

# FARMACOVIGILÂNCIA E AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DOS NOVOS MEDICAMENTOS\*

LESSEPS LOURENÇO REYS

Cadeira de Medicina Legal e Toxicologia Forense. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

## RESUMO

Os ensaios clínicos de novos medicamentos têm como objectivos principais a avaliação da eficácia e segurança dos mesmos. Para se alcançar o primeiro dos objectivos apontados, eles devem obedecer a uma metodologia científica rigorosa, através da qual se procura demonstrar a eficácia da nova molécula em investigação relativamente a outra(s) (placebo, fármaco-padrão, etc). Não obstante o rigor com que os ensaios clínicos são executados, a verdade é que eles são limitados na sua capacidade de demonstrar a segurança, devido, principalmente, à variabilidade humana na resposta aos fármacos e outros xenobióticos. Nesta exposição, procura-se demonstrar, através de alguns exemplos, como é importante ter em consideração este factor da variabilidade humana (qualquer que seja a sua origem) em todas as fases do ensaio clínico, desde o delineamento do seu protocolo até à análise dos resultados e posterior seguimento do medicamento após a sua introdução no mercado através dos programas de farmacovigilância.

## SUMMARY

### Post marketing surveillance and safety evaluation of new drugs

Efficacy and safety evaluation are the main objectives of clinical trials. Through a rigorous scientific methodology they compare the efficacy of the new drugs with that of standard drugs or placebo. However the design of clinical trials in phase III is more centered in the study of efficacy than in its safety. Other reason, apart this, is a natural consequence of the low number of patients recruited for this phase when the incidence of most type B adverse drug reactions is usually of the order of  $1:10^{-4}$ . Therefore it is the author's contention that post-marketing (phase IV) trials and surveillance should become commoner practices since they can contribute for a permanent evaluation of drugs safety after their approval and introduction in the market.

## INTRODUÇÃO

A legislação vigente no que concerne à introdução de novos medicamentos no mercado, obriga à prévia comprovação da respectiva eficácia e segurança para os doentes a quem irão ser prescritos.

Deste facto decorre a necessidade de ensaios clínicos, com todas as exigências e dificuldades conhecidas. No entanto, não obstante o elevado grau de sofisticação no delineamento dos protocolos dos ensaios, a verdade é que, na maior parte dos casos, eles visam demonstrar mais a eficácia e menos a segurança dos produtos testados.

Esta constatação decorre de várias circunstâncias. Por um lado, porque seria imoral delinear ensaios clínicos de avaliação de toxicidade em seres humanos, semelhantes aos utilizados nos estudos de toxicidade em animais — os conhecidos ensaios pré-clínicos de toxicidade aguda, subaguda ou crónica. A extrapolação das conclusões destes *tests* de toxicidade animal para a espécie humana enferma, como é conhecido, de muitas limitações.

Um outro grupo de factores, que limita a avaliação da toxicidade durante os ensaios clínicos, é a sua planificação. A indústria farmacêutica socorre-se com crescente frequência de ensaios multicêntricos e multinacionais, que devem obedecer a uma uniformidade mais ou menos rígida. Os constrangimentos legais impostos nalguns países reflectem-se muitas vezes nos critérios de inclusão ou de exclusão que limitam o valor dos ensaios como factor de avaliação da toxicidade do novo medicamento. É o caso, por exemplo, da exclusão de grávidas, de crianças ou de idosos.

Finalmente haverá ainda a considerar o factor da duração dos ensaios. Muitas vezes as empresas estão ávidas de obter o registo do novo medicamento e, por esse motivo, lutam contra o tempo para colocar o produto no mercado. Mais não fazem do que cumprir o mínimo que lhes é legalmente exigido pelas autoridades competentes. Mas a verdade é que, nestas condições, o que se procura avaliar será, na melhor das hipóteses, a toxicidade a curto prazo.

Em termos estatísticos, na maior parte dos casos (e referimo-nos em particular aos ensaios clínicos de fase III), os doentes recrutados para os ensaios clínicos constituem uma amostra do universo dos doentes para quem o medicamento terá indicação terapêutica. Por consequência, se a amostra enferma de vícios na sua composição, os resultados dos ensaios não poderão ser extrapolados para a população em geral sem reservas.

Nesta conclusão se fundamenta a recomendação aos médicos prescritores de desenvolverem uma atitude crítica na apreciação dos resultados dos ensaios clínicos, sobretudo os utilizados pelo *marketing* farmacêutico para suporte da promoção dos novos produtos.

