

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Departamento de Química e Farmácia

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Reações adversas a psicofármacos: análise das
notificações espontâneas do sistema nacional de
Farmacovigilância Português**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Ana Cristina Neto Bandarra

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Margarida Espírito

Santo

2023

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Departamento de Química e Farmácia

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Reações adversas a psicofármacos: análise das
notificações espontâneas do sistema nacional de
Farmacovigilância Português**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Ana Cristina Neto Bandarra

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Margarida Espírito

Santo

2023

Reações adversas a psicofármacos: análise das notificações espontâneas do sistema nacional de Farmacovigilância Português

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Ana Cristina Neto Bandarra)

DIREITOS DE CÓPIA OU COPYRIGHT

Copyright © 2023 Ana Cristina Neto Bandarra

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar deixo um especial obrigada à minha pessoa-estrela, por me guiar desde há 5 anos. Querida Avó, obrigada por te sentir presente em todos os momentos da minha vida e por continuares a ser luz e proteção em cada dia.

Do mesmo modo, agradeço à minha mãe, pai, irmão, tia, tio e prima (também irmã) por todo o apoio, paciência e, especialmente força, no decorrer deste percurso. A toda a minha família, obrigada por serem o meu maior pilar.

De todo o coração, agradeço à minha melhor amiga e também maior companheira desta caminhada, a que permitiu que os momentos de maior frustração e impaciência não fossem tão difíceis de suportar. Catarina, muito obrigada por, sem esperarmos, entrares comigo neste desafio. Sem dúvida, formámos a melhor “equipa”.

Ao meu ex-chefe e amigo, Ricardo, agradeço toda a amizade e disponibilidade para que este momento fosse alcançável e o caminho fosse o menos complicado possível.

À Bruna e à Bárbara, agradeço também toda a paciência e amizade ao longo deste percurso. Afinal o trabalho também nos oferece grandes amizades.

Ao “Xanax” também quero agradecer, de uma forma especial, por todos os momentos. Foram uma bênção neste percurso.

Aos restantes amigos, que no meio de uma grande ausência, estiveram sempre presentes, obrigada.

Não menos importante, agradeço a todos os docentes do curso com os quais tive a oportunidade de me cruzar. Proporcionaram-me uma excelente etapa de aprendizagem.

Ao colega César Costa, da UFALBA, um obrigada por toda a ajuda e disponibilidade ao longo destes meses.

À minha orientadora, professora Margarida, deixo um obrigada, também este especial, por todo o apoio (mais uma vez). Entre algumas dificuldades, frustrações e muita resiliência... Obrigada por toda a força.

RESUMO

O crescente aumento do consumo de psicofármacos, que em Portugal é particularmente elevado para as benzodiazepinas e antidepressivos em geral, conduz à necessidade de monitorização dos dados de segurança relativos ao uso destes fármacos.

O objetivo principal do estudo foi analisar as notificações de potenciais reações adversas aos medicamentos (RAMs) causadas por psicofármacos (ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; antipsicóticos; antidepressivos), obtidas por via de notificação espontânea, e rececionadas nas várias unidades regionais de Farmacovigilância em território Português no período compreendido entre 2017 e 2021. Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, cuja fonte dos dados foi o Sistema Nacional de Farmacovigilância – Portal RAM – INFARMED, I.P..

A maioria das notificações era relativa a indivíduos do género feminino (67,78%), 33,82% destes pertenciam à região de Lisboa, sendo as notificações maioritariamente realizadas pela indústria farmacêutica (62,16%). Os antidepressivos foram os fármacos que originaram maior número de notificações (61,90%), sendo a sertralina e a trazodona os que apresentaram maior número de RAMs, correspondendo respetivamente a 11,51% e 10,40%.

Quanto à gravidade, 58,44% das notificações continham pelo menos uma RAM grave, cerca de metade (45,63%) foram consideradas “cl clinicamente importantes”, e 43,84% das RAMs evoluíram para cura. As reações mais prevalentes foram náuseas (10,92%), tonturas (10,70%) e uso *off label* (10,30%). Das reações com causalidade imputada, 45,49% apresentava uma relação de causalidade “possível”, 42,25% “provável” e apenas 4,96% “definitiva”.

Esta análise de notificações de RAMs poderá ser útil para a definição prática de medidas que contribuam para o uso seguro e responsável do medicamento.

Palavras-chave: Farmacovigilância, Notificação Espontânea, Psicofármacos, Reações Adversas, Sistema Nacional de Farmacovigilância.

ABSTRACT

The increasing use of psychotropic drugs, which is particularly high in Portugal for benzodiazepines and antidepressants in general, highlights the need for monitoring safety data related to the use of these drugs.

The main objective of the current study was to analyze notifications of potential adverse drug reactions (ADRs) caused by psychotropic drugs (anxiolytics, sedatives, and hypnotics; antidepressants; and antipsychotics), obtained through spontaneous reporting, and received at the regional Pharmacovigilance units in Portugal between 2017 and 2021. An observational, retrospective study was conducted, with data sourced from the National Pharmacovigilance System - RAM Portal - INFARMED, IP.

Notifications received were mostly related to female patients (67,78%), 33,82% were from the region of Lisbon, and performed by the pharmaceutical industry (62,16%). Antidepressants were the drugs that generated the highest number of notifications (61,90%), with sertraline and trazodone presenting the highest number of ADRs, corresponding to 11,51% and 10,40%, respectively.

Regarding severity, 58,44% of notifications contained at least one serious ADR, about half (45,63%) were considered "clinically important", and 43,84% of ADRs evolved to cure. The most prevalent ADRs identified were nausea (10,92%), dizziness (10,7%), and off-label use (10,30%). For those reactions with imputed causality, 45,49% had a "possible" causal relationship, 42,25% were "probable", and only 4,96% were classified as "definitive". This analysis of ADRs notifications could be useful for the practical definition of measures that contribute to the safe and responsible use of drugs.

Keywords: Adverse Drug Reactions, National Pharmacovigilance System, Pharmacovigilance, Psychotropic Drugs, Spontaneous Reporting

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice de Figuras	xiii
Índice de Tabelas	xv
Lista de Abreviaturas	xix
1. Introdução	1
1.1. Perturbações mentais e uso de psicofármacos	1
1.2. Farmacovigilância e a notificação espontânea de reações adversas	6
1.2.1. Farmacovigilância	6
1.2.2. Reação adversa ao medicamento	8
1.2.3. Notificação de reações adversas	10
2. Objetivos	15
2.1. Objetivo geral	15
2.2. Objetivos específicos	15
3. Metodologia	17
3.1. Desenho do estudo e variáveis	17
3.2. Critérios de inclusão e exclusão	17
3.3. Recolha de dados	18
3.4. Tratamento de dados	18
4. Resultados	21
4.1. Caracterização do doente	21

4.2. Caracterização do notificador	22
4.3. Caracterização da notificação	23
4.4. Caracterização do(s) medicamento(s)	25
4.5. Caracterização da(s) RAM(s)	29
5. Discussão	37
6. Conclusão	47
7. Referências Bibliográficas	49
8. Anexos	55
Anexo I – Protocolo enviado à Comissão de Ética Saúde ABC	55
Anexo II – Publicações sob a forma de Poster	67

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Categoria do notificador de RAMs entre os anos de 2012 e 2022	12
Figura 1.2 - Evolução temporal do número de notificações de RAMs entre os anos de 2012 e 2022	13
Figura 4.1 - Caracterização do notificador por categoria profissional	22
Figura 4.2 - Número de notificações de RAMs relacionadas com psicofármacos entre 2017 e 2021	24
Figura 4.3 - Classificação Farmacoterapêutica, por grupo, dos psicofármacos incluídos nas notificações	25
Figura 4.4 - Classificação da gravidade das RAMs incluídas na notificação	30
Figura 4.5 - Critérios de gravidade das RAMs notificadas	31

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 - Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) existentes em Portugal	8
Tabela 1.2 - Critérios de avaliação das categorias de causalidade	9
Tabela 1.3 - Informação necessária aquando da notificação de RAM pelo utente	11
Tabela 3.1 - Variáveis analisadas no estudo	17
Tabela 4.1 - Caracterização da idade dos indivíduos de acordo com a faixa etária	21
Tabela 4.2 - Caracterização da região dos indivíduos incluídos nas notificações	22
Tabela 4.3 - Caracterização da área de especialidade do notificador	23
Tabela 4.4 - Caracterização da via de notificação	24
Tabela 4.5 - Psicofármacos incluídos nas notificações espontâneas de RAMs	26
Tabela 4.6 - Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos incluídos nas notificações e respetivas classificações Farmacoterapêutica e ATC (3º nível)	27
Tabela 4.7 - Antipsicóticos incluídos nas notificações e respetivas classificações Farmacoterapêutica e ATC (3º nível)	28
Tabela 4.8 - Antidepressivos incluídos nas notificações e respetivas classificações Farmacoterapêutica e ATC (5º nível)	28
Tabela 4.9 - Formas farmacêuticas dos psicofármacos incluídos nas notificações	29
Tabela 4.10 - Evolução da reação adversa ao medicamento	31

Tabela 4.11 - Caracterização das 10 reações mais prevalentes de acordo com classificação MedDRA SOC	32
Tabela 4.12 - Classificação das 10 reações mais prevalentes de acordo com a classificação MedDRA LLT	33
Tabela 4.13 - Relação de causalidade do psicofármaco com a RAM	34
Tabela 4.14 - Psicofármacos cuja relação de causalidade com a RAM foi classificada como “definitiva”	35

Lista de abreviaturas

AD - Antidepressivos

ADT - Antidepressivo tricíclico

AIM - Autorização da introdução no mercado

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

DCI - Denominação comum internacional

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

EV - *Eudravigilance*

FV - Farmacovigilância

IMAO - Inibidor da monoaminoxidase

IRSN - Inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina

ISRS - Inibidor seletivo da recaptação da serotonina

LLT - *Lowest Level Term*

MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS - Organização Mundial de Saúde

PM - Perturbações mentais

RA - Reação adversa

RAM - Reação adversa ao medicamento

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SNF - Sistema nacional de Farmacovigilância

SOC - *System Organ Class*

TAIM - Titulares de Autorização de Introdução no Mercado

UE - União Europeia

UFALBA - Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo

URF - Unidade Regional de Farmacovigilância

1. Introdução

1.1. Perturbações mentais e uso de psicofármacos

As perturbações mentais (PM) são condições de saúde que afetam a cognição, os comportamentos e a regulação emocional de uma pessoa e estão frequentemente associadas a mau estar, incapacidade e sofrimento significativos (1).

Existe uma enorme diversidade de PM e o seu diagnóstico é complexo visto ser baseado maioritariamente num conjunto de sinais e sintomas. Uma das ferramentas de diagnóstico utilizada pelos profissionais de saúde para auxílio no diagnóstico das PM é o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, que através de um conjunto de sinais e sintomas, permite determinar um prognóstico e um plano de tratamento (1).

A nível mundial, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), 1 em cada 8 pessoas apresenta uma PM. Atualmente, as perturbações de ansiedade e depressivas têm aumentado significativamente e pode dizer-se que são um dos principais desafios para a saúde pública (2).

Em Portugal, segundo o *Primeiro Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde* realizado em 2014 em indivíduos a partir dos 18 anos, a prevalência das PM era bastante elevada: 1 em cada 5 pessoas era afetada por uma PM, sendo que as perturbações de ansiedade e depressão eram das mais prevalentes, representando 16,5% e 6,8% respetivamente. Segundo este estudo, Portugal, relativamente a outros países europeus, era o país com maior prevalência anual de PM (22,9%) (3). Entre 2011 e 2016, de acordo com dados apresentados no *Relatório de 2017 do Programa Nacional para a Saúde Mental*, também se verificou um aumento nas PM em Portugal, nomeadamente no que respeita às mesmas perturbações: ansiedade e depressão. Segundo este estudo, o Centro e Alentejo eram as regiões com maior prevalência destas perturbações, apesar de em todas as regiões se ter verificado um aumento neste período (4).

Recentemente, segundo um estudo que realizou uma revisão sistemática sobre a prevalência de perturbações depressivas e de ansiedade durante a pandemia

de COVID-19, o número de pessoas com perturbações de ansiedade e depressão aumentou aproximadamente 26% e 28%, respetivamente, durante o ano de 2020 (5).

Quanto ao consumo de psicofármacos, utilizados no tratamento de inúmeras PM, de acordo com o relatório do Conselho Nacional de Saúde, foi verificado um aumento do consumo destes fármacos entre os anos de 2012 e 2018, nomeadamente antipsicóticos e antidepressivos (6).

Uma das PM que recorre ao uso de psicofármacos é a depressão. Esta PM é vista como um problema de saúde global e a sua definição pode ser ambígua. É considerada uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo e, em casos graves, pode levar ao suicídio. Esta perturbação resulta de uma forte relação entre fatores sociais, psicológicos e biológicos (7).

De acordo com a OMS, no ano de 2015, existia um total de pessoas diagnosticadas com perturbação depressiva superior a 300 milhões, correspondente a 4,4% da população mundial (8).

Segundo o *Programa Nacional para Saúde Mental*, em Portugal, as perturbações depressivas aumentaram tendencialmente de 5,34% em 2011 para 9,32% em 2016 (4). No ano de 2019, segundo o *Institute for Health Metrics and Evaluation*, 5,0% da população adulta apresentava perturbações depressivas, correspondente a 3,8% da população mundial. Neste estudo foi observado que 5,7% das pessoas com mais de 60 anos apresentava uma perturbação depressiva (9).

De acordo com a OMS, o género feminino é o mais afetado por perturbações depressivas, apresentando índices 1,5 a 3 vezes superiores ao género masculino (1,10).

No tratamento farmacológico de uma perturbação depressiva podem ser utilizados psicofármacos, entre os quais antidepressivos em monoterapia, bem como a associação destes com ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, como as benzodiazepinas, no caso de ansiedade ou insónia permanentes, ou também

associação de fármacos antipsicóticos no caso de depressão com características psicóticas (11).

Em Portugal, nas últimas duas décadas verificou-se um gradual aumento no consumo de psicofármacos e este país foi designado o 5º país do mundo com maior consumo de fármacos antidepressivos (9,10).

Outra PM onde se recorre ao uso de psicofármacos para o seu tratamento é a perturbação de ansiedade. Esta pode apresentar características como medo, angústia ou tensão emocional. Quando transitórias e esporádicas, estas características podem ser associadas a uma situação normal, no entanto, quando exageradas, insistentes e quando interferem nas atividades diárias do indivíduo, tornam-se uma preocupação (13).

Nas perturbações de ansiedade, tal como nas de depressão, pode optar-se por tratamento não farmacológico ou farmacológico. O tratamento farmacológico passa pelo uso de benzodiazepinas, se o objetivo for o tratamento de crise, ou pelo uso de antidepressivos se o objetivo for o tratamento de manutenção (11).

Portugal é considerado o país da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) que apresenta o consumo de fármacos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, nomeadamente benzodiazepinas mais elevado (9,10). Segundo o *Primeiro Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde* realizado em 2014, os ansiolíticos, nomeadamente benzodiazepinas, eram os psicofármacos mais consumidos pela população em geral, representando 24,3% no género feminino e 9,8% no género masculino (3).

