+Plano+de+Minimização+de+Risco/6035b37c-7bb0-4fa3-97eb-d8d0eec738a4.pdf>
8. Dunn N, Mann RD. Prescription-event and other forms of epidemiological monitoring of side-effects in the UK. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jul;29(S3):217–39.
9. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Therapie*. 2016;71(2):129–34.
10. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet*. 1998 Apr 18;351(9110):1200–1.
11. WHO. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines [Internet]. Geneva: WHO; 2004 [cited 2017 Apr 15]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>
12. Herdeiro MT. O Sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Med Port* [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 19]; Available from: www.actamedicaportuguesa.com
13. Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998 Jul;19(1):1–10.
14. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions A Systematic Review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
15. INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto [Internet]. Portugal: INFARMED, I.P.; 2006 [cited 2017 Apr 6]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-DL_72_91.pdf
16. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19–31.
17. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting: A case-control study in Portugal. *Drug Saf*. 2006;29(4):331–40.
18. UFS. Apresentação - Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 19]. Available from: <http://www.ff.ul.pt/ufs/ufs/apresentacao/>
19. Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro

- de 2010. J Of da União Eur [Internet]. 2010 [cited 2017 Mar 19];L(348):74–99. Available from: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf
20. Simón A. Reações adversas a medicamentos [Internet]. Lisboa: Boletim do CIM; 2008 [cited 2017 Apr 15]. Available from: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc6255.pdf
 21. Costa MJ. Caracterização de reacções adversas a medicamentos notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Norte pelo Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João do Porto. Universidade do Porto; 2012.
 22. 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).
 23. Ferner RE. Adverse drug reactions. *Medicine (Baltimore)*. 2016;44(7):416–21.
 24. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Nov;21(11):1139–54.
 25. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):136–47.
 26. Miguel A, Marques B, Freitas A, Lopes F, Azevedo L, Pereira AC. Detection of adverse drug reactions using hospital databases—a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Aug;22(8):907–13.
 27. Fonteles MMDF, Francelino EV, Dos Santos LKX, Silva KM, Siqueira R, Viana GSDB, et al. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: Análise de registos de um centro de farmacovigilância do Brasil. *Rev Psiquiatr Clin*. 2009;36(4):137–44.
 28. Zaki SA. Adverse drug reaction and causality assessment scales. *Lung India* [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 May 4];28(2):152–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712934>
 29. Parker C. Psychiatric effects of drugs for other disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2016;44(12):768–74.
 30. Lee A. Adverse drug reactions. 2nd ed. Glasgow: Pharmaceutical Press; 2006.
 31. Wolkowitz OM. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19(3):233–55.
 32. Bénichou C. Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management. Paris: Wiley; 1996.
 33. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson’s disease. *Neurology*. 1993 Dec;43(12 Suppl 6):S47-52.
 34. Rundell JR, Wise MG. Causes of organic mood disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1989 Nov;1(4):398–400.
 35. Voils SA, Human T, Brophy GM. Adverse Neurologic Effects of Medications Commonly Used in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin*. 2014;30(4):795–811.
 36. Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. Neuropsychiatric Effects of Antimicrobial Agents. *Clin Drug Investig*. 2017 May 14;37(5):423–37.