## A avaliação da segurança de medicamentos

O relatório final da Comissão de Segurança dos Medicamentos, criada no Reino Unido em 1962, recomendou ao respectivo Ministro de Saúde que a responsabilidade pela avaliação experimental laboratorial dos novos medicamentos utilizados nos ensaios clínicos deveria continuar a ser do fabricante e que não era praticável nem desejável transferi-la

\* Conferência proferida no III Curso de Introdução à Investigação Clínica, FML, 27 de Abril de 1991

para esta autoridade central. Por outro lado, esta Comissão definiu 3 estádios na avaliação dos novos medicamentos:

1. *Tests* de toxicidade em animais e, quando possível, em seres humanos, antes do seu uso em ensaios clínicos.

2. Ensaios clínicos para determinar a eficácia e confirmar que não existem efeitos colaterais inaceitáveis a curto prazo.

3. Autorização de introdução no mercado após a qual podem começar a surgir reacções adversas, mesmo anos após o uso generalizado.

As recomendações desta Comissão levaram à criação do *Committee on the Safety of Drugs (CSOD)* dirigida por Sir Derrick Dunlop. Com a colaboração da *British Pharmaceutical Industry (ABPI)* e da *Proprietary Association of Great Britain*, as companhias farmacêuticas britânicas assumiram o compromisso de não desenvolver medicamentos nem de os colocar no mercado, sem parecer prévio favorável da referida comissão. Mais tarde, em 1968, a Lei do Medicamento viria a criar com carácter estatutário o *Committee on Safety of Medicines (CSM)*, que tem como atribuições avaliar a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos<sup>1</sup>. Estas medidas iniciais foram seguidas da instituição de vários tipos de métodos com o objectivo de manter um registo permanente dos efeitos adversos dos medicamentos em uso corrente. Convém acrescentar que tais medidas foram em grande parte adoptadas noutros países da Europa, nomeadamente da CEE, com a designação genérica de farmacovigilância.

Em Portugal, o recém-publicado decreto-lei n.º 72/91 de 8 de Fevereiro, refere-se já à farmacovigilância no art.º 94.º, nos seguintes termos:

1 — Os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, directores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde devem comunicar à Direcção Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) as reacções adversas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos.

2 — Enquanto não for criado um sistema nacional de farmacovigilância, a DGAF deve estudar estas informações e propor as medidas que achar convenientes para defesa da saúde pública.

Trata-se duma medida que já tardava e constitui sem dúvida um primeiro passo para o controlo da segurança dos medicamentos comercializados no nosso país.

Os termos de *ensaios de fase IV* e *farmacovigilância post-marketing* têm sido utilizados indiferentemente por alguns AA. Em muitos artigos são tratados como ensaios de fase IV todos os que são efectuados com medicamentos já introduzidos no mercado. No entanto, para fins da nossa exposição, adoptaremos a distinção proposta por Stevens (*op.cit.*), considerando: • **ensaios clínicos de fase IV** — os estudos prospectivos efectuados em doentes, nos quais se compara os efeitos de uma substância activa com um grupo controlo apropriado; **farmacovigilância** — a observação cuidadosa, efectuada com métodos apropriados, dos efeitos do medicamento após a sua introdução no mercado<sup>4</sup>.

### 1. Ensaios clínicos de fase IV

Os ensaios clínicos efectuados antes da aprovação do produto e da sua introdução no mercado, são executados de acordo com os princípios definidos por Sir Austin Bradford Hill, em 1960<sup>3</sup>. Estes ensaios obedecem a uma metodologia que tem a ver com a supressão da subjectividade do observador na avaliação dos efeitos do medicamento, bem como a eliminação da possibilidade de erros (de 1.ª ou de 2.ª ordem)<sup>4</sup>. Mesmo no caso de ensaios clínicos correctamente realizados, em consequência dos constrangimentos impostos pelos protocolos (através dos critérios de inclusão/exclusão, requisitos do consentimento, *drop-outs*, etc), das limitações

económicas e outras, os resultados pouca revelância terão para o médico que mais tarde irá prescrever o medicamento, a doentes com características diferentes das dos doentes nos quais o medicamento é testado.