Os psicofármacos são ainda usados na abordagem terapêutica de PM psicóticas, como a esquizofrenia. Estas PM baseiam-se num conjunto de sintomas que influenciam o comportamento de um indivíduo. Uma perturbação psicótica caracteriza-se pela ocorrência de sintomas positivos e/ou negativos, entre eles delírios, alucinações, catatonia, fala e pensamento desorganizados e comportamento anormal (1,14,15).

O tratamento de perturbações psicóticas pode recorrer a abordagens não farmacológicas, como intervenções comportamentais e/ou à associação destas

com o tratamento farmacológico através da administração de antipsicóticos, de forma a atenuar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do indivíduo (16).

Ao nível farmacológico, os antipsicóticos distinguem-se em duas grandes classes: antipsicóticos de primeira geração (típicos) e de segunda geração (atípicos), consoante a afinidade pelo recetor de dopamina D2, que acarreta implicações ao nível das reações adversas (RAs) do fármaco. De um modo geral, os antipsicóticos típicos estão maioritariamente relacionados com RAs extrapiramidais enquanto os atípicos estão mais relacionados a alterações do perfil metabólico, como aumento de peso, hiperlipidémia e aumento do risco de diabetes. Para além disso, também estão associados a outras RAs como cefaleia, sedação, confusão e hipotensão ortostática (16,17).

Entre o ano de 2000 e 2012, de acordo com o *Relatório de Saúde Mental em números – 2013*, do Programa Nacional para a Saúde Mental, o consumo de antipsicóticos aumentou em Portugal com uma taxa de crescimento de 171% (18).

Também no ano de 2012, em Portugal, verificou-se que 3,0% de mulheres e 1,7% de homens teriam tomado antipsicóticos (19).

Apesar da evolução existente nas últimas décadas, ao nível da eficácia, segurança e opções de tratamento nas PM, existe uma necessidade constante de melhorar o perfil de tolerabilidade dos psicofármacos (20).

Consoante o grupo e respetivas classes, os psicofármacos podem apresentar diferentes RAs. No caso dos antidepressivos, no geral, estes apresentam RAs como perturbações do sono, disfunção sexual, alterações da massa corporal, para além dos efeitos comuns mais leves como náuseas, vómitos e cefaleias (21).

No que respeita aos antidepressivos tricíclicos (ADTs), estes apresentam uma maior variedade de RAs, uma vez que bloqueiam a recaptção da norepinefrina, serotonina, bloqueiam recetores muscarínicos, α -adrenérgicos e H1 histamínicos. As RAs mais comuns destes fármacos são visão turva, xerostomia,

obstipação, retenção urinária, taquicardia, hipotensão e aumento de massa corporal (17).

Com o objetivo de obter fármacos mais seletivos e mais bem tolerados, foram desenvolvidos os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), que vieram substituir os ADTs e os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) por serem considerados mais seguros. Os ISRS apresentam maior tolerabilidade por possuírem menos RAs uma vez que possuem fraca atividade bloqueadora em recetores muscarínicos, α -adrenérgicos e H1-histamínicos. Ainda assim possuem algumas RAs como cefaleia, efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor epigástrica), disfunção sexual, diminuição do apetite, tremores e insónia (17).

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRSN), frequentemente utilizados quando o tratamento com os ISRS é ineficaz, possuem RAs como náuseas, xerostomia, obstipação e até aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. Estes fármacos apresentam propriedades dos ISRS e dos ADTs, mas sem apresentar tantas RAs como estes últimos (17).

No caso dos fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, quando tomados por curtos períodos apresentam um bom perfil de segurança, no entanto se o seu consumo for por longos períodos manifesta riscos, como ocorrência de tolerância e dependência (21). A suspensão abrupta destes fármacos, poderá levar a um conjunto de sintomas semelhantes ao quadro de ansiedade, resultando em efeitos como nervosismo, taquicardia, insónia, tremores e náuseas. De modo a prevenir estes sintomas, é importante a retirada gradual destes medicamentos (17).

As benzodiazepinas são os ansiolíticos mais utilizados e para além de serem responsáveis por efeitos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, ainda podem ter efeito miorrelaxante e anticonvulsivante. Estes psicofármacos podem apresentar RAs como sedação, confusão mental, sonolência, tolerância, dependência física e psíquica, amnésia e ataxia (17).

A buspirona, do grupo das azapironas, e o zolpidem, fármaco hipnótico, não possuem propriedades anticonvulsivantes ou miorelaxantes como as benzodiazepinas e apresentam uma menor diversidade de RAs. No entanto não são isentos de RAs, sendo os mais comuns cefaleia, náuseas e tonturas. No caso do zolpidem, este apresenta um início de ação rápido e um tempo de semivida curto (2-6 horas), o que faz com que exista pouca/nenhuma sedação durante o dia (17).

1.2. Farmacovigilância e a notificação espontânea de reações adversas

1.2.1. Farmacovigilância

Um dos aspetos de extrema importância aquando da comercialização de um medicamento é a sua segurança. Para saber se um medicamento é seguro é necessário que este apresente uma relação benefício-risco favorável. Deste modo, e de forma a avaliar o completo perfil de segurança de um medicamento é necessário, para além da realização de ensaios clínicos antes da sua comercialização, existir uma monitorização contínua dos medicamentos mesmo após a sua comercialização (22,23).

Em consequência à “tragédia da talidomida”, que conduziu a malformações congénitas em recém-nascidos após utilização, na gravidez, deste medicamento para alívio das náuseas, surgiu a Farmacovigilância (FV) criada pelo *Collaborating Programme on International Drug Monitoring* da OMS (26).

A FV consiste num conjunto de atividades relacionadas com a deteção, avaliação e prevenção de reações adversas ao medicamento (RAM), ou qualquer outro problema de segurança que esteja relacionado com o medicamento (25–28). A FV apresenta como principais focos a monitorização da ocorrência de RAM, notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), e a minimização de qualquer risco potencial associado ao uso de um medicamento. Deste modo, propicia a recolha e organização de dados relativos à segurança dos medicamentos ao analisar relatos de casos individuais, não estudados anteriormente (25,27).

Quando um medicamento apresenta um risco considerado inaceitável, a FV pode levar à alteração do Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou até mesmo à retirada de um medicamento do mercado (24,28).

A entidade responsável por coordenar o sistema de FV da União Europeia (UE) é a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (29).

Em dezembro de 2001 foi disponibilizada a Eudravigilance (EV) que é uma base de dados de FV que recebe informação acerca de suspeitas de RAMs com autorização no Espaço Económico Europeu. Esta informação é transmitida através de Autoridades Competentes, Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) e promotores de ensaios clínicos (22).

O *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* avalia a gestão de risco dos medicamentos e garante que os medicamentos aprovados na UE sejam utilizados em segurança, tendo com principal objetivo a promoção da saúde pública (24).

Em Portugal, o SNF foi desenvolvido no ano de 1992 e desde então tem sofrido uma constante evolução. Inicialmente, apenas os médicos e os TAIM podiam notificar uma RAM, mas com o decorrer dos anos foi permitido também aos farmacêuticos e enfermeiros esta notificação (24). Atualmente, com a nova legislação que entrou em vigor em 2012, para além dos profissionais de saúde e TAIM, qualquer cidadão pode notificar uma potencial RAM (30). O ano de 2012 foi também marcado pela criação, por parte do INFARMED, de um sistema de notificação eletrónica, o Portal RAM (31).

Posteriormente, no ano de 2017 ocorreu uma marcante reestruturação, que contemplou o envio centralizado dos casos de potenciais RAM para a base de dados EV ao invés da via indireta TAIM (24).

O SNF é coordenado entre o INFARMED, a entidade nacional responsável pelo SNF, as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e a EMA (24).

Atualmente existem 10 URF em Portugal, as quais se encontram apresentadas na tabela 1.1 (32).

Tabela 1.1 - Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) existentes em Portugal.

URF	Ano de criação
Porto	2000
Coimbra	2009
Algarve e Baixo Alentejo	2016
Lisboa, Setúbal e Santarém	2017
Beira Interior	2017
Guimarães	2017
Açores	2018
Centro e Norte Alentejano	2019
Madeira	2019
Braga	2021

Segundo o INFARMED, existem orientações no sentido de todos os TAIM e profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, terem o dever de comunicar celeremente às unidades de FV ou ao serviço responsável de FV do INFARMED, todas as RAM e suspeitas de RAM relacionadas com o uso de medicamentos (24).

Deste modo, pode dizer-se que a FV se apoia fortemente na metodologia de notificação espontânea de RAM (31).

1.2.2. Reação adversa ao medicamento

Uma RAM define-se como uma reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorre da toma de um medicamento e que tem uma relação causal com o medicamento (26).

A RAM pode surgir não só quando um medicamento é utilizado de acordo com os termos da sua autorização da introdução no mercado (AIM), mas também ser resultante de situações de uso abusivo ou incorreto, interações medicamentosas, erros terapêuticos ou utilização *off label* do medicamento (33,34).

Associado à notificação existe a imputação de causalidade, a qual determina a probabilidade de uma relação causal entre a ocorrência de uma RAM e a exposição ao medicamento. De acordo com a *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*, a causalidade pode ser classificada segundo várias categorias: Definitiva, provável, possível, improvável, condicional / não classificada e não classificável (24,33).

Os critérios de avaliação das categorias de causalidade encontram-se na tabela 1.2.

Tabela 1.2 - Critérios de avaliação das categorias de causalidade (24).

Categorias de Causalidade	Critérios de avaliação
Definitiva	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal plausível; - Não pode ser explicado por doença ou outros fármacos; - Resposta à suspensão do fármaco plausível; - Acontecimento farmacológica ou fenomenologicamente convincente.
Provável	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável; - Nexo de causalidade com doença ou outros fármacos pouco provável; - Resposta à suspensão do fármaco clinicamente aceitável; - Reexposição não necessária para atribuir este grau de causalidade.
Possível	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável; - Pode ser explicado por doença ou outros fármacos; - Dados de reexposição indisponíveis ou pouco claros.
Improvável	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna o nexo de causalidade improvável; - Doença ou outros fármacos constituem explicação plausível.
Condicional/Não Classificada	<ul style="list-style-type: none"> - Acontecimento clínico ou alteração laboratorial; - Necessário informação adicional para uma avaliação de causalidade adequada ou o processo de avaliação ainda está em curso.
Não Classificável	<ul style="list-style-type: none"> - Notificação que sugere uma reação adversa; - Não é possível fazer avaliação (informação insuficiente ou contraditória ou informação não pode ser complementada ou confirmada).

Estima-se que 5% dos internamentos hospitalares que ocorrem na UE sejam causados por RAMs, sendo estas consideradas a quinta causa mais comum de morte a nível hospitalar (23). Isto acarreta consequências negativas na saúde dos doentes e, não obstante, gera custos para o sistema de saúde (35).

Quando se observam determinadas RAMs, as autoridades responsáveis pela monitorização da segurança podem alterar o RCM, documento onde se encontram descritas as reações adversas já conhecidas. Deste modo, tal como dito anteriormente, as RAM reportadas ao SNF permitem contribuir para a adoção de um perfil de segurança mais completo do medicamento e para a monitorização contínua da relação benefício/risco de cada medicamento (27).

As RAM podem também ser classificadas quanto à gravidade. De acordo com a OMS, uma RAM grave pode ser classificada segundo 5 critérios diferentes, os quais são por ordem crescente de gravidade: clinicamente importante, quando perturbam a rotina diária normal do doente; causam anomalia

congénita/malformação; provocam incapacidade temporária ou definitiva; motivam ou prolongam a hospitalização; colocam a vida em risco; causam a morte (26).

1.2.3. Notificação de reações adversas

Como referido anteriormente, atualmente, a notificação de suspeitas de RAM pode ser realizada espontaneamente, quer por profissionais de saúde, inclusive médicos, enfermeiros e farmacêuticos, quer pela indústria farmacêutica ou profissionais de não saúde, onde se inclui qualquer cidadão (31,32).

É possível notificar espontaneamente uma RAM através do preenchimento de um formulário online ou em suporte papel, enviado por correio, fax ou e-mail, através do telefone, através do site das Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e através do Portal de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (Portal RAM) do SNF. As notificações espontâneas podem ainda ser realizadas diretamente ao INFARMED, que as reencaminha posteriormente para a URF mais próxima da região do notificador (24).

O Portal RAM é uma das ferramentas mais acessíveis para a notificação de RAMs. Neste Portal, após a identificação do notificador (profissional de saúde ou utente) é necessário o preenchimento de determinada informação. Na tabela 1.3 observam-se os dados necessários ao preenchimento de uma RAM quando esta é realizada pelo utente (36).

Tabela 1.3 - Informação necessária aquando da notificação de RAM pelo utente. *Adaptado de* (36)

Notificação de RAM pelo utente		
Reações adversas	Descrição * Evolução * Data de início e fim	Duração Tratamento da RAM
Medicamentos	Medicamento* Lote * Posologia Data início e fim Via de administração	Dosagem Forma Farmacêutica Finalidade da toma do medicamento Ação tomada após RAM
Doente	Iniciais Sexo Data de nascimento	Idade à data da receção da RAM Peso Altura
Notificador	Nome e apelido * Contacto Morada de residência Concelho *	Código Postal e localidade As reações adversas foram comunicadas a um Profissional de Saúde? *
Outras informações	Medicamento concomitante Erro de medicação	Outras informações relevantes

*Preenchimento obrigatório.

No caso de uma notificação ser realizada pelo profissional de saúde, para além da informação apresentada na tabela 1.3, é solicitado o preenchimento adicional da seguinte informação (*Preenchimento obrigatório):

- Reações adversas: Critérios de gravidade e causalidade;
- Medicamentos: Tipo de autorização;
- Notificador: Local de trabalho*, qualificação* e número da carteira/cédula profissional (36).

Na notificação de uma RAM, a maioria dos campos de preenchimento do formulário não são obrigatórios. Contudo, é importante alertar para o preenchimento do máximo de informação nos formulários, sendo de importância extrema para a qualidade da notificação (36).

A notificação de RAMs apresenta vantagens como poder ser utilizada para o estudo de mecanismos, permitir identificar fatores de risco e permitir identificar RAMs desconhecidas e/ou raras. No entanto, apresenta algumas desvantagens como elevada taxa de subnotificação, possibilidade de informação limitada e não permitir determinar taxas de incidência (24).

A notificação das RAMs graves tem um forte contributo para a FV. Contudo, é importante notificar todas as RAMs, inclusive as não graves, como as reações adversas não esperadas (não são referidas no RCM), ou até mesmo as reações adversas que resultam de interações medicamentosas (33).

Após a validação de uma notificação, podem ser tomadas várias decisões (24):

- Elaboração de carta aos profissionais de saúde;
- Alteração do RCM / Folheto informativo;
- Restrição da utilização;
- Pedido de informação adicional ao TAIM;
- Suspensão temporária da AIM;
- Revogação da AIM.

Entre o ano de 1992 e 2020 verificou-se, em Portugal, um aumento do número de notificações de reações adversas no SNF e os principais notificadores foram a indústria farmacêutica, os utentes e os farmacêuticos (37).

