

O Papel da Farmacovigilância em Contexto da Pandemia por COVID-19

The Role of Pharmacovigilance in the COVID-19 Pandemic



Renato FERREIRA-DA-SILVA^{1,2,3}, Inês RIBEIRO-VAZ^{1,2,3}, Manuela MORATO⁴, Ana Marta SILVA^{1,2,3}, Jorge JUNQUEIRA POLÓNIA^{1,2,5}

Acta Med Port 2021 Mar;34(3):173-175 • <https://doi.org/10.20344/amp.15375>

Palavras-chave: COVID-19; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Farmacovigilância; Monitorização de Medicamentos; Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Keywords: Adverse Drug Reaction Reporting Systems; COVID-19; Drug Monitoring; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacovigilance

INTRODUÇÃO

A farmacovigilância foi definida pela Organização Mundial da Saúde como a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou qualquer outro problema de segurança relacionada com medicamentos.¹ Apesar de serem conhecidos historicamente vários episódios relacionados com a segurança dos medicamentos,² foi o 'desastre da talidomida' nos anos 60 (com o surgimento de milhares de casos de focomelia em crianças expostas à talidomida durante o desenvolvimento intrauterino)³ que marcou um ponto de viragem na consciencialização mundial para a necessidade de criar mecanismos efetivos de farmacovigilância.⁴ Desde então, o início da comercialização de novos medicamentos é acompanhado pela implementação de sistemas que permitam a sua monitorização e respetiva minimização dos riscos.

Sistema Nacional de Farmacovigilância

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992 e tem atravessado diferentes fases ao longo da sua evolução, com reflexo nas competências dos seus profissionais, nos processos que desenvolveu, e nas tecnologias de suporte da informação de segurança que lhe estão associadas. O SNF iniciou um processo de descentralização em 2000, com a criação de quatro unidades regionais de farmacovigilância (URF), uma delas a Unidade de Farmacovigilância do Porto (UFPorto). Este processo foi reforçado em 2017 e 2018, existindo atualmente nove URF disseminadas por todo o território nacional. Cada uma destas URF tem um papel fundamental na sensibilização dos profissionais de saúde e consumidores das áreas geográficas que lhes estão adstritas. Ao longo destes 25 anos assistiu-se ainda ao desenvolvimento de novas metodologias para avaliação do risco dos medicamentos e a uma melhoria dos mecanismos de monitori-

zação de segurança e de decisão, que são cada vez mais proporcionais ao risco.

Assim, o SNF tem sido capaz de dar resposta às exigências colocadas pelos novos medicamentos, mais complexos e inovadores, e de se adaptar progressivamente a novos contextos. Para tal, tem vindo a prevalecer uma abordagem proativa, em contraste com a abordagem reativa adotada no passado.

Monitorização ativa de medicamentos em contexto de COVID-19

A atividade complexa e urgente que é exigida aos sistemas de farmacovigilância durante uma situação pandémica traduz-se numa oportunidade valiosa para estes se aproximarem ainda mais dos sistemas de saúde. A atualidade, marcada pela pandemia por COVID-19, é o exemplo de como os sistemas de farmacovigilância, nas suas múltiplas vertentes, têm procurado readaptar procedimentos de monitorização a nível mundial, tornando a resposta à pandemia uma prioridade.

Na atual situação de Saúde Pública, para além das novas moléculas que estão em estudo (estudos pré-clínicos e clínicos), muitos são os fármacos que integram o arsenal terapêutico dos doentes infetados com o SARS-CoV-2, mas que agora se veem reinventados em novas indicações terapêuticas para a COVID-19 (*drug repurposing*). Até ao momento, apenas um medicamento foi aprovado para o tratamento da COVID-19 pelas autoridades reguladoras, ainda que com indicações terapêuticas bastante restritas - o remdesivir.⁵ Mais recentemente, este fármaco tem sido sujeito a resultados contraditórios, encontrando-se presentemente em reavaliação pelas autoridades regulamentares, o que revela a importância acrescida da sua monitorização nesta infeção. Outras abordagens farmacológicas parecem ter algum consenso para utilização na prática clínica, tal como a

1. Unidade de Farmacovigilância do Porto. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

2. CINTESIS - Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Saúde. Porto. Portugal.

3. Departamento Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. LAQV/REQUIMTE - Laboratório de Farmacologia. Departamento de Ciências do Medicamento. Faculdade de Farmácia. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

5. Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Ribeiro Vaz. inesvaz@med.up.pt

Recebido: 24 de novembro de 2020 - Aceite: 31 de dezembro de 2020 - First published: 15 de janeiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



dexametasona,⁶ embora ainda com bastantes limitações no que concerne à evidência disponível, nomeadamente sobre a segurança do medicamento, em contexto de COVID-19.