Os ensaios de fase IV, se bem que efectuados após introdução do medicamento no mercado, não são ensaios promocionais. Aqueles preocupam-se mais com a confirmação da existência (ou não) de efeitos adversos do medicamento e menos com a sua eficácia (supostamente demonstrada nos ensaios de fase III). Em contrapartida, os ensaios promocionais, de qualidade muitas vezes discutível, ocupam-se em confirmar a eficácia do medicamento, para convencimento do médico. Nesta acepção, podemos aceitar que os ensaios de fase IV constituem a continuação do estudo do medicamento, com particular atenção sobre a ocorrência de efeitos adversos que, pela sua baixa incidência, não podem ser detectados antes de grande número de doentes ter sido exposto ao composto.

Os ensaios de fase IV são habitualmente executados por especialistas hospitalares e por clínicos gerais. Quando delineados de acordo com as recomendações dos organismos competentes<sup>5</sup>, dificilmente poderão ser confundidos com os ensaios promocionais ou de *marketing*.

Temos de aceitar que nem todos os clínicos gerais estão aptos ou vocacionados para fazer investigação clínica. Muitos deles não tiveram treino na metodologia. Contudo, para as doenças que predominam no meio extra-hospitalar, os ensaios clínicos efectuados por clínicos gerais, correctamente executados, são tão importantes como os ensaios de fase III, por aprofundarem o conhecimento de aspectos somente aflorados nestes — como é o caso dos efeitos adversos.

É bem conhecido dos médicos que factores tais como a etnicidade<sup>6</sup>, sexo, idade, estado geral, coadministração de outros medicamentos, etc. podem influenciar decisivamente a resposta do indivíduo ao medicamento. Tal circunstância recomenda que os resultados destes ensaios sejam sempre apreciados de forma crítica<sup>7-9</sup>.

Por consequência, mesmo que o médico prescriptor de um medicamento tivesse acesso aos resultados dos respectivos ensaios de fase III, em poucos casos colheria informação útil para a respectiva aplicação aos seus doentes.

Assim, por exemplo, sabe-se actualmente que os doentes de raça negra não respondem tão bem a certos tipos de anti-hipertensores, tais como os fármacos beta-bloqueantes ou aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina<sup>10,11</sup>. Não há dúvidas, no entanto, que nos ensaios clínicos de fase III, os efeitos terapêuticos desses fármacos foram comprovados nos doentes testados. A constatação destas diferenças da resposta farmacológica de acordo com o grupo étnico, tem levado alguns AA. a propor, em certas áreas geográficas, critérios de inclusão que permitam a estruturação de amostras com representação proporcionada das várias etnias existentes na população em geral<sup>12</sup>.

De qualquer modo, este tipo de situações, de menor eficácia de certos medicamentos em determinados grupos populacionais, justifica que, nos programas de farmacovigilância se dê atenção não só aos efeitos adversos, como também aos eventos deste teor.

Outro aspecto das limitações dos ensaios clínicos de fase III são as reacções adversas que vão surgindo por virtude da exposição de maior número de doentes ao medicamento.

Algumas destas reacções podem ser consideradas previsíveis em função dos estudos pré-clínicos de toxicidade em animais e microorganismos ou da influência de factores variados na farmacocinética dos medicamentos, como é o caso das reacções adversas. Estão neste caso as variações na velocidade de eliminação que podem ser consequentes da imaturidade dos sistemas enzimáticos de metabolização (em recém-nascidos, p.ex.) ou da respectiva involução acompa-

nhada de diminuição funcional de determinados sistemas de excreção, como é o caso dos idosos<sup>13</sup>. Estas reacções são designadas por Rawlins e Thompson<sup>14</sup> de reacções adversas de tipo A: são previsíveis pelo médico prescritor que, por esse motivo, deverá tomar as devidas precauções (adequação da dose, escolha de alternativas, p.ex.) para as evitar.

De interesse clínico, são também as chamadas reacções adversas de tipo B. Trata-se de reacções não previsíveis porque ocorrem sem relação aparente com as já conhecidas acções farmacológicas do medicamento e assumem um carácter aberrante. Sabe-se hoje que algumas destas reacções se devem a predisposição genética e que, na sua origem, estão os polimorfismos genéticos que afectam os mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos<sup>15</sup>. Nalguns casos foram identificados os referidos polimorfismos (p.ex. a deficiência da desidrogenase da glucoe-6-fosfato, a pseudocolinesterase atípica, os polimorfismos de acetilação e de oxidação), mas noutros a investigação médica ainda não identificou a causa da susceptibilidade. Outras reacções de tipo B podem ter na sua origem mecanismos imunitários.