Segundo o INFARMED, desde o ano de 2012 até à atualidade, a maior parte das notificações sinalizadas foram realizadas maioritariamente pela indústria farmacêutica e os profissionais de saúde que mais estiveram envolvidos na notificação de RAMs foram maioritariamente o médico e o farmacêutico (figura 1.1).

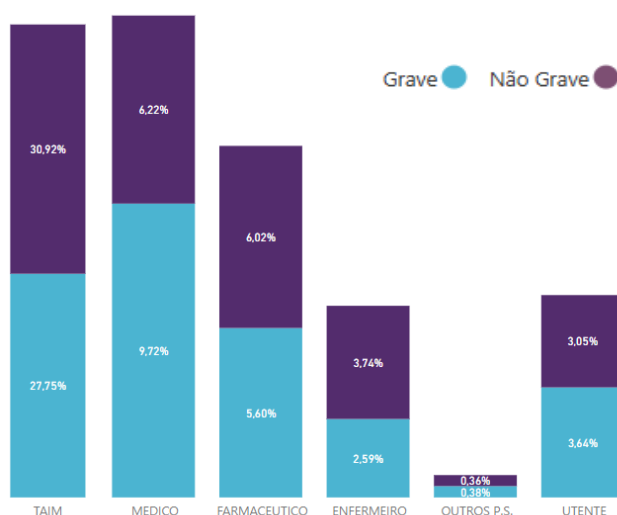


Figura 1.1 - Categoria do notificador de RAMs entre os anos de 2012 e 2022 (38).

No ano de 2000, o número de notificações de RAMs anuais no SNF era de 419 e aumentou para 1468 no ano de 2004, de seguida em 2005 sofreu um ligeiro decréscimo e tornou a aumentar até ao ano de 2017, apresentando 6105 notificações (24,25).

Na figura 1.2 é possível observar o aumento gradual de notificações de eventuais RAMs em Portugal desde o ano de 2012 até à atualidade, de acordo com a sua gravidade (38).

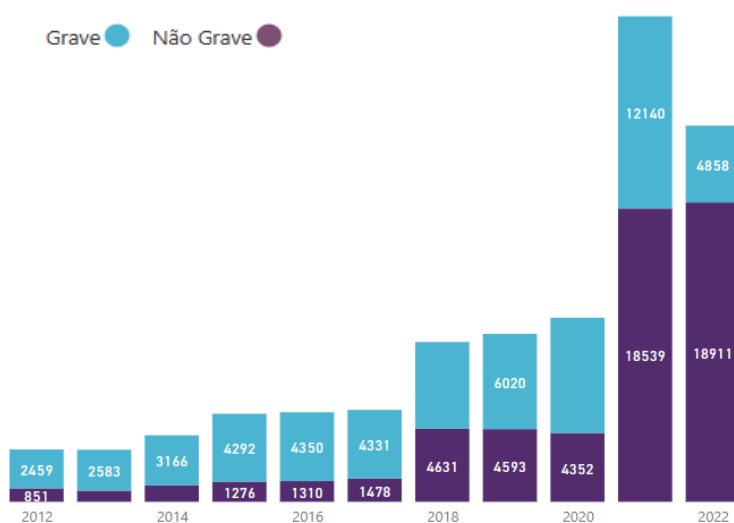


Figura 1.2 - Evolução temporal do número de notificações de RAMs entre os anos de 2012 e 2022 (38).

Apesar da evolução contínua e positiva da notificação de RAMs, estima-se que apenas aproximadamente 6,0% das RAM que ocorrem sejam efetivamente notificadas, o que parece ser uma limitação relativamente à efetividade do sistema de notificação espontânea de RAM (39).

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

O presente estudo teve como objetivo geral a análise das notificações espontâneas de reações adversas relacionadas com psicofármacos, nomeadamente antidepressivos; ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; antipsicóticos, rececionadas nas unidades regionais de FV existentes em Portugal, no período definido entre 1 de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2021.

2.2. Objetivos específicos

Os objetivos específicos do estudo incluem:

- Caracterização das notificações espontâneas, nomeadamente o ano da receção da notificação, a unidade de FV, o tipo de notificador e categoria profissional;
- Análise dos psicofármacos relacionados com as notificações espontâneas, nomeadamente substância ativa, classificação Farmacoterapêutica, classificação ATC e forma farmacêutica;
- Identificação das potenciais RAM notificadas, classificação da sua gravidade, evolução, imputação de causalidade e classificação MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*): SOC (*System Organ Class*) e LLT (*Lowest Level Term*).

3. Metodologia

3.1. Desenho do estudo e variáveis

No presente estudo, de carácter epidemiológico e retrospectivo, foram analisadas as notificações espontâneas associadas a psicofármacos e rececionadas entre 1 de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2021, nas diversas unidades de FV existentes em Portugal.

O estudo incluiu a análise das variáveis apresentadas na tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Variáveis analisadas no estudo.

Variáveis em estudo	
Doente	Idade; Género; Região
Notificador	Categoria profissional; Área de especialidade
Notificação	Ano da receção; Via de notificação
Medicamento(s)	DCI; Classificação Farmacoterapêutica e ATC; Forma farmacêutica
RAM(s)	Critérios de gravidade; Classificação MedDRa SOC e LLT; Evolução, Imputação de causalidade

Legenda: ATC - *Anatomical Therapeutical Code*; DCI- Denominação comum internacional; LLT- Lowest Level Term; SOC- *System Organ Classes*.

Para a análise das variáveis, foram selecionadas todas as notificações do tipo espontâneo, rececionadas entre 1 de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2021.

Na caracterização do(s) medicamento(s) foi utilizada a classificação Farmacoterapêutica da OMS (40) e a classificação ATC (41).

No que concerne à caracterização da(s) RAM(s), estas foram codificadas por SOC e LLT, de acordo com o dicionário MedDRA (42).

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas todas as notificações de reações adversas relatadas para psicofármacos (antidepressivos; ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; antipsicóticos) de acordo com os seguintes critérios:

- Recebidas entre 1 de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2021;

- Notificações relativas a indivíduos de ambos os géneros e de qualquer idade;
- Notificações com “tipo de relatório: espontâneo”.

Foram considerados critérios de exclusão todas as situações de notificações duplicadas, encaminhadas e anuladas (rececionadas, mas posteriormente rejeitadas).

3.3. Recolha de dados

A fonte dos dados foi o Sistema Nacional de Farmacovigilância – Portal RAM – INFARMED, I.P.. Estes foram fornecidos de modo anónimo, garantindo a conformidade com o regulamento geral de proteção de dados (RGPD) em vigor à data.

A recolha de dados foi realizada de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos e os dados foram fornecidos sob a forma de um ficheiro Excel.

Anteriormente à recolha de dados foi redigido o protocolo do estudo, posteriormente submetido à Comissão de Ética para a Saúde do ABC (CES-ABC), tendo obtido aprovação (Anexo I).

3.4. Tratamento de dados

Os dados cedidos foram alvo de uma robusta revisão, análise e tratamento, e foram organizados de forma a investigar os objetivos estabelecidos.

Realça-se que, em cada notificação espontânea existia pelo menos um psicofármaco suspeito que poderia estar relacionado com a(s) RAM(s), o que implica que poderia existir mais do que um psicofármaco, ou outro(s) fármaco(s) concomitantes, relacionados com a suspeita de RAM(s).

Os dados foram analisados através do *software* IBM-SPSS versão 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Os dados quantitativos foram analisados através de estatística descritiva e são apresentados como média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo. As variáveis qualitativas foram descritas como frequência (n) e percentagens (%).

4. Resultados

Entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021 foram rececionadas 1155 notificações espontâneas de potenciais RAMs incluindo psicofármacos (ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; antipsicóticos; antidepressivos), nas várias unidades de FV existentes em Portugal. Destas notificações, resultou um total de 4197 RAMs, que envolviam 1538 psicofármacos.

4.1. Caracterização do doente

A idade média dos doentes envolvidos nas notificações em análise era de 53,22 \pm 19,24 anos, com um mínimo de 1 dia e um máximo de 97 anos. Não estavam disponíveis dados relativos à idade em 15,06% (n=174) das notificações. A maioria das notificações eram relativas a indivíduos com uma idade compreendida entre os 18 e os 64 anos (63,71%; n=625), seguindo-se os indivíduos com 65 anos ou mais (33,64%; n=330) (tabela 4.1).

Tabela 4.1 - Caracterização da idade dos indivíduos de acordo com a faixa etária.

Idade	Frequência (n)	Frequência relativa (%)
0 a 1 mês	3	0,31
2 meses a 2 anos	1	0,10
3 a 11 anos	3	0,31
12 a 17 anos	19	1,94
18 a 64 anos	625	63,71
65 anos ou mais	330	33,64
Total	981	100,00

Maioritariamente, as notificações eram relativas a indivíduos do género feminino (67,78%; n=749), não havendo informação sobre esta variável em 4,33% (n=50) dos casos.

A informação relativa à região de residência dos indivíduos reportada nas notificações não estava disponível em mais de metade dos casos (52,12%; n=602). Para os restantes casos, verificou-se que as notificações eram predominantemente provenientes de indivíduos da região de Lisboa (33,82%; n=187), Norte (32,19%; n=178) e Centro (20,98%; n=116) (tabela 4.2).

Tabela 4.2 - Caracterização da região dos indivíduos incluídos nas notificações.

Região de Portugal	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Açores	4	0,72
Alentejo	32	5,79
Algarve	33	5,97
Centro	116	20,98
Lisboa	187	33,82
Madeira	3	0,54
Norte	178	32,19
Total	553	100,0

4.2. Caracterização do notificador

No que concerne ao notificador, foram analisadas as variáveis categoria do notificador e área de especialidade, quando aplicável.

As notificações espontâneas incluídas nesta análise foram realizadas maioritariamente (62,16%; n=718) pela indústria farmacêutica, e em menor número pelos profissionais de saúde como o farmacêutico (12,55%; n=145). Os “utentes ou outros não profissionais de saúde” foram responsáveis por 11,86% (n=137) das notificações (figura 4.1).

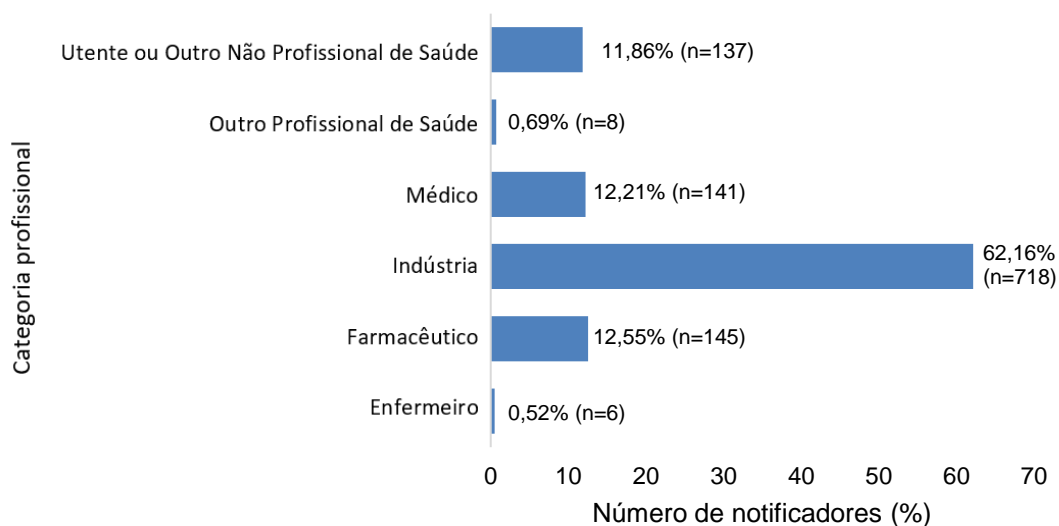


Figura 4.1 - Caracterização do notificador por categoria profissional.

Relativamente à área de especialidade do notificador, não foi possível obter informação para a maioria das notificações (80,87%; n=934). Dos casos em que foi possível recolher dados, verificou-se que o notificador mais frequente era o farmacêutico comunitário (47,51%; n=105) e o médico de medicina geral e familiar (15,84%; n=35), fazendo a análise por especialidade (tabela 4.3).

Tabela 4.3 - Caracterização da área de especialidade do notificador.

	Área de Especialidade	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Farmacêutico	Comunitário	105	47,51
	Hospitalar	18	8,14
Médico	Medicina geral e familiar	35	15,84
	Neurologia	23	10,41
	Imunoalergologia	19	8,60
	Sem especialidade	7	3,17
	Medicina Interna	5	2,26
	Psiquiatria	4	1,81
	Otorrinolaringologia	2	0,90
	Dermato-Venereologia	1	0,45
	Farmacologia Clínica	1	0,45
	Médico Interno	1	0,45
	Total		221

4.3. Caracterização da notificação

Procedeu-se à caracterização das notificações quanto ao ano de receção e quanto à via de notificação.

No que respeita ao ano de receção da notificação, observou-se que 2021 foi o ano com maior número de notificações referentes a psicofármacos (25,37%; n=293) e que existiu uma tendência crescente ao longo do período em análise (2017 - 2021) (figura 4.2).

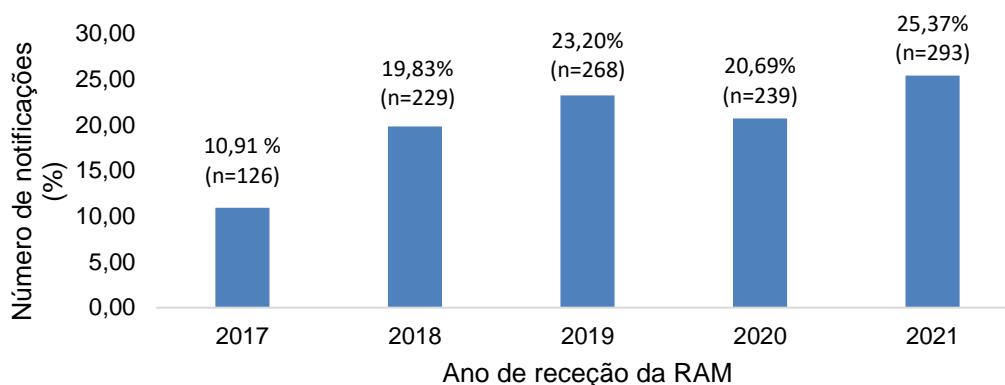


Figura 4.2 - Número de notificações de RAMs relacionadas com psicofármacos entre 2017 e 2021.

A maioria das notificações espontâneas relacionadas com psicofármacos foram realizadas por transmissão eletrónica através do portal RAM (62,16%; n=718). Das notificações recebidas nas Unidades de Farmacovigilância (UF), a UF de Lisboa, Setúbal e Santarém foi a que rececionou um maior número de notificações (14,03%; n=162) (tabela 4.4).

Tabela 4.4 - Caracterização da via de notificação.