Projeto “Intensive Drug Monitoring COVID-19”

Apesar das múltiplas estratégias a considerar para deteção de sinais de risco em tempo real, os sistemas de farmacovigilância têm procurado privilegiar aquelas que melhor se enquadram no atual contexto de saúde pública. É de destacar a monitorização ativa de medicamentos, que se diferencia da notificação espontânea de reações adversas a medicamentos (RAM) pelo facto de procurar ativamente a informação sobre eventos adversos num determinado contexto.⁷ A UFForto, com experiência passada em programas de monitorização ativa em situações particulares de saúde pública – como no caso da pandemia de gripe A (2009), entendeu avançar com um projeto em larga escala de monitorização ativa da segurança da terapêutica utilizada no contexto da COVID-19 nos hospitais do distrito do Porto (estudo multicêntrico). Este projeto, agora a iniciar a fase de concretização, assume duas abordagens distintas, mas complementares:

1. Abordagem retrospectiva: assenta no rastreamento integral de todos os registos clínicos dos doentes com COVID-19 até à data do início do levantamento de dados (previsto para o início de 2021), independentemente do serviço clínico em que estejam internados, condição clínica ou qualquer outro critério. Será considerada para análise toda a informação disponível, do ponto de vista da condição de saúde prévia à infeção, evolução clínica e perfil farmacoterapêutico (incluindo eventuais utilizações *off-label* dos medicamentos);
2. Abordagem prospetiva: resulta da monitorização ativa de toda a medicação administrada aos doentes com COVID-19 (incluindo terapia de suporte) identificados em cada instituição de saúde, por intermédio dos delegados de farmacovigilância da UFForto que exercem atividade profissional em cada um desses hospitais. Adicionalmente, está também contemplada a monitorização de doentes com COVID-19 após

alta hospitalar (em recuperação no domicílio), por intermédio dos profissionais de saúde que os acompanhem. Esta abordagem constitui um reforço do que já é a atividade de rotina da UFForto, através de uma monitorização mais proativa e atenta da utilização dos medicamentos no universo de doentes com infeção por este novo agente.

Através destas duas abordagens, a UFForto assume duas linhas de investigação. Por um lado, desenvolver uma base de dados de RAM em doentes com COVID-19, seguindo todos os procedimentos de submissão de RAM ao SNF, com garantia de anonimato para os doentes e de confidencialidade para os notificadores. Todas as suspeitas de RAM – seja da abordagem retrospectiva (registos clínicos) ou prospetiva (notificação espontânea) – carecem de imputação de causalidade por parte do perito clínico da UFForto, como se verifica para qualquer suspeita de RAM noutra qualquer contexto clínico. Esta linha de investigação permitirá estudar a janela de segurança dos medicamentos nesta população de doentes. Por outro lado, pretende-se caracterizar o perfil farmacoterapêutico pré-infeção por SARS-CoV-2 em doentes com COVID-19. Esta linha de investigação permitirá avaliar o efeito favorável, desfavorável ou neutro desse perfil farmacoterapêutico no curso da infeção, em termos de suscetibilidade, gravidade e desfecho.

A monitorização de RAM em doentes com COVID-19 parece levantar algumas limitações. Por exemplo, a deteção de RAM pode estar dificultada em algumas populações de doentes, como é o caso do doente crítico, onde a evolução do estado clínico pode inviabilizar a deteção de RAM. Não podemos também esquecer que em muitos doentes acresce o fator idade, o qual não se pode dissociar de um perfil farmacocinético e farmacodinâmico potencialmente diferente aos de uma população mais jovem. A Fig. 1 apresenta o número de notificações recebidos por alguns medicamentos suspeitos de causar RAM em doentes com COVID-19 em Portugal (dados reportados entre março e setembro de 2020 ao SNF).