Embora as reacções adversas de tipo B ocorram com menor frequência que as tipo A (na proporção aproximada de 1:3), ambos os tipos de reacções deverão ser procuradas de uma forma metódica, activa e permanente após a introdução do medicamento no mercado. Para esse fim, delinearam-se os programas ditos de farmacovigilância.

## • 2. Sistemas de farmacovigilância

A necessidade de um Serviço Nacional de Farmacovigilância, tal como se anuncia no decreto-lei n.º 71/91, já referido, resulta amplamente justificado em face das limitações dos próprios ensaios clínicos já referidas.

Para efeitos de farmacovigilância, existem vários métodos, de certo modo mutuamente complementares: a) a **comunicação espontânea** do médico (ou outra entidade competente). É a situação prevista no já referido art.º 94.º do decreto-lei 71/91 de 8 de Fevereiro; b) o **sistema do cartão amarelo** (*yellow card system*) — implementado no Reino Unido desde 1964, em relação ao Registo de Reacções Adversas criado nessa altura; c) a **autorização condicionada** — que consiste na aprovação de um certo medicamento, condicionada a determinado tipo de monitorização obrigatória dos doentes com ele tratados. É o caso da aprovação da clozapina, nos EUA, onde o neuroléptico foi autorizado sob condição dos doentes serem periodicamente controlados no que se refere à sua fórmula sanguínea, com o objectivo de se detectar precocemente o aparecimento da agranulocitose<sup>16</sup>; d) **registo de receituário e monitorização de eventos** — sistemas que solicitam do médico prescritor o preenchimento de impressos (impressos verdes) com os dados demográficos do paciente com indicação de todos os eventos sobre a evolução clínica da situação, quer ele os considere ou não relacionados com o medicamento, tais como morte, novos diagnósticos, acidentes, melhorias inesperadas em situações patológicas concomitantes, operações e reacções supostamente devidas ao medicamento. Esta informação é posteriormente analisada em centros de tratamento de dados, independentes da indústria farmacêutica, como, por exemplo, a Drug Surveillance Research Unit (DSRU), na Universidade de Southampton. A DSRU publica periodicamente cartas circulares distribuídas a todos os clínicos gerais, de modo a mantê-los informados dos resultados dos estudos. Este sistema, ao contrário do sistema do cartão amarelo, permite determinar as taxas de incidência das reacções adversas e prevê-se que possa detectar reacções medicamentosas com incidências da ordem de 1:3000<sup>17</sup>; e) **estudos prospectivos em grupos (cohort)** — são estudos prospectivos que consistem na identificação e acompanhamento de doentes, com registo dos

aspectos relevantes da sua história. Este tipo de estudos foi utilizado nos ensaios multicêntricos do clofibrato vs. placebo em doentes com hipercolesterolemia e nos efeitos dos hábitos tabágicos na mortalidade em médicos; f) **estudos comparados retrospectivos** — nestes estudos, são identificados os doentes em quem aparece uma nova doença e postulada a frequência de exposição a um determinado agente causal. A frequência de exposição a esse agente é então comparada com a de uma série de pessoas sem a doença em estudo. No caso particular de reacções adversas a medicamentos, os doentes com uma determinada reacção adversa medicamentosa são identificados e a frequência de exposição ao medicamento é registada. Este valor é comparado com o dum grupo controlo de doentes sem essa reacção adversa; g) **banco de dados e relacionamento de registos** — são sistemas que vão obter os dados nos registos hospitalares dos doentes aí tratados, os quais posteriormente são objecto de tratamento informático, com objectivo de detectar associações entre a ocorrência de determinados eventos (p.ex. reacções adversas com a administração de um determinado medicamento). Este método também serve para testar se determinado evento (p.ex. administração de um fármaco) está associado a outro (reacção adversa). Foi com base neste tipo de estudos que se detectou a associação de baixos níveis séricos de albumina com administração de difenil-hidantoína e a da ocorrência de hemorragias gastrointestinais com a de ácido etacrínico.

Mas a avaliação da segurança dos medicamentos não se esgota nos referidos sistema de farmacovigilância. Há que considerar igualmente os dados estatísticos de mortalidade associada aos medicamentos.

## MORTALIDADE ASSOCIADA A MEDICAMENTOS

Existem dois tipos de mortalidade associada a medicamentos. Um é o da mortalidade consequente das reacções adversas aos medicamentos, isto é, das reacções que sobrevêm quando os medicamentos são administrados em doses e para fins terapêuticos. Outro é o da mortalidade associada à ingestão, intencional ou accidental, de medicamentos em doses exageradas. Qualquer dos tipos de mortalidade deve ser considerado na avaliação da segurança dos medicamentos.