Via de notificação	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Transmissão Eletrónica	718	62,16
UF Lisboa, Setúbal e Santarém	162	14,03
UF Porto	62	5,37
UF Guimarães	52	4,50
UF Coimbra	46	3,98
UFALBA	46	3,98
UF Beira Interior	40	3,46
DGRM - Bragança e Vila Real	7	0,61
UF Braga	6	0,52
UF Norte e Centro Alentejano	6	0,52
DGRM - Lisboa e Leiria parcial	5	0,43
DGRM – Madeira	3	0,26
UF Açores	2	0,17
Total	1155	100

Legenda: DGRM – Direção de Gestão do Risco de Medicamentos; UF – Unidade de Farmacovigilância; UFALBA – Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo

4.4. Caracterização do(s) medicamento(s)

Nas 1155 notificações espontâneas foi identificado um total de 2814 medicamentos utilizados pelos doentes, sendo que existia uma média de $2,44 \pm 2,98$ medicamentos por cada doente. Do número total de medicamentos utilizados, 54,66% (n=1538) eram psicofármacos, correspondendo a 61 psicofármacos diferentes. Em cada notificação espontânea existia pelo menos um psicofármaco associado, e por cada uma delas existia uma média de $1,33 \pm 0,85$ psicofármacos, com um mínimo de 1 e um máximo de 9 psicofármacos.

Os psicofármacos identificados nas RAMs foram caracterizados quanto à Denominação Comum Internacional (DCI), classificação Farmacoterapêutica (CF) (40), classificação quanto ao sistema ATC da OMS (41), e ainda quanto à forma farmacêutica (FF).

Relativamente à Classificação Farmacoterapêutica, os grupos com maior prevalência nas notificações em análise foram os “2.9.1- Antidepressivos” (61,90%; n=952), seguindo-se os “2.9.3- Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos” (26,53%; n=408) (figura 4.3).

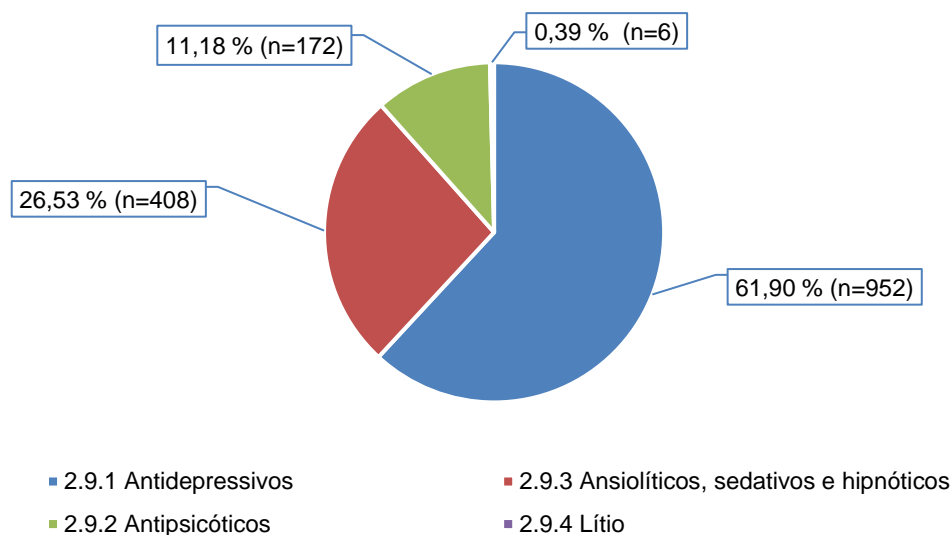


Figura 4.3 - Classificação Farmacoterapêutica, por grupo, dos psicofármacos incluídos nas notificações.

Em menor número, foram identificadas 6 notificações (0,39%) relacionadas com o uso do psicofármaco Lítio.

Do total dos 1538 psicofármacos que originaram notificações de RAMs, os antidepressivos foram os fármacos que originaram maior número destas (61,90%), sendo a sertralina e a trazodona os psicofármacos que apresentaram maior número de notificações, correspondendo respectivamente a 11,51% e 10,40% do número total de psicofármacos (tabela 4.5).

Tabela 4.5 - Psicofármacos incluídos nas notificações espontâneas de RAMs.

Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos	FR (%)	Antipsicóticos	FR (%)	Antidepressivos	FR (%)	Lítio	FR (%)
Alprazolam	4,42 (n=68)	Amissulprida	0,20 (n=3)	Amitriptilina	2,28 (n=35)	Lítio	0,39 (n=6)
Bromazepam	2,60 (n=40)	Aripiprazol	0,65 (n=10)	Agomelatina	1,89 (n=29)		
Clobazam	0,39 (n=6)	Ciamemazina	0,85 (n=13)	Bupropiom	3,45 (n=53)		
Clorazepato dipotássico	0,07 (n=1)	Clorpromazina	0,26 (n=4)	Citalopram	0,26 (n=4)		
Clozazolam	0,78 (n=12)	Clozapina	0,46 (n=7)	Clomipramina	0,85 (n=13)		
Diazepam	5,14 (n=79)	Haloperidol	1,24 (n=19)	Duloxetina	3,32 (n=51)		
Loflazepato de etilo	1,24 (n=19)	Levomepromazina	0,39 (n=6)	Escetamina	0,07 (n=1)		
Lorazepam	3,32 (n=51)	Olanzapina	1,69 (n=26)	Escitalopram	6,11 (n=94)		
Oxazepam	0,65 (n=10)	Paliperidona	0,46 (n=7)	Fluoxetina	4,49 (n=69)		
Brotizolam	0,07 (n=1)	Pimozida	0,13 (n=2)	Fluvoxamina	0,78 (n=12)		
Estazolam	0,13 (n=2)	Quetiapina	2,93 (n=45)	Imipramina	0,07 (n=1)		
Flurazepam	0,33 (n=5)	Risperidona	1,56 (n=24)	Mianserina	0,33 (n=5)		
Midazolam	2,93 (n=45)	Tiaprida	0,20 (n=3)	Milnaciprano	0,07 (n=1)		
Temazepam	0,07 (n=1)	Zotepina	0,13 (n=2)	Mirtazapina	4,88 (n=75)		
Triazolam	0,07 (n=1)	Zuclopentixol	0,07 (n=1)	Moclobemida	0,07 (n=1)		
Buspirona	0,26 (n=4)			Nortriptilina	0,20 (n=3)		
Valeriana	0,26 (n=4)			Paroxetina	2,54 (n=39)		
Hidroxyzina	1,30 (n=20)			Pirlindol	0,07 (n=1)		
Dexmedetomidina	0,46 (n=7)			Sertralina	11,51 (n=177)		
Melatonina	0,07 (n=1)			Tianeptina	0,33 (n=5)		
Zolpidem	1,50 (n=23)			Trazodona	10,40 (n=160)		
Doxilamina	0,52 (n=8)			Venlafaxina	5,59 (n=86)		
				Vortioxetina	2,41 (n=37)		
Total: 100,00 % (n=1538)							

Legenda: FR- Frequência Relativa

Nas tabelas 4.6, 4.7 e 4.8 é possível observar a classificação Farmacoterapêutica, classificação ATC e a respectiva prevalência dos psicofármacos, para cada grupo e classe.

No grupo “2.9.3 - Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos” observou-se uma maior prevalência dos fármacos diazepam e alprazolam, ambos pertencentes à classe das benzodiazepinas, os quais representavam respectivamente 19,36 % (n=79) e 16,67 % (n=68) do número total de fármacos deste grupo (tabela 4.6).

Tabela 4.6 - Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos incluídos nas notificações e respectivas classificações Farmacoterapêutica e ATC (3º nível).

Psicofármaco	Classificação Farmacoterapêutica	ATC	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	
Alprazolam	2.9.3 - Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos	Benzodiazepinas	68	16,67	
Bromazepam			40	9,80	
Clobazam			6	1,47	
Clorazepato dipotássico			1	0,25	
Clozazolam			12	2,94	
Diazepam			79	19,36	
Loflazepato de etilo			19	4,66	
Lorazepam			51	12,50	
Oxazepam			10	2,45	
Brotizolam			1	0,25	
Estazolam			2	0,49	
Flurazepam			5	1,23	
Midazolam			45	11,03	
Temazepam			1	0,25	
Triazolam		1	0,25		
Buspirona		Azapironas	N05B	4	0,98
Valeriana		Extratos de plantas	N05C	4	0,98
Hidroxizina		Hidroxizina	N05B	20	4,90
Dexmedetomidina		Dexmedetomidina	N05C	7	1,72
Melatonina		Melatonina		1	0,25
Zolpidem	Zolpidem	23		5,64	
Doxilamina	Doxilamina	R06AA	8	1,96	
Total			408	100,00	

No grupo dos antipsicóticos, os psicofármacos suspeitos de RAMs com maior prevalência foram a quetiapina (26,16%; n=45) e a olanzapina (15,12 %; n=26) (tabela 4.7).

Tabela 4.7 - Antipsicóticos incluídos nas notificações e respectivas classificações Farmacoterapêutica e ATC (3º nível).

Psicofármaco	Classificação Farmacoterapêutica	ATC	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Amissulprida	2.9.2 Antipsicóticos	N05A	3	1,74
Aripiprazol			10	5,81
Ciamemazina			13	7,56
Cloropromazina			4	2,33
Clozapina			7	4,07
Haloperidol			19	11,05
Levomepromazina			6	3,49
Olanzapina			26	15,12
Paliperidona			7	4,07
Pimozida			2	1,16
Quetiapina			45	26,16
Risperidona			24	13,95
Tiaprida			3	1,74
Zotepina			2	1,16
Zuclopentixol			1	0,58
Total			172	100,00

No que respeita ao grupo dos antidepressivos, a sertralina e a trazodona foram os fármacos mais prevalentes nas notificações analisadas, representando 18,59% (n=177) e 16,81% (n=160), respetivamente (tabela 4.8).

Tabela 4.8 - Antidepressivos incluídos nas notificações e respectivas classificações Farmacoterapêutica e ATC (5º nível).

Psicofármaco	Classificação Farmacoterapêutica	ATC	Frequência relativa (n)	Frequência absoluta (%)
Amitriptilina	Tricíclicos e afins	N06AA09	35	3,68
Clomipramina		N06AA04	13	1,37
Imipramina		N06AA02	1	0,11
Mianserina		N06AX03	5	0,53
Mirtazapina		N06AX11	75	7,88
Nortriptilina		N06AA10	3	0,32
Citalopram	ISRS	N06AB04	4	0,42
Escitalopram		N06AB10	94	9,87
Fluoxetina		N06AB03	69	7,25
Fluvoxamina		N06AB08	12	1,26
Paroxetina		N06AB05	39	4,10
Sertralina		N06AB06	177	18,59
Vortioxetina		N06AX26	37	3,89
Duloxetina	ISRSN	N06AX21	51	5,36
Milnaciprano		N06AX17	1	0,11
Venlafaxina		N06AX16	86	9,03
Moclobemida	IMAO do tipo A	N06AG02	1	0,11
Pirlindol		N06AX	1	0,11
Agomelatina	Agonista dos recetores da melatonina	N06AX22	29	3,05
Bupropiom	Outros	N06AX12	53	5,57
Tianeptina		N06AX14	5	0,53
Escetamina		N06AX27	1	0,11
Trazodona		N06AX05	160	16,81
Total			952	100,00

No grupo dos antidepressivos, foi a classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina aquela que originou quase metade das notificações (45,38%; n=432).

Relativamente à forma farmacêutica dos medicamentos incluídos nas notificações, para 59,56% (n=916) dos 1538 psicofármacos não se obteve informação acerca deste parâmetro. Dos restantes 622 psicofármacos suspeitos, a maioria (97,43%; n=606) dizia respeito a formas farmacêuticas para administração por via oral. Destas, os “comprimidos revestidos por película” e os “comprimidos” foram as formas farmacêuticas mais frequentes com 36,82% (n=229) e 23,15% (n=144), respetivamente (tabela 4.9).

Tabela 4.9 - Formas farmacêuticas dos psicofármacos incluídos nas notificações.

Forma Farmacêutica	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Cápsula	30	4,82
Cápsula de libertação modificada	3	0,48
Cápsula de libertação prolongada	29	4,66
Cápsula dura	1	0,16
Cápsula dura gastrorresistente	2	0,32
Cápsula gastro resistente	29	4,66
Comprimido	144	23,15
Comprimido de libertação modificada	87	13,99
Comprimido de libertação prolongada	28	4,50
Comprimido gastro resistente	1	0,16
Comprimido orodispersível	22	3,54
Comprimido revestido por película	229	36,82
Concentrado para solução para perfusão	4	0,64
Solução injetável	11	1,77
Solução para pulverização nasal	1	0,16
Solução oral	1	0,16
Total	622	100

4.5. Caracterização da(s) RAM(s)

Em cada uma das notificações espontâneas incluídas na presente análise existia pelo menos um psicofármaco suspeito, e em algumas destas notificações para além do psicofármaco suspeito, existiam outros medicamentos associados que também faziam parte da medicação do indivíduo. Deste modo, as variáveis empregues na caracterização da RAM foram analisadas para a totalidade das

RAMs presentes na notificação, independentemente de existir a possibilidade de relação da RAM apenas com o psicofármaco suspeito ou também com outros medicamentos associados na mesma notificação.

▪ Número de RAMs

Nas 1155 notificações espontâneas relacionadas com psicofármacos foi identificado um total de 4197 RAMs, identificando-se no mínimo 1 RAM e no máximo 35 RAMs por cada notificação, e um valor de mediana de 2.

▪ Gravidade

Quanto à gravidade, das 1155 notificações de reações espontâneas relacionadas com psicofármacos, 58,44% (n=675) continham pelo menos uma RAM classificada como grave (figura 4.4).

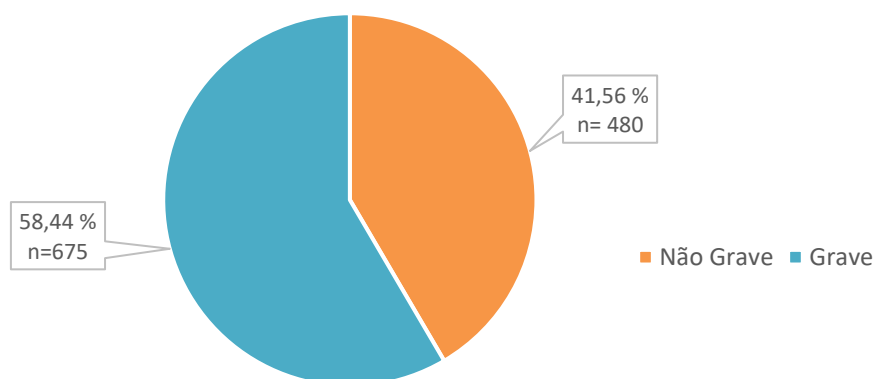


Figura 4.4 - Classificação da gravidade das RAMs incluídas na notificação.

▪ Critérios de gravidade

Os critérios de gravidade foram analisados apenas para as RAMs graves. Deste modo, nas 675 notificações que resultaram em pelo menos uma RAM grave, e que correspondiam a um total de 987 RAMs, 45,63% (n=308) foram classificadas como “cl clinicamente importantes”, e apenas 4,30% (n=29) das notificações que resultaram em pelo menos uma RAM grave levaram à morte (figura 4.5). Não foram observados casos de RAMs graves que levassem a “anomalia congénita”.