37. Abdulrazzaq HA, Azhar S, Sulaiman S. Neurological Adverse Drug Reactions and Statin Therapy. *Int J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2011 [cited 2017 Sep 13];4(1):446–9. Available from: <http://www.ijppsjournal.com/Vol4Issue1/3070.pdf>
38. Thomas ACG. Neurological adverse effects of cancer chemotherapy. *Adverse Drug React Bull*. 2013 Feb;278(1):1071–4.
39. C Toth. Medications and Substances as a Cause of Headache: A Systematic Review of the Literature. *Clin Neuropharmacol*. 2003;26(3):122–6.
40. Kepa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, Sobala-Szczygiel B. Drug-induced aseptic meningitis in suspected central nervous system infections. *J Clin Neurosci*. 2005 Jun;12(5):562–4.
41. Friedman DI. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):29–37.
42. Chen H-Y, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Mar;81(3):412–9.
43. Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. *J Med Toxicol*. 2007 Mar;3(1):15–9.
44. Mena MA, Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Nov 18;5(6):759–71.
45. Van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ*. 1999;319(7210).
46. Van Harten PN. Drug-induced akathisia. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002 Jan 19;146(3):110–4.
47. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia. *Drugs*. 2016 May 18;76(7):759–77.
48. Jiménez-Jiménez FJ, Puertas I, de Toledo-Heras M. Drug-induced myoclonus: frequency, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2004;18(2):93–104.
49. Talebian A, Goudarzi RM, Mohammadzadeh M, Mirzadeh AS. Vincristine-induced cranial neuropathy. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(1):66–8.
50. Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M. Drug-Induced Peripheral Neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Aug;115(2):185–92.
51. De Paepe P, Calle PA, Buylaert WA. Coma Induced by Intoxication. In: *Disorders of consciousness*. 3rd ed. United States: Elsevier; 2008. p. 175–91.
52. Hansen N, Finzel M, Block F. Antiepileptika-induzierte Enzephalopathie. *Fortschritte der Neurol*. 2010 Oct 6;78(10):590–8.
53. INFARMED. Relatórios de Análise Periódica de Dados [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 10]. Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/notificacao-de-ram/relatorios_analise_periodica_dados
54. FFUL. Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG) [Internet]. 2012 [cited 2017 Aug 11]. Available from: www.infarmed.pt
55. UFS. Relatório Anual de Atividades de 2016 [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 30]. Available from: http://www.ff.ul.pt/ufs/files/2015/09/RelatorioAnualUFS_2016.pdf
56. UFS. Relatório Anual de Atividades de 2013 [Internet]. 2013 [cited 2017 Aug 10]. Available from: http://www.ff.ul.pt/ufs/files/2015/09/RelatorioAnualUFS_2013.pdf

57. Miller MA. Gender-Based Differences in the Toxicity of Pharmaceuticals—The Food and Drug Administration’s Perspective. *Int J Toxicol*. 2001 May 25;20(3):149–52.
58. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. 2014 Apr;22(2):83–94.
59. Uher R, Farmer A, Henigsberg N, Rietschel M, Mors O, Maier W, et al. Adverse reactions to antidepressants. *Br J Psychiatry*. 2009;195(3).
60. Balhara YPS. Diabetes and psychiatric disorders. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Oct [cited 2017 Sep 12];15(4):274–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22028998>
61. Vcev A. Management of side effects during antiviral therapy. *Acta Med Croatica*. 2009 Dec;63(5):463–7.
62. Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J. Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(6).
63. Mishra S, Swain TR, Mohanty M. Adverse drug reaction monitoring of antidepressants in the psychiatry outpatients department of a tertiary care teaching hospital. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jun;7(6):1131–4.
64. Lawrenson RA, Tyrer F, Newson RB, Farmer RD. The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants compared. *J Affect Disord*. 2000 Aug;59(2):149–57.
65. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010 Oct;7(10):14–8.
66. Arbanas G, Arbanas D, Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. *Psychiatr Danub*. 2009 Mar;21(1):103–7.
67. Kenedi CA, Goforth HW. A Systematic Review of the Psychiatric Side-Effects of Efavirenz. *AIDS Behav*. 2011 Nov 12;15(8):1803–18.
68. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antiretroviral Drugs. *CNS Drugs* [Internet]. 2014 Feb 21 [cited 2017 Aug 11];28(2):131–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362768>
69. Medical Product Agency. Final summary of adverse drug reaction reports in Sweden with Pandemrix through October 2009 – mid April 2010 [Internet]. Sweden: Medical Product Agency; 2009 [cited 2017 Sep 4]. Available from: [https://lakemedelsverket.se/upload/eng-mpa-se/Pandemrix ADRs in Sweden 15 april 2010.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/eng-mpa-se/Pandemrix%20ADRs%20in%20Sweden%2015%20april%202010.pdf)
70. Mairena Sánchez A, Espinoza CM, Morera DC. Guillain-Barre syndrome. *Rev Medica Costa Rica y Centroam*. 2014;LXXI(610):261–5.
71. Nabholtz J-MA. Long-term safety of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Feb;4(1):189–204.
72. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014 Nov;99(11):1671–6.
73. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PSG, Hansen EH. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade. *Drug Saf*. 2012 Dec 13;35(12):1171–82.