Como se pode ver, apesar do conhecido número de doentes COVID-19 em Portugal e do vasto arsenal terapêutico associado aos doentes em regime de internamento, particularmente os doentes críticos, o número de

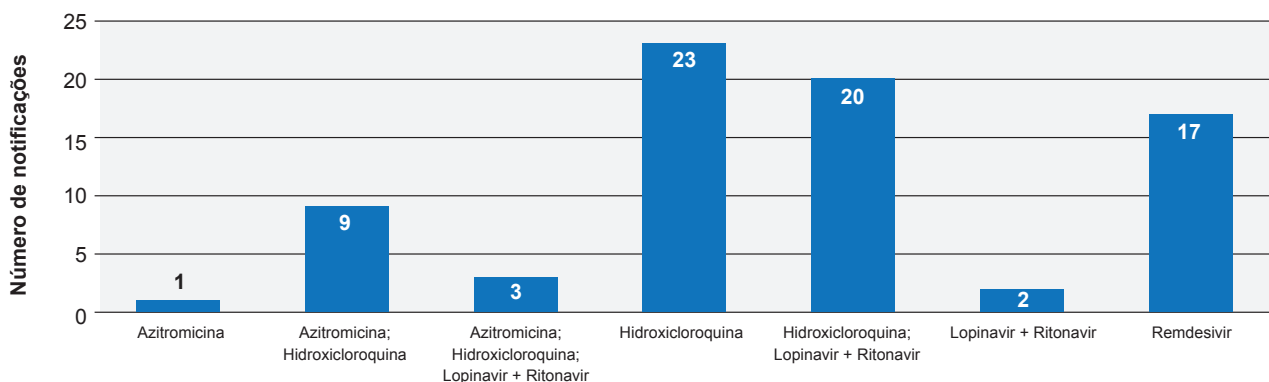


Figura 1 – Número de notificações por medicamentos suspeitos de causar RAM em doentes com COVID-19 em Portugal

notificações de RAM é bastante reduzido. Desta forma, as metodologias de monitorização ativa poderão contribuir para se ter uma noção mais exata da realidade das RAM associadas à COVID-19 em contexto de prática clínica, nomeadamente no que diz respeito aos medicamentos usados no tratamento ou o estudo do perfil farmacoterapêutico pré-COVID-19.

Considerações finais

Na União Europeia, as RAM representam cerca de 6,5% das hospitalizações e 197 000 mortes por ano, sendo consensual a causalidade atribuída entre a sua ocorrência e os resultados negativos em saúde.⁸ Torna-se, então, fundamental, garantir a cooperação de todo o sistema de saúde na identificação e notificação de RAM.

Em situações adversas de saúde pública, como a que vivemos no atual contexto pandémico por COVID-19, os delegados de farmacovigilância tornam-se ainda mais importantes como parceiros na implementação de programas

de monitorização ativa nos hospitais e outras instituições de saúde. A sua colaboração é fundamental para garantir que as suspeitas de RAM que ocorrem nas suas instituições chegam às URF respetivas com o maior detalhe clínico e tão rápido quanto possível. A implementação de programas de monitorização ativa permite, de forma permanente e dirigida, monitorizar e detetar sinais de risco em tempo real.

Aceitar e responder adequadamente a todos estes desafios revela-se estratégico e vital para corresponder, em conformidade e com qualidade, às exigências crescentes que a saúde pública impõe.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado por fundos nacionais e comunitários do Fundo Social Europeu através da FCT - Fundação para a Ciência e a Tecnologia, no âmbito da bolsa de doutoramento 2020.10231.BD (DOCTORATES 4 COVID-19) de Renato Ivo Ferreira da Silva.

REFERÊNCIAS

1. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. Lisboa: INFARMED; 2019.
2. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med.* 1995;122:456-61.
3. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961;278:1358.
4. Feldschreiber P, Breckenridge A. After thalidomide - do we have the right balance between public health and intellectual property. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10:15-8.
5. Agency EM. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. 2020. [consultado 2020 ago 22]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-](https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation)
6. European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. [consultado 2020 out 02]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>
7. Heads of Medicines Agencies. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP): Module VIII – Post-authorisation safety studies. Amsterdam: European Medicines Agency; 2017.
8. European Council. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. Brussels; EC; 2008.