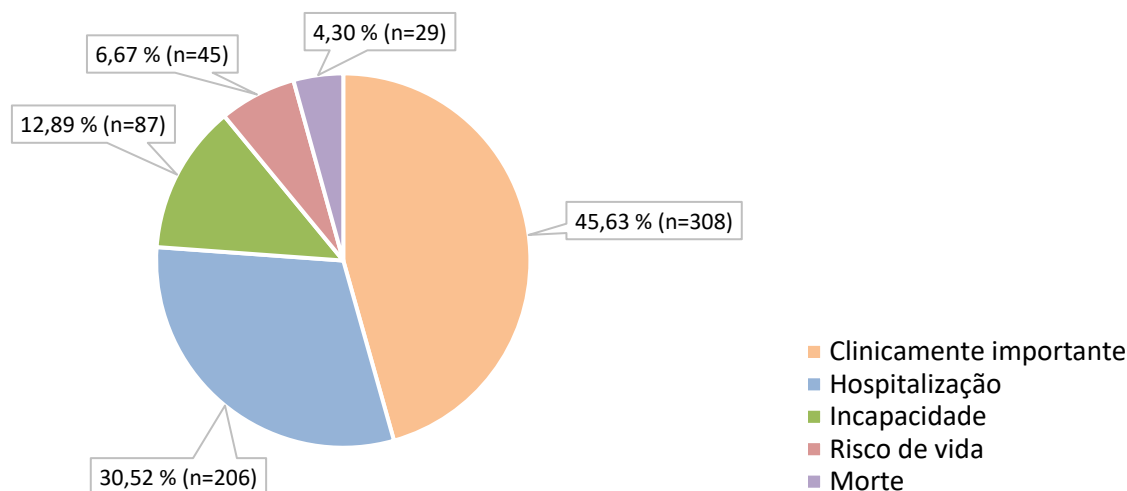


Figura 4.5 – Critérios de gravidade das RAMs notificadas.

• Evolução da RAM

Quanto à evolução da RAM, foi considerado o número total das RAMs. Das 4197 RAMs, cerca de metade (43,84%; n=1840) evoluíram para cura e apenas 2,12% (n=89) resultaram em morte (tabela 4.10). Contudo, é de salientar que em cada notificação existia uma ou mais RAMs diferentes, o que implica que poderia existir na mesma notificação duas ou mais RAMs que conduziam ao mesmo desfecho da RAM.

Tabela 4.10 - Evolução da reação adversa ao medicamento.

Evolução RAM	Frequência Absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Cura	1840	43,84
Desconhecido	1494	35,60
Em Recuperação	377	8,98
Persiste sem Recuperação	358	8,53
Morte	89	2,12
Cura com Sequelas	39	0,93
Total	4197	100

É de realçar também o número consistente de RAMs para as quais a evolução foi desconhecida, correspondente a 35,60 % (n=1494).

▪ **Classificação MedDRA: SOC** (*System Organ Class*)

Relativamente à classificação da RAM pela codificação SOC, foram identificadas 27 classificações SOC diferentes. As situações mais prevalentes foram “*Nervous system disorders*” (22,23%; n=769) e “*Psychiatric disorders*” (16,53%; n=572) (tabela 4.11).

Tabela 4.11 - Caracterização das 10 reações mais prevalentes de acordo com classificação MedDRA SOC.

Classificação SOC	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
<i>Nervous system disorders</i>	769	22,23
<i>Psychiatric disorders</i>	572	16,53
<i>General disorders and administration site conditions</i>	500	14,45
<i>Gastrointestinal disorders</i>	499	14,42
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	317	9,16
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	212	6,13
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	158	4,57
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	158	4,57
<i>Investigations</i>	156	4,51
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	119	3,44
Total	346	100,00

Legenda: SOC - *System Organ Class*

▪ **Classificação MeDRA: LLT** (*Lowest Level Term*)

Do número total das 4197 reações relacionadas com psicofármacos, resultaram 1608 classificações LLT diferentes, das quais as mais prevalentes foram “*Nausea*” (14,84%; n=88), “*Dizziness*” (14,50%; n=86) e “*off label use*” (14,00%; n=83) (tabela 4.12).

Tabela 4.12 - Classificação das 10 reações mais prevalentes de acordo com a classificação MedDRA LLT.

Classificação LLT	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
<i>Nausea</i>	88	14,84
<i>Dizziness</i>	86	14,50
<i>Off label use</i>	83	14,00
<i>Headache</i>	68	11,47
<i>Vomiting</i>	54	9,11
<i>Diarrhea</i>	51	8,60
<i>Serotonin syndrome</i>	42	7,08
<i>Drug ineffective</i>	41	6,91
<i>Insomnia</i>	41	6,91
<i>Drug interaction</i>	39	6,58
Total	593	100,00

Legenda: LLT - *Lowest Level Term*

• Imputação de causalidade

Para as 675 notificações nas quais se identificou pelo menos uma RAM grave, foi analisada a imputação de causalidade. Deste modo, apenas 23,52% (n=987) das RAMs apresentava informação acerca da relação causal com os medicamentos.

Relativamente à relação da RAM com o medicamento suspeito, no presente estudo foram apenas consideradas as classificações estabelecidas pela entidade reguladora e identificadas como relacionadas com os psicofármacos, sendo que não pode ser excluída a hipótese de a RAM que apresenta uma relação de causalidade com o psicofármaco, apresentar também a mesma relação de causalidade para outro medicamento concomitante.

Deste modo, foi possível classificar quanto à imputação de causalidade 23,52% (n=987) das RAMs, sendo que destas 45,49% (n=449) apresentavam uma relação de causalidade “possível”, 42,25% (n=417) “provável” e apenas 4,96% (n=49) “definitiva” (tabela 4.13).

Tabela 4.13 - Relação de causalidade do psicofármaco com a RAM.

Relação de causalidade	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Possível	449	45,49
Provável	417	42,25
Definitiva	49	4,96
Improvável	45	4,56
Não classificável	13	1,32
Não relacionada	7	0,71
Condicional	5	0,51
Desconhecido	1	0,10
Não aplicável	1	0,10
Total	987	100,00

Nas 49 RAMs classificadas como definitivas pela entidade reguladora, existiam 69,40% (n=34) de psicofármacos que pertenciam à classe dos antidepressivos e 30,61% (n=15) que pertenciam à classe dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.

Na tabela 4.14 é possível observar os diferentes psicofármacos e as respectivas RAMs para as quais a relação de causalidade foi considerada “definitiva”.

A duloxetina e o escitalopram foram os psicofármacos que apresentaram um maior número de RAMs classificadas como definitivas quanto à imputação de causalidade.

Tabela 4.14 - Psicofármacos cuja relação de causalidade com a RAM foi classificada como “definitiva”.

Psicofármaco	RAM segundo classificação MeDDRa LLT	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Duloxetina	<i>Tightness of jaw muscles; Vomiting; Swelling of tongue; Nausea; Blood pressure increased; Malaise; Numbness of limbs</i>	10	20,41
Escitalopram	<i>Tremor; Tachycardia; Agitation; Anxiety; Confusion; Insomnia; Hypotension; Intentional overdose; Somnolence; Altered state of consciousness</i>	10	20,41
Sertralina	<i>Chapped lips; tremor; Sexual dysfunction; Diarrhea; Dry mouth; Malaise; Raw gums</i>	7	14,29
Lorazepam	<i>Prostration; Drowsiness; Hypotension; Intentional overdose; Sonolence; Altered state of consciousness</i>	6	12,24
Diazepam	<i>Hallucination; Hypotension; Incoherent; Bradycardia</i>	4	8,16
Hidroxizina	<i>Angiodema; Hallucination; Maculo-papular rash; Altered state of consciousness</i>	4	8,16
Fluoxetina	<i>Anorgasmia; Libido decreased</i>	2	4,08
Agomelatina	<i>Pimple-like rash</i>	1	2,04
Alprazolam	<i>Panic attack</i>	1	2,04
Mirtazapina	<i>Agitation</i>	1	2,04
Paroxetina	<i>Urticaria localised</i>	1	2,04
Trazodona	<i>Urinary tract obstruction</i>	1	2,04
Venlafaxina	<i>Medication in stool</i>	1	2,04
Total		49	100,00

5. Discussão

Os resultados incluíram a análise de 1155 notificações espontâneas de RAMs relacionadas com o uso de psicofármacos, rececionadas a nível nacional entre os anos de 2017 e 2021. Estas notificações corresponderam a um total de 4197 potenciais RAMs, nas quais estavam envolvidos 1538 psicofármacos.

Segundo o Relatório de Atividade 2021, que fornece dados sobre o sistema nacional de Farmacovigilância, observou-se entre os anos de 2017 e 2020 uma média anual de 9328 ± 2448 notificação de RAMs. Ao analisar os resultados obtidos no presente estudo, pode identificar-se que 12,4% de todas as RAMs rececionadas nas várias URF de Portugal estão relacionadas com o uso de psicofármacos, valor consideravelmente elevado (43).

• Caracterização do doente

Neste estudo verificou-se que os indivíduos incluídos nas notificações apresentavam uma idade média de $53,22 \pm 19,24$ anos, tendo-se identificado um maior número de notificação de RAMs entre os 18 e 64 anos (63,71%).

A média de idades obtida está em linha com outros estudos realizados em Portugal que analisaram a notificação de RAMs, onde também se verificou que o grupo que apresentava maior número de notificação de RAMs correspondia aos adultos, representando valores próximos ao presente estudo (46% e 58%) (24,46).

O grupo dos idosos (65 anos ou mais) incluídos na notificação de RAMs foi inferior ao dos adultos, correspondendo a 33,64%. A maior prevalência de notificação de RAMs entre os 18 e os 64 anos poderá justificar-se devido a um nível superior de literacia em saúde em faixas etárias como esta, comparativamente a faixas etárias como a dos idosos (65 anos ou mais). Segundo estudo realizado *pela National Center for Education Statistics*, a literacia em saúde em indivíduos com 65 anos ou mais é mais limitada, comparativamente a indivíduos com idade inferior (45). Apesar de a idade não ser o único fator que contribui para a literacia em saúde, está fortemente

relacionada com esta, sendo que quanto maior a idade menor o grau de literacia em saúde (46,47).

Relativamente ao género, 67,78% dos doentes incluídos nas notificações pertenciam ao género feminino. Noutros estudos relacionados com notificação de RAMs, realizados entre os anos de 2015 e 2021, também se verificou esta tendência, apresentando o género feminino taxas de notificação de RAMs entre 51,4% e 75,0% (24,46,50,51). De acordo com a literatura, é o género feminino que apresenta um maior consumo de psicofármacos, o que pode justificar a maior prevalência de RAMs no presente estudo (1,11). Ainda, de acordo com dados do INE, em 2021 Portugal apresentava uma população de 10 343 066 habitantes, sendo que 52,43% pertencia ao género feminino, o que também poderá justificar o número maior de notificações relativas a este género (50).

Quanto à região, verificou-se que a maior parte dos doentes que sofreram RAMs eram provenientes da região de Lisboa (33,82%), Norte (32,19%) e Centro (20,98%). Segundo o INE, estas são as 3 regiões de Portugal com maior número de habitantes (50). Segundo outro estudo que analisou as notificações espontâneas de potenciais RAMs recebidas no período entre 2009 e 2011, em URFs de Portugal, também as URs de Lisboa, Norte e Centro foram as que receberam maior número de notificações, de um modo geral (51).

▪ **Caracterização do notificador**

A indústria farmacêutica foi a categoria de notificador que mais contribuiu para as notificações espontâneas de RAMs, representando 62,16%, seguindo-se o farmacêutico, representando 12,55% e, posteriormente, o médico (12,21%). Estes resultados vão de encontro à literatura, pois segundo o INFARMED, desde 2012 até à atualidade, também a indústria farmacêutica foi considerada a categoria de notificador que desempenha um papel mais ativo na notificação de RAMs. (38) Ainda assim, tendo em consideração a proximidade do farmacêutico, nomeadamente comunitário, com a comunidade, seria de esperar que este profissional de saúde tivesse um papel mais ativo na notificação de potenciais RAMs, o que pode não acontecer devido à falta de informação e por vezes, escassez de tempo (52).

Relativamente aos médicos, para os quais o contributo na notificação de potenciais RAMs foi aproximado à do farmacêutico (12,21%), a área da especialidade prevalente foi a da medicina geral e familiar, talvez por esta ser a área de mais fácil acesso pelo utente e por esta ser a especialidade com a qual estes mais contactam. Na consulta com o médico de família este profissional centra-se muito no utente e os cuidados são de natureza mais contínua, ou seja, existe também uma proximidade maior entre o médico e o utente, fatores que também podem contribuir para uma maior taxa de a notificação de RAMs comparativamente a outras especialidades médicas (53,54).

Segundo o INFARMED, no que concerne aos profissionais de saúde, os que mais notificam RAMs são o médico, e de seguida o farmacêutico (38). Ao contrário do observado na literatura, os farmacêuticos foram os notificadores que apresentaram maior número de notificação comparativamente à classe médica. Isto pode dever-se ao papel cada vez mais ativo e à proximidade que os profissionais desta área têm ganho junto da população e também em virtude dos médicos, devido à situação de saúde pública atual, estarem sujeitos a uma maior carga de trabalho e, por outro lado, ao facto de terem o tempo de consulta limitado (55).

Os “utentes ou outros não profissionais saúde” foram responsáveis por 11,86% das notificações. Segundo informação recolhida a partir da base de dados do EV, verificou-se um aumento no número de notificações de RAMs realizadas por utentes ou não profissionais de saúde, entre os anos de 2011 e 2020, sendo que a partir de 2014 este número constitui cerca de 30% do total de RAMs identificadas (56). Deste modo, a notificação por parte desta categoria de notificadores parece ser uma ferramenta valiosa com potenciais benefícios na área da FV e conseqüentemente na melhoria dos dados de segurança dos medicamentos (56,57).

O crescente aumento de notificadores, incluindo os utentes ou outros não profissionais de saúde, possivelmente poderá ter ocorrido pela sensibilização que se tem realizado na área da FV e que tem sido desenvolvida nos últimos anos pelo INFARMED e pelas URF.

• Caracterização da notificação

O presente estudo demonstrou que existiu uma crescente evolução no número de notificações de RAMs. Segundo um estudo realizado pela DGS, verificou-se também um crescente aumento no consumo de psicofármacos entre os anos de 2012 e 2016, o que aponta para uma tendência crescente no consumo destes medicamentos. Tal facto pode justificar o aumento crescente do número de notificação de RAMs identificadas no presente estudo (4). De acordo com o INFARMED, num estudo de monitorização de consumo de medicamentos em meio ambulatorio, os psicofármacos foram das classes terapêuticas com maior utilização entre janeiro e março de 2021, representando os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos 6,7%, os antidepressivos 6,3% e os antipsicóticos 2,8% do total das classes terapêuticas (58).

Provavelmente devido à existência de uma promoção cada vez mais ativa para a notificação de RAMs e, devido ao facto de a partir do ano de 2012 ter sido permitido a integração do “utente ou não profissional de saúde” no sistema de notificação, poderá justificar-se a existência de um número crescente de notificações de RAMs. Contudo, apesar deste aumento, ainda existe uma necessidade de aumentar muito esta intervenção por parte de todos os notificadores.

De acordo com estudos realizados em Portugal, observou-se um crescente e constante aumento do número de notificações espontâneas realizadas, o que está em linha com o observado no presente estudo entre os anos de 2017 e 2021 (24,40,58). É de salientar o acentuado aumento do número de notificações recebidas no ano 2021, maioritariamente relacionadas com as vacinas contra a COVID-19 (43).

No presente estudo observou-se que das URFs existentes em Portugal, a URF de Lisboa, Setúbal e Santarém e a URF do Porto foram as que mais notificações receberam, correspondendo a 14,03% e 5,37% do número total de notificações, respetivamente. Segundo um estudo realizado entre os anos de 2009 e 2011 em URFs de Portugal, as URs de Lisboa, Norte e Centro foram as que apresentaram

maior número de notificações, o que está em linha com os resultados do presente estudo (51).

- Caracterização do(s) medicamento(s)

Nas notificações em análise, do número total de fármacos utilizados, 54,66% eram psicofármacos. Segundo o Conselho Nacional de Saúde, no ano de 2019, Portugal estava colocado em 2º lugar entre os países europeus, relativamente a perturbações mentais, apresentando uma prevalência de 22,90%, o que pode justificar o elevado consumo de psicofármacos (6).

Num estudo de caracterização de notificações de RAMs em Portugal, foi identificado o número de medicamentos por grupo ATC (1º nível), sendo que o grupo ATC N (Sistema nervoso), onde se inserem os psicofármacos, foi o 3º grupo predominante, representando 2/3 (13,63%) do total de medicamentos relacionados com possíveis RAMs (51).

Neste estudo, o grupo farmacoterapêutico com maior prevalência nas notificações foi o correspondente aos antidepressivos (61,90%). Também noutro estudo realizado no departamento de psiquiatria de um hospital da Índia, que analisou eventuais RAMs relacionadas com o uso de psicofármacos, o grupo dos antidepressivos foi o que mais RAMs apresentou (62). Estima-se que a depressão afete 10% da população Portuguesa e, no que concerne ao consumo de fármacos antidepressivos, Portugal foi considerado o 5º país do mundo com maior consumo destes fármacos (6,8,9). Ainda ao nível internacional, o consumo de fármacos antidepressivos duplicou nos países da OCDE entre 2000 e 2017 (6).

Do total de psicofármacos identificados nas notificações em análise, a sertralina e a trazodona foram os mais frequentes, representando 11,51% e 10,40% respetivamente. Também num estudo que avaliou o consumo de antidepressivos em Portugal de 2009 a 2018, os fármacos sertralina e trazodona, juntamente com a venlafaxina, eram os antidepressivos mais consumidos pelos portugueses, com maior destaque para a sertralina, o que pode justificar um maior número de eventuais RAMs para medicamentos contendo estes fármacos,

uma vez que são amplamente utilizados, comparativamente a outros do mesmo grupo (60). Num estudo realizado no México, também a sertralina era o antidepressivo com maior número de eventuais RAMs, representando 12,70% das RAMs, valores próximos aos do presente estudo (61).

No que se refere aos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, que representavam 26,53% do total dos psicofármacos relacionados com as notificações em análise, observou-se uma maior prevalência para os fármacos diazepam e alprazolam, ambos da classe das benzodiazepinas, os quais originaram respetivamente 5,14% e 4,42% do total das notificações associadas a psicofármacos. A nível europeu, Portugal é um país em que se verifica um elevado consumo de psicofármacos, nomeadamente ansiolíticos como as benzodiazepinas (18). O consumo crescente destes fármacos pode dever-se a tratamentos mais longos do que o indicado e/ou devido ao facto destes fármacos serem consumidos para indicações terapêuticas para os quais não estão aconselhados. Tudo isto pode contribuir para um aumento do número de eventuais RAMs (62).

Segundo um estudo realizado pelo INFARMED, entre 2000 a 2011 verificou-se uma tendência crescente no consumo de psicofármacos, com maior expressão no consumo de fármacos antidepressivos e uma menor expressão no consumo de fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (62). Estas tendências poderão também justificar o facto de existirem na amostra em estudo mais notificações que envolvem antidepressivos.

As eventuais RAMs relacionadas com antipsicóticos representaram apenas 11,20% das notificações em análise, valor inferior ao dos restantes psicofármacos. Num estudo realizado em Espanha, no ano de 2016, também a classe dos antidepressivos apresentou um maior número de eventuais RAMs face à classe dos antipsicóticos (63). Tal facto poderá justificar-se com o maior consumo de fármacos antidepressivos face aos antipsicóticos observados no presente estudo.

A maioria (97,43%) dos medicamentos que deram origem às eventuais RAMs correspondiam a formas farmacêuticas para administração por via oral. Num estudo que avaliou a notificação de RAMs em Portugal, também a via oral foi a

via de administração mais frequente (48,6%), possivelmente por ser a via com mais vantagens, nomeadamente na facilidade de administração para os consumidores (51).

• **Caracterização da(s) RAM(s)**

As RAMs podem ocorrer por diversos motivos tais como interações medicamentosas, características dos indivíduos, erros de administração, e constituem um grave problema de saúde pública, podendo conduzir ao aparecimento de resultados negativos indesejáveis (2,64).

No presente estudo, mais de metade (58,44%) das notificações de RAMs reportadas foram consideradas graves, à semelhança do que se verifica em dados disponibilizados pelo INFARMED sobre análise de RAMs, entre 2012 e 2017, onde cerca de metade das notificações identificadas também foram consideradas graves (24,40,68). Também em estudos realizados no Brasil que analisaram RAMs identificadas através do sistema de Farmacovigilância desse país, constatou que cerca de 59% de RAMs foram consideradas graves (66,67).

O critério de gravidade que prevaleceu no presente estudo foi “cl clinicamente importante”, correspondendo a 45,63% das notificações sinalizadas como tendo originado pelo menos uma RAM grave. Num estudo realizado em Portugal, que analisou notificações rececionadas entre 2007 e 2017, mas num diferente grupo de fármacos (inibidores da bomba de protões), também a taxa de RAMs graves consideradas “cl clinicamente importantes” correspondeu a valores similares (58%) (68).

Cerca de metade das RAMs sinalizadas, ou seja, 43,84% (n=1840) evoluíram para cura e apenas 2,12% (n=89) resultaram em morte. Segundo o INFARMED relativamente à análise de dados de Farmacovigilância, também as RAMs analisadas evoluíram maioritariamente para cura, apresentando valores maiores entre 78,5% e 80,5% (51). Os menores valores observados no presente estudo, acerca da evolução da RAM para cura, podem ser justificados com o número de dados desconhecidos nesta categoria, o qual foi de 35,60% no presente estudo.

Verificou-se que a maioria das notificações que apresentavam informação relativa à imputação de causalidade tinham uma relação de causalidade “possível” (45,49%), “provável” (42,25%) e apenas 4,96% “definitiva”. Num estudo realizado em Portugal, com dados de notificações rececionadas na URF do Porto, também se verificou que a relação de causalidade menos provável era “definitiva”, apresentando valores muito próximos ao do presente estudo (4,6%) (55). A fraca/desconhecida informação cedida pelos notificadores de uma RAM espontânea, a qual que se observou ao longo da análise deste estudo, pode justificar a baixa percentagem de RAMs com uma relação de causalidade “definitiva”, bem como a dificuldade na imputação de causalidade, dado o número de medicamentos usados.

As RAMs foram classificadas de acordo com a codificação MedDRA, que é uma terminologia multilíngue padronizada, de forma a uniformizar, a nível nacional e internacional, o sistema de classificação de RAMs. Esta classificação apresenta diferentes níveis de classificação, sendo o SOC o mais abrangente e a LLT o mais específico (42).

As RAMs mais prevalentes, de acordo com a classificação MedDRA SOC, foram “*Nervous system disorders*” (22,23%) e “*Psychiatric disorders*” (16,53%), o que faz sentido uma vez que as notificações em análise estão relacionadas com o uso de psicofármacos, fármacos que atuam no sistema nervoso. Quanto à sua classificação segundo MedDRA LLT, as mais prevalentes foram “*Nausea*” (10,92%), “*Dizziness*” (10,70%) e “*off label use*” (10,30%). Relativamente às duas primeiras, de acordo com a literatura, estes são EA comuns em qualquer classe de psicofármaco, ainda que não sejam EA graves. Quanto ao “*off label use*”, este pode ser definido como “a prescrição de um medicamento autorizado para uso de uma forma não descrita no RCM” e, segundo a literatura, cada vez mais os psicofármacos são usados desta forma na área da psiquiatria, especialmente os antipsicóticos que têm sido amplamente utilizados em tratamentos de perturbações de depressão (69,70). Outro exemplo de tratamento *off label* é o uso de fármacos antidepressivos no tratamento de perturbações do sono, como é o caso da trazodona (71).

Limitações

Uma das limitações do presente estudo foi o facto de nem todas as notificações analisadas incluírem informação completa, dado não existir carácter obrigatório aquando do preenchimento do formulário de notificação em todos os parâmetros. Por este motivo, nas situações em que essa informação era inexistente, não pôde ser contabilizada neste estudo.

Também foi considerada uma limitação a este estudo o facto de não se conseguir identificar especificamente se as RAMs identificadas são apenas resultantes de psicofármacos, ou de outra medicação concomitante utilizada pelo indivíduo.

6. Conclusão

Em Portugal, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021 foram recebidas 1155 notificações espontâneas de RAMs relativas a psicofármacos (ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; antidepressivos; antipsicóticos), que resultaram num total de 4197 RAMs, envolvendo 1538 psicofármacos.

Observou-se que ao longo dos anos em análise, existiu um aumento crescente do número de notificação espontânea de RAMs, o que é um fator bastante positivo na área da Farmacovigilância, particularmente a nível nacional. O ano de 2021 foi o ano que apresentou um número mais elevado de notificações relativamente a psicofármacos (25,37%).

A maioria das notificações foram enviadas pela indústria farmacêutica (62,16%) e em menor número pelo farmacêutico (12,55%), sendo que os “utentes ou outros não profissionais de saúde” foram responsáveis por um valor aproximado (11,86%).

Os psicofármacos mais frequentes nas notificações em análise foram os antidepressivos (61,90%), sendo a sertralina e a trazodona os que mais notificações originaram. Maioritariamente (97,43%), as eventuais RAMs resultaram de forma farmacêutica “via oral”, o que seria exetável dado ser a forma farmacêutica habitualmente mais utilizada.

No que respeita à gravidade, 58,44% das notificações continham pelo menos uma RAM grave e foram consideradas “cl clinicamente importantes” (45,63%). Considerando o total de RAMs, 43,84% evoluíram para cura. As RAMs mais frequentes, segundo a classificação MedDRa SOC foram relativas a perturbações do sistema nervoso (22,23%) e perturbações psiquiátricas (16,53%), sendo náuseas (10,92%), tonturas (10,70%) e uso *off label* (10,30%) as mais prevalentes. Quanto à relação de causalidade, 45,49% apresentava uma relação de causalidade “possível”, 42,25% “provável” e apenas 4,96% “definitiva”.

Em suma, parece existir a necessidade de sensibilizar e capacitar os indivíduos, e também os profissionais de saúde, para a importância da Farmacovigilância, bem como para o potencial risco associado ao uso de psicofármacos.

Apesar da evolução notória na prática da notificação espontânea nos últimos anos, ainda será necessário um melhoramento na taxa de notificação de potenciais RAMs. Ainda, no que respeita à informação incluída nas notificações por parte do notificador deveria existir uma melhoria no conteúdo da notificação, de modo a se conseguir obter informação mais completa e consistente.

Esta análise realça ainda a importância do desenvolvimento de uma atitude mais ativa perante a notificação de reações adversas, quer por parte do profissional de saúde ou outro qualquer cidadão, de forma a alcançar um sistema de Farmacovigilância cada vez mais sólido e de confiança, e deste modo contribuir para a saúde pública e segurança do utente.

7. Referências Bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)- Criteria Updates. 5.^a ed. American Psychiatric Association, editor. 2018. 14 p.
2. Hollingworth HL, Barnes FM. Mental Disorders. J Philos. 2022 [citado 13 de Junho de 2022];21(6):165. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
3. Caldas De Almeida M, Xavier M, De Investigação - José E, Cardoso G, Pereira MG, Gusmão R, et al. Estudo epidemiológico nacional de saúde mental- 1º relatório. 2012.
4. DGS. Programa Nacional Para a Saúde Mental - 2017. 2017 [citado 1 de Junho de 2022]; Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude>
5. Santomauro Damian et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. 2021;398.
6. Caldas AC, Torre C, Castelão J, Monteiro M da PL, Lopes P, Baptista T. Sem Mais Tempo a Perder - Relatório CNS Saúde Mental em Portugal: um desafio para a próxima década. Conselho Nacional de Saúde. 2019 [citado 4 de Junho de 2022];1–130. Disponível em: <https://www.cns.min-saude.pt>
7. Organization Health World. Depression. Depression. 2021 [citado 14 de Junho de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
8. Organization WH. Depression and other common mental disorders. Obstet Gynecol. 2017;48(1):56–60. Disponível em: <https://apps.who.int>
9. Institute for Health Metrics and Evaluation. VizHub - GBD Results. 2019 [citado 14 de Junho de 2022]. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org>
10. Organização Mundial de Saúde- OMS. Transtornos mentais - OPAS/OMS - Organização Pan-Americana da Saúde. [citado 3 de Julho de 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtornos-mentais>
11. Caramona M, Vitória I, Teixeira M, Alcobia A, Almeida P, Horta R, et al. Orientação Terapêutica. 2011. 70–80 p.
12. INFARMED. Direção de informação e planeamento estratégico - Benzodiazepinas e Análogos. 2017.
13. NIMH. National institute of mental health- Anxiety Disorders. [citado 9 de Agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders>
14. National institute of mental health. NIMH - Schizophrenia. [citado 1 de

Setembro de 2022]. Disponível em:
<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia>

15. Karavolis ZA, Pan G. Psychiatry Research Case Reports Primary or secondary ? A case report of psychosis in the setting of an. *Psychiatry Res Case Reports*. 2022; 1(2):100031. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psycr.2022.100031>
16. Moura FH, George HM. Norma da DGS. Utilização clínica de antipsicóticos. 2011. p. 1–13.
17. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. *Farmacologia Ilustrada*. Artmed. 2016. 624 p.
18. INFARMED. *Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)*. 2013 [citado 4 de Junho de 2022]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>
19. Cardoso G, Gusmão R, Correa B. *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental. 1.º Relatório*. 2013.
20. Montejo AL, Montejo L, Baldwin DS. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. *World Psychiatry*. 2018;17(1):3–11.
21. LL Brunton. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13.^a ed. 2017.
22. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 2017;40(10):855–69.
23. Comission E. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. 2008 [citado 13 de Setembro de 2022]. Disponível em: <https://ec.europa.eu>
24. Pego A, Altamiro Pereira, Figueirido A, Ana Araújo, Ana Severiano, Macedo A. *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos*. INFARMED. 2018 [citado 10 de Setembro de 2022]. Disponível em: http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html
25. 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.
26. States M, Draft EFG, Start E. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). *RegS09*. 2012 [citado 4 de Junho de 2022];(February):1–47. Disponível em: www.ema.europa.eu
27. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):744–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>

28. Agency European Medicines. Report on pharmacovigilance tasks from EU Member States and the European Medicines Agency (EMA), 2015-2018. *Sci Med Heal*. 2019 [citado 4 de Junho de 2022]; Disponível em: www.ema.europa.eu
29. European Medicines Agency. Pharmacovigilance: Overview - European Medicines Agency. [citado 2 de Setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/overview/pharmacovigilance-overview>
30. European Medicines Agency. Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems. *RegS09*. 2012;(February):1–47.
31. INFARMED. Notificar reação - INFARMED, I.P.. Portal RAM. [citado 4 de Junho de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
32. INFARMED. Sistema de farmacovigilância - INFARMED, I.P.. [citado 22 de Março de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/sistema-de-farmacovigilancia>
33. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial de Saúde. Monitorização da Segurança de Medicamentos. 2005.
34. Kant A, Bilmen J, Hopkins PM. Adverse drug reactions. *Pharmacol Physiol Anesth Found Clin Appl*. 2018;16(5):130–43.
35. Marques FB, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clin Outcomes Res*. 2016;8:413–26.
36. INFARMED. Notificação de Reações Adversas (RAM) - INFARMED, I.P.. INFARMED. [citado 10 de Setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>
37. INFARMED. Notificações de RAM recebidas no SNF, por origem - evolução 1992-2021. 2021 [citado 4 de Junho de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/notificacao-de-ram/evolucao-desde-1992>
38. Desempenho do SNF - INFARMED, I.P.. [citado 25 de Dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>
39. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
40. INFARMED. Prontuário Terapêutico. [citado 6 de Novembro de 2022]. Disponível em : <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.
41. WHOCC - ATC/DDD Index. [citado 6 de Novembro de 2022]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

42. Vision for MedDRA | MedDRA. [citado 7 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.meddra.org/about-meddra/vision>
43. INFARMED. Relatório de Atividade 2021- Sistema Nacional de Farmacovigilância. 2021.
44. Batel-Marques F, Mendes D, Alves C, Penedones A, Dias P, Martins A, et al. Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro. *Acta Med Port.* 2015;28(2):222.
45. World Health Organization, American Medical Association Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council on Scientific Affairs, National Library of Medicine, Neilsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA, et al. HLS-Asia-Q Measurement of health literacy in Asia. *BMC Public Health.* 2013;13(6):224–35.
46. Direção-Geral da Saúde. Health Literacy Action Plan 2019-2021. Direção Geral da Saúde. 2019;26. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/plano-de-acao-para-a-literacia-em-saude-2019-2021-pdf.aspx>
47. Ashida S, Goodman M, Pandya C, Koehly LM, Lachance C, Stafford J, et al. Age differences in genetic knowledge, health literacy and causal beliefs for health conditions. *Public Health Genomics.* 2011;14(4–5):307–16.
48. Ambwani S, Dutta S, Mishra G, Lal H, Singh S, Charan J. Adverse Drug Reactions Associated With Drugs Prescribed in Psychiatry: A Retrospective Descriptive Analysis in a Tertiary Care Hospital. *Cureus.* 2021;13(11).
49. Jones J, Swart A, Tommy E, Cohen K, Stewart A, Voget J, et al. Adverse drug reactions reported to a provincial public health sector pharmacovigilance programme in South Africa. *South African Med J.* 1 de Dezembro de 2020;110(12):1226–30.
50. Portal do INE- População Regiões Portugal. [citado 3 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.ine.pt>
51. Silva JC Da, Soares M, Martins S. Reações Adversas a Medicamentos- Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG). *INFARMED.* 2012;6–9. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>
52. Varallo FR, Guimarães S de OP, Abjaude SAR, Mastroianni P de C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: A systematic review. *Rev da Esc Enferm.* 2014;48(4):739–47.
53. Simões JA. A consulta em Medicina Geral e Familiar. *Rev Port Clínica Geral.* 2009;25(2):197–8.
54. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Svab I, Ram P. A Definição Europeia de Medicina Geral e Familiar (Clínica Geral/Medicina Familiar)

- Versão Reduzida. EURACT, 2005. Rev Port Clin Geral. 2005;21:511–6.
55. Ferreira-Da-Silva R, Ribeiro-Vaz I, Silva AM, Marques J, Polónia JJ. Looking back on 20 years of work at the Porto Pharmacovigilance Centre, Portugal. *Cad Saude Publica*. 2021;37(10).
 56. Sienkiewicz K, Burzyńska M, Rydlewska-Liszkowska I, Sienkiewicz J, Gaszyńska E. The importance of direct patient reporting of adverse drug reactions in the safety monitoring process. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(1):1–16.
 57. Weigmann K. Consumer reporting of adverse drug reactions. *EMBO Rep*. 2016;17(7):949–52.
 58. INFARMED. Meio Ambulatório- Monitorização do consumo de medicamentos. 2021.
 59. Lucca JM, Ramesh M, Parthasarathi G, Ram D. A prospective surveillance of pharmacovigilance of psychotropic medicines in a developing country. *Psychopharmacol Bull*. 2016;46(1):54–66.
 60. Nogueira J, Santos M. Análise do consumo de antidepressivos e seus encargos em Portugal Continental. Centro de Investigação em Saúde e Ambiente - Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto. 2018;8:73261.
 61. Rosales AT. Frecuencia de Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos (SRAM) con psicofármacos en pacientes con polifarmacia. Instituto Nacional de Psiquiatria Ramón de La Fuente Muñiz. 2019.
 62. Pady SM. Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). *Ann Bot*. 1935; 49 (1):71–93.
 63. Alonso Lovera P. Farmacovigilancia de psicofármacos en una farmacia de A Coruña (España). *Farm Comunitarios*. 2016; 7(4):5–12.
 64. Khalil H, Kirschbaum M. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review protocol. *JBI database Syst Rev Implement reports*. 2018;16(3):615–21.
 65. INFARMED. Relatório-1º ano do Portal RAM. 2012.
 66. Mota DM, Vigo Á, De Souza Kuchenbecker R. Adverse drug reactions reported to the Brazilian pharmacovigilance system from 2008 to 2013: Descriptive study. *Cad Saude Publica*. 2019;35(8):1–14.
 67. Mota DM, De R, Kuchenbecker S. Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul Faculdade De Medicina Programa De Pós-Graduação Em Epidemiologia Tese De Doutorado Evolução E Resultados Do Sistema De Farmacovigilância Do Brasil. 2017.
 68. Investigação C, Raquel A, Ramos C. Perfil de segurança dos Inibidores da

Bomba de Protões: reações adversas notificadas de 2007 a 2017
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia. 2019.

69. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(12):2615–25.
70. Roberts RJ, Lohano KK, El-Mallakh RS. Antipsychotics as antidepressants. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2016;8(3):179–88.
71. Pochiero I, Gorini M, Comandini A, Calisti F, Loreto G Di, Cattaneo A, et al. Real-World Characteristics and Treatment Patterns of Patients With Insomnia Prescribed Trazodone in the United States. *Clin Ther*. 2022;44(8):1093–105. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.07.004>

8. Anexos

Anexo I – Protocolo enviado à Comissão de Ética Saúde ABC



**Reações adversas a psicofármacos:
análise das notificações espontâneas do sistema nacional de
Farmacovigilância**

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO

Autores:

Margarida Espírito-Santo - Escola Superior de Saúde - Universidade do Algarve-
(investigador principal)

César Costa - Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo – UFALBA (co-
investigador)

V1.1_jun_22

Índice

1. Resumo	1
2. Introdução.....	2
3. Objetivos	5
4. Desenho do estudo	5
5. Critérios de inclusão e exclusão.....	6
6. Confidencialidade e proteção dos dados.....	7
7. Recolha de dados.....	7
8. Gestão dos dados	8
9. Publicação dos resultados	8
10. Análise Estatística.....	8
11. Correções ao protocolo e outras alterações	9
12. Cronograma de atividades	9
13. Referências bibliográficas.....	10

1. Resumo

Portugal é considerado um dos países com maior consumo de fármacos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e, segundo um estudo realizado no ano de 2017, verifica-se um consumo de benzodiazepinas ansiolíticas superior ao de outros países como a Finlândia, Dinamarca e a Holanda.

Os psicofármacos, incluindo os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, antidepressivos e antipsicóticos, são fármacos que apresentam diferentes perfis de segurança, dependendo do modo de utilização, incluindo o período de uso.

Dado o uso frequente de terapêutica farmacológica no tratamento de situações clínicas do foro dos transtornos mentais, e o aumento da incidência destes diagnósticos, é fundamental a monitorização dos dados de segurança relativos aos medicamentos utilizados.

Este estudo tem como objetivo analisar as notificações de possíveis reações adversas aos medicamentos (RAMs) causadas por psicofármacos (ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos). Pretende-se avaliar os dados de segurança, obtidos por via de notificação espontânea, rececionadas nas várias unidades regionais de Farmacovigilância em território Português no período compreendido entre 2017 e 2021. Trata-se de um estudo de carácter epidemiológico e retrospectivo. A análise da informação resultante de notificações espontâneas de RAMs permitirá contribuir para a evidência disponível sobre a segurança destes medicamentos, podendo ainda ser útil para a implementação de medidas, quer sejam informativas ou de controlo no acesso ao medicamento, e que minimizem o risco da ocorrência de RAMs. Espera-se assim contribuir para identificar linhas orientadoras futuras de intervenção na melhoria do processo de uso dos psicofármacos.

Palavras-Chave: farmacovigilância, notificação espontânea, psicofármacos, reações adversas.

2. Introdução

Nas últimas duas décadas tem-se verificado uma tendência crescente para o consumo de psicofármacos em Portugal. Este aparece como o 5º país do mundo com maior consumo de antidepressivos e o país da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) onde o consumo de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, nomeadamente benzodiazepinas, é mais elevado (1,2).

De acordo com o relatório “Saúde Mental em números - 2013” do Programa Nacional para a Saúde Mental, também o consumo de antipsicóticos cresceu em Portugal entre o ano de 2000 e 2012, onde se verificou uma taxa de crescimento de 171% (3).

Entre os anos de 2012 e 2018 o consumo de psicofármacos aumentou (ao nível de Dose Diária Definida) quer em “Estimulantes Inespecíficos do Sistema Nervoso Central” (ex. metilfenidato) quer em antipsicóticos e antidepressivos, sendo que apenas no grupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, se observou um menor aumento no consumo (4).

Os psicofármacos, no caso específico dos ansiolíticos como as benzodiazepinas, apesar de apresentarem um bom perfil de segurança quando usados por períodos curtos, a sua utilização por longos períodos contempla risco de ocorrência de tolerância e dependência (5).

No que concerne aos antidepressivos, dependendo da sua classe, podem estar associados a efeitos adversos diversos como distúrbios do sono, disfunção sexual, alterações da massa corporal e distúrbios gastrointestinais (5).

Também os antipsicóticos, usados num largo espetro de situações clínicas (depressão, doença bipolar, esquizofrenia, entre outras), não são isentos de efeitos adversos, e como tal poderão conduzir ao aparecimento de efeitos como sêdção, xerostomia, sintomas extrapiramidais ou até convulsões (5).

Tendo em conta os múltiplos possíveis efeitos adversos dos medicamentos em geral e, de modo a contribuir para o seu uso adequado e racional, foram desenvolvidos sistemas de Farmacovigilância (FV). A FV consiste num conjunto de atividades relacionadas com a deteção, avaliação e prevenção de efeitos indesejáveis, ou qualquer outro problema de segurança que esteja relacionado com medicamentos. A monitorização da ocorrência de RAMs notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) implica a observação contínua e o seu seguimento, e visa obter informação pormenorizada sobre a progressão de cada caso (6–9).

A observação de determinadas RAM permite que as autoridades de controle alterem o Resumo das Características do Medicamento (RCM), documento onde se encontram descritas as reações adversas já conhecidas. Deste modo, as RAM reportadas ao SNF são um forte contributo para a adoção de um bom perfil de segurança do medicamento e para a monitorização contínua da relação benefício/risco de cada medicamento (7).

Uma RAM define-se como “toda a resposta a um medicamento que seja nociva em que há, no mínimo, uma relação causal possível com o mesmo” (8).

A FV apoia-se na metodologia de notificação espontânea de RAM, podendo esta ser realizada, em Portugal, através do preenchimento de formulário online, suporte papel (enviado por correio, fax ou e-mail) ou através de telefone (10).

Em Portugal, entre o ano de 1992 e 2020 verificou-se um aumento crescente do número de notificações de reações adversas no SNF, sendo que a indústria, os doentes e os farmacêuticos foram os principais notificadores (11). Em 2004 o número de notificações de RAM anuais no SNF era de 1468, valor elevado quando comparado com o ano de 2000, onde existiram cerca de 1000 notificações anuais de RAM. Após um ligeiro decréscimo destas notificações no ano de 2005, o número de notificações de RAM em Portugal tem vindo a aumentar até ao ano de 2011 apresentando 2694 notificações (6).

Segundo a *Eudravigilance*, também na União Europeia a notificação de RAM aumentou consideravelmente, tendo-se observado um aumento de 17% a partir do ano 2017 (9).

Ainda assim, estima-se que apenas ~6% das RAM que ocorrem sejam notificadas, o que parece ser uma limitação relativa à efetividade do sistema de notificação espontânea de RAM (12).

Neste âmbito, a análise da informação resultante de notificações espontâneas de RAMs, permitirá contribuir para a evidência disponível sobre a segurança dos medicamentos. Tem registado um número crescente de diagnósticos de perturbações depressivas, perturbações de ansiedade (4), entre outros quadros deste foro, e estima-se que este cenário se agrave como consequência da atual pandemia. Torna-se, pois, premente a análise da informação relativa à segurança dos psicofármacos utilizados na abordagem terapêutica destas situações. Esta informação poderá ser útil para a implementação de medidas, quer sejam informativas ou de controlo no acesso ao medicamento, e que minimizem o risco da ocorrência de reações adversas a um determinado medicamento.

3. Objetivos

Este estudo tem como objetivo primário analisar as notificações de possíveis reações adversas causadas por psicofármacos (ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos). Pretende-se, assim, avaliar os dados de segurança, obtidos por via de notificação espontânea, rececionadas nas várias unidades regionais de FV em território Português no período definido entre 2017 e 2021.

Os objetivos secundários serão:

- Caracterizar os psicofármacos que originaram as notificações espontâneas (substância ativa, forma farmacêutica);
- Descrever as potenciais RAM notificadas (duração, classificação, gravidade, evolução relação com RAM para RAM graves);
- Caracterizar a origem das notificações espontâneas em análise e respetivos responsáveis pelas mesmas (ano de receção da notificação, Unidade de FV, tipo de notificador e categoria profissional se aplicável).

4. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de carácter epidemiológico e retrospectivo, em que será feita a análise das notificações espontâneas rececionadas entre 2017 e 2021 nas várias unidades de FV existentes em Portugal.

O estudo incluirá a análise das variáveis apresentadas no quadro 4.1.

Quadro I: Lista de variáveis a analisar no estudo

Notificação	Notificador	Paciente	Medicamento(s)	RAM(s)
· Ano da receção			· Denominação comum internacional (DCI)	· Critérios de gravidade
· Via de notificação	· Categoria profissional	· Idade	· <i>Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC)</i>	· Classificação MedDRA
· Tipo de relatório	· Área de especialidade	· Sexo · Concelho	· Forma farmacêutica · Dosagem	· Duração · Evolução
· Comentários da autoridade			· Dose (número) · Dose (unidades)	
· Categoria			· Medicamentos concomitantes	

Legenda: RAM – Reação Adversa a Medicamento

5. Critérios de inclusão e exclusão

Serão consideradas todas as formas de notificação, nomeadamente via portal RAM, por e-mail, por telefone, e por correio.

Critérios de inclusão

- Todas as notificações de reações adversas relatadas para psicofármacos (ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, antidepressivos e antipsicóticos).
- Todas as notificações de potenciais reações adversas recebidas entre 2017 e 2021.
- Notificações relativas a indivíduos de ambos os sexos, de qualquer faixa etária.

Critérios de exclusão

- Todas as potenciais reações adversas notificadas em que não esteja disponível a informação completa.
- Notificações duplicadas, encaminhadas e anuladas (rececionadas, mas posteriormente rejeitadas)

6. Confidencialidade e proteção dos dados

Para poder notificar uma reação adversa, é necessário fornecer alguns dados pessoais para que seja possível contactar o notificador, caso haja necessidade de esclarecimentos adicionais relativamente à mesma. As unidades de Farmacovigilância garantem que as informações fornecidas serão mantidas seguras e confidenciais, e não serão partilhadas com entidades externas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Os dados pessoais podem ser consultados e alterados pelo próprio notificador que se tenha registado ou podem ser objeto de pedido de alteração se o notificador não se encontrar registado, no caso de estarem incorretos ou desatualizados.

Adicionalmente, estas particularidades estão contempladas na deliberação N.º 219 /2009 da Comissão Nacional de Proteção de Dados(13).

Os dados que são extraídos do portal RAM para subsequente tratamento para fins de investigação são sempre dados anonimizados e/ou não identificáveis, pelo que não existe nenhum risco de identificação ou dolo para o notificador.

O tratamento desta informação cumpre os requisitos legais e europeus em matéria de proteção de dados garantindo-se a sua segurança e confidencialidade.

Este estudo será submetido à aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Algarve Biomedical Center (CES-ABC). A recolha de dados apenas será realizada após obtenção desta aprovação.

7. Recolha de dados

Os dados a serem analisados no presente estudo serão recolhidos por um colaborador da UFALBA e fornecidos de modo anónimo, garantindo a conformidade com o regulamento geral de proteção de dados (RGPD) em vigor à data.

A partir do Portal RAM serão então recolhidos os dados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, por um colaborador da Unidade de FV do Algarve e Baixo Alentejo (UFALBA). Serão depois fornecidos aos investigadores sob a

forma de um ficheiro excel. Não haverá qualquer risco / benefício para os participantes uma vez que se trata de um estudo de caráter observacional.

8. Gestão dos dados

Os dados recolhidos serão armazenados numa base de dados no computador pessoal do investigador principal, que estará protegido por palavra-passe e também fisicamente protegido ao acesso de terceiros.

Não existirá criação de um biobanco nem comunicação de dados pessoais a terceiros. Também não existirão fluxos de dados pessoais transfronteiriços para fora da EU/EEE.

Os dados recolhidos serão conservados num prazo máximo de 3 anos.

9. Publicação dos resultados

Os resultados serão publicados sob forma de tese de mestrado (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) e posteriormente sob forma de artigo científico e / ou comunicação sob a forma de poster e apresentação oral em eventos de caráter científico.

10. Análise Estatística

Os parâmetros sociodemográficos e clínicos (relativos às notificações) serão tabulados para análise estatística descritiva das variáveis relevantes. Dada a natureza descritiva deste estudo e a ausência de uma hipótese específica a ser testada, não há um cálculo formal do tamanho da amostra. Os dados serão compilados no que diz respeito a características demográficas e relativos à notificação. Será também apresentada informação por Unidade de Farmacovigilância em que as notificações foram rececionadas. Todos os resultados serão ainda compilados para todas as notificações em conjunto e de acordo com subgrupos específicos (ex. idosos, crianças, grupos de psicofármacos, unidade de FV onde a notificação foi rececionada, etc.)

A análise será ainda realizada por grupo farmacoterapêutico: ansiolíticos / antidepressivos e antipsicóticos.

11. Correções ao protocolo e outras alterações

Quaisquer alterações no protocolo serão realizadas em forma de adenda.

12. Cronograma de atividades

As atividades previstas no âmbito deste estudo serão realizadas de acordo com o cronograma abaixo descrito (Quadro II). Poderão ser efetuados ajustes ao longo do período de desenvolvimento do estudo, caso sejam necessários.

Quadro II: Cronograma de atividades.

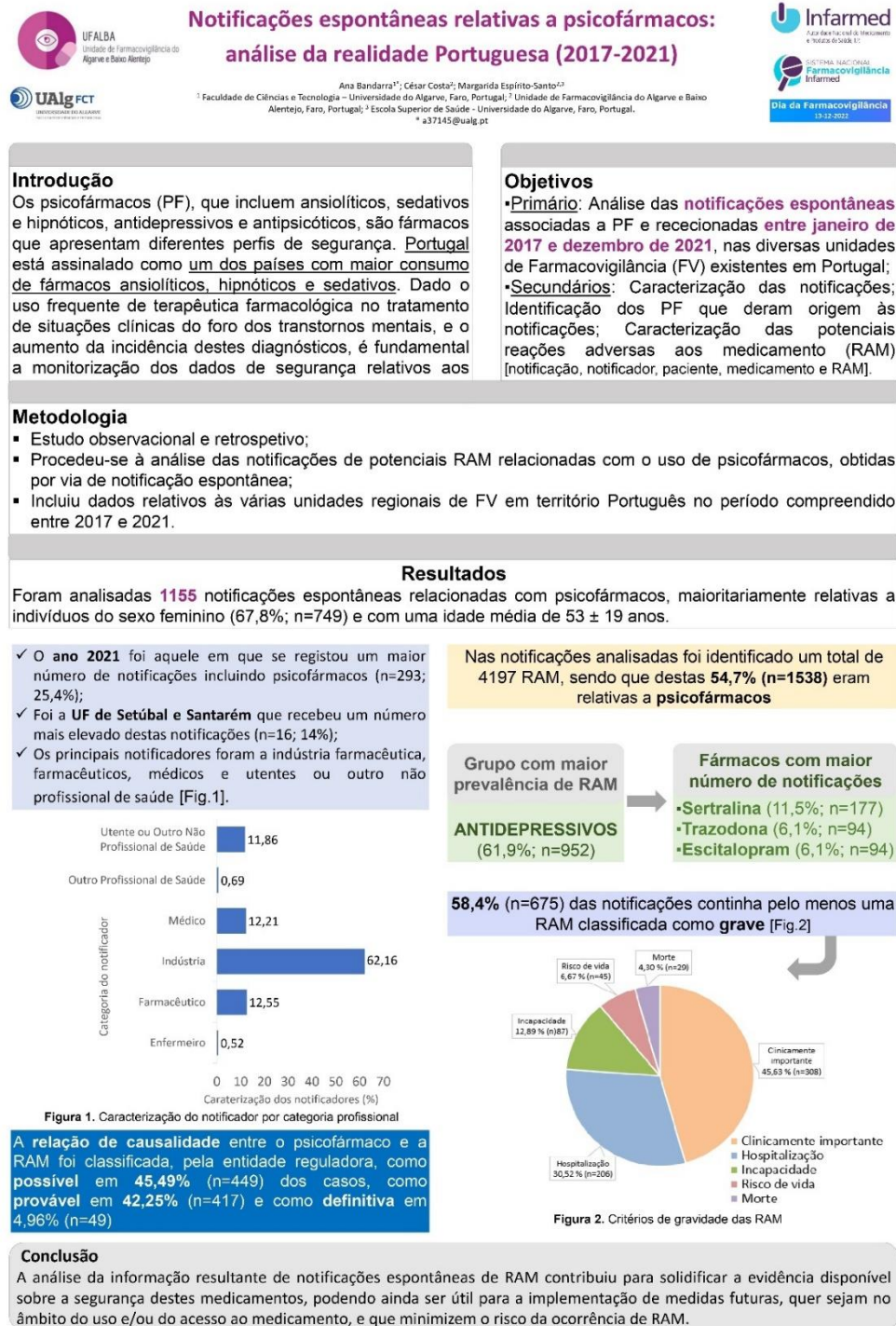
Atividades a realizar	Janeiro- Março	Abril	Maiο	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Redação do protocolo	X						
Submissão à Comissão de Ética		X		X			
Submissão do resumo ao Conselho Científico FCT	X						
Preparação da base de dados				X			
Tratamento de dados					X	X	
Redação dos resultados						X	X
Revisão e conclusão dos resultados							X

13. Referências bibliográficas

1. OECD. OECD Health Statistics 2015 [Internet]. 2016. [cited 2016 Dec 7]. Available from: <http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=SHA>
2. INFARMED. Utilização de Benzodiazepinas e análogos [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 24]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utilizacao+de+Benzodia+zepinas+e+analogs/adb100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f>
3. Furtado C. Psicofármacos : Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012) [Internet]. Infarmed. 2013 [cited 2022 Apr 3]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/psicofarmacos_relatorio2013+%281%29.pdf/3e52568f-7f90-47c8-9903-d128395c73e5
4. Conselho Nacional de Saúde. Sem mais tempo a perder - Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década Conselho Nacional de Saúde. [Internet]. 2019. Available from: [https://fronteirasxxi.pt/wp-content/uploads/2020/02/"Sem-mais-tempo-a-perder"-CNS-2019.pdf](https://fronteirasxxi.pt/wp-content/uploads/2020/02/)
5. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Brunton L.L., & Hilal-Dandan R & KBC (Eds.). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. 2017.
6. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O sistema Português de farmacovigilância. Acta Medica Portuguesa. 2012;25(4):241–9.
7. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. International Journal of Clinical Pharmacy [Internet]. 2018;40(4):744–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>
8. EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) [Internet]. Vol. EMA/876333. 2017 [cited 2022 Jun 21]. p. 1–6. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
9. Medicines Agency E. Report on pharmacovigilance tasks from EU Member States and the European Medicines Agency (EMA), 2015-2018 Report on pharmacovigilance tasks from EU Member States and the European Medicines Agency [Internet]. 2020. Available from: www.ema.europa.eu
10. INFARMED AN do medicamento e P de SIP. Portal RAM [Internet]. [cited 2022 Mar 14]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
11. Infarmed. Evolução de Notificações de RAM recebidas no SNF, por origem, 1992-2018 [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 24]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2522033/Notificacoes+origem+2020/fff83ac7-a0ab-483b-b068-cc0c117eff>
12. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. Drug Safety. 2009;32(1):19–31.
13. Deliberação nº 219 / 2009 Princípios aplicáveis aos tratamentos de dados pessoais efectuados no âmbito do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano (Farmacovigilância). 2009.

Anexo II - Publicações sob a forma de Poster

▪ Poster apresentado no Evento do dia da Farmacovigilância do INFARMED, I.P (13 dezembro 2022).



▪ Poster apresentado no IV Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Farmacêuticos dos Cuidados de Saúde (10-12 março 2023)



UFALBA
Unidade de Farmacovigilância do
Algarve e Baixo Alentejo

Notificações espontâneas relativas a psicofármacos: análise da realidade Portuguesa (2017-2021)



UAlg

Ana Bandarra¹; César Costa^{2,3}; Margarida Espírito-Santo^{2,3,4}
¹ Faculdade de Ciências e Tecnologia – Universidade do Algarve, Faro, Portugal; ² Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo, Faro, Portugal; ³ ABC-R, Algarve Biomedical Center Research Institute, Faro, Portugal; ⁴ Escola Superior de Saúde – Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

Introdução

Os psicofármacos (PF), que incluem ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, antidepressivos e antipsicóticos, são fármacos que apresentam diferentes perfis de segurança. Portugal está assinalado como um dos países com maior consumo de fármacos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos. Dado o uso frequente de terapêutica farmacológica no tratamento de situações clínicas do foro dos transtornos mentais, e o aumento da incidência destes diagnósticos, é fundamental a monitorização dos dados de segurança relativos aos medicamentos utilizados.

Objetivos

•**Primário:** Análise das **notificações espontâneas** associadas a PF e rececionadas **entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021**, nas diversas unidades de Farmacovigilância (FV) existentes em Portugal;
•**Secundários:** Caracterização das notificações; Identificação dos PF que deram origem às notificações; Caracterização das potenciais reações adversas aos medicamento (RAMs) [notificação, notificador, paciente, medicamento e RAM].

Metodologia

- Estudo observacional e retrospectivo;
- Procedeu-se à análise das notificações de potenciais RAMs relacionadas com o uso de psicofármacos, obtidas por via de notificação espontânea;
- Incluiu dados relativos às várias unidades regionais de FV em território Português no período compreendido entre 2017 e 2021;
- A fonte dos dados foi o Sistema Nacional de Farmacovigilância – Portal RAM – INFARMED, I.P.

Resultados

Foram analisadas **1155** notificações espontâneas relacionadas com psicofármacos, maioritariamente relativas a indivíduos do sexo feminino (67,8%; n=749) e com uma idade média de 53 ± 19 anos.

- ✓ O ano **2021** foi aquele em que se registou um maior número de notificações incluindo psicofármacos (n=293; 25,4%);
- ✓ Foi a **UF de Setúbal e Santarém** que recebeu um número mais elevado destas notificações (n=16; 14%);
- ✓ Os principais notificadores foram a indústria farmacêutica, farmacêuticos, médicos e utentes ou outro não profissional de saúde [Fig.1].

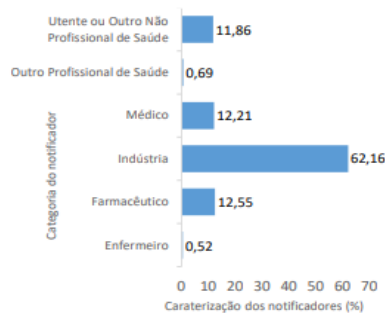


Figura 1. Caracterização do notificador por categoria profissional

A **relação de causalidade** entre o psicofármaco e a RAM foi classificada, pela entidade reguladora, como **possível** em 45,49% (n=449) dos casos, como **provável** em 42,25% (n=417) e como **definitiva** em 4,96% (n=49)

Nas notificações analisadas foi identificado um total de 4197 RAMs, sendo que destas **54,7% (n=1538)** eram relativas a **psicofármacos**



58,4% (n=675) das notificações continha pelo menos uma RAM classificada como **grave** [Fig.2]

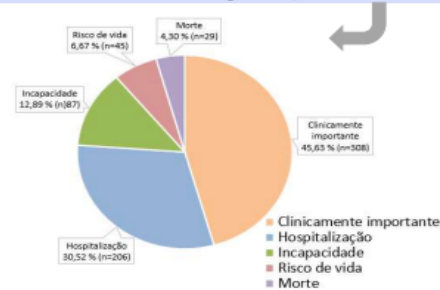


Figura 2. Critérios de gravidade das RAMs

Conclusão

A análise da informação resultante de notificações espontâneas de RAMs contribuiu para solidificar a evidência disponível sobre a segurança destes medicamentos, podendo ainda ser útil para a implementação de medidas futuras, quer sejam no âmbito do uso e/ou do acesso ao medicamento, e que minimizem o risco da ocorrência de RAMs.