### 1. MORTALIDADE ASSOCIADA A REACÇÕES ADVERSAS

Com base nas comunicações feitas pelo sistema de cartão amarelo e análise dos certificados de óbito em cujas causas de morte é referida a associação com medicamentos, Venning<sup>18</sup> menciona as principais reacções adversas que levaram a reacções fatais no Reino Unido, no período compreendido entre 1964 e 1980 (Quadro 1).

Como se poderá verificar, a grande maioria de reacções adversas suficientemente graves para conduzir à morte, são reacções de tipo B. Por outras palavras, são reacções imprevisíveis e, em certos casos a respectiva relação com o medicamento responsável poderá escapar ao próprio médico.

É importante referir que existe habitualmente um certo intervalo de tempo entre a introdução do novo medicamento no mercado e a detecção das suas potencialidades tóxicas, nomeadamente de efeitos adversos que podem levar à morte. Assim, em relação a algumas das reacções indicadas no Quadro 1, Venning<sup>19</sup> refere intervalos de 3 a 8 anos, como se pode verificar no Quadro 2, onde também é indicada a estimativa aproximada da incidência destas ocorrências, em relação a cada um dos fármacos.

QUADRO 1—Mortalidade consequente de reacções fatais estimadas através do sistema de cartão amarelo e dados dos certificados de óbito (Reino Unido, 1964-1980)

Ordem	Reacção adversa	Fármaco	Tipo de RA	N.º de casos fatais
1	Anemia aplástica	Fenilbutazona	B	441
2	Tromboembolismo	Anovulatórios	B	404
3	Hemorragia gástrica	AINES	A	326
4	Necrose hepática	Halotano	B	150
5	Nefropatia	Fenacetina	B	149
6	Mortes por asma	Isoprenalina	B	64
7	Colite pseudomembranosa	Lincomicina e clindamicina	B	53
8	Acidose láctica	Fenformina	A	47
9	Anemia aplástica	Cloranfenicol	B	42
10	Anemia aplástica	Sais de outro	B	37
11	S. oculomucocutâneo	Practolol	B	23
12	Anafilaxia	Penicilina	B	23

QUADRO 2—Intervalos entre a introdução dos novos medicamentos e o reconhecimento de reacções adversas graves (Reino Unido, 1964-1980)

Reacção adversa	Fármaco	Intervalo de tempo	Incidência estimada
Embolia pulmonar	Anovulatórios	3	10 <sup>-4</sup>
Infarto do miocárdio	Anovulatórios	5	10 <sup>-4</sup>
Mortes por asma	Aer. simpaticomiméticos	4	10 <sup>-3</sup> a 10 <sup>-4</sup>
Icterícia	Halotano	7	10 <sup>-4</sup>
Colite	Lincomicina	6	10 <sup>-3</sup> a 10 <sup>-4</sup>
Colite	Clindamicina	5	10 <sup>-4</sup>
Anemia aplástica	Fenilbutazona	6	10 <sup>-5</sup>

A partir destas comunicações as autoridades responsáveis pelos programas de farmacovigilância devem tomar as medidas cautelares adequadas, que podem ir desde a retirada do medicamento do mercado à obrigatoriedade de inclusão de advertências ou contra-indicações nos panfletos inclusos das embalagens dos medicamentos.

Infelizmente trata-se de um processo burocrático moroso, que requer em primeiro lugar a verificação da idoneidade das informações e, em segundo lugar, a notificação do fabricante. A título exemplificativo, aponta-se no Quadro 3, tam-

bém respigado dos trabalhos já citados de Venning, os prazos decorridos entre a introdução no mercado, os primeiros alertas, a confirmação da relação fármaco-reacção adversa e a intervenção das autoridades reguladoras.

## 2. MORTALIDADE NÃO DEVIDA A REACÇÕES ADVERSAS

As intoxicações fatais por medicamentos, não devidas a reacções adversas, ocorrem devido à ingestão dos mesmos

QUADRO 3—Prazos decorridos entre a introdução no mercado, primeiros alertas, confirmação da relação e intervenção da autoridade reguladora (Reino Unido, 1964-1980)

Fármaco	I	A	C	R
Practolol	1970	1972	1974	1975
Anovulatórios	1958	1961-63	1967-70	1969
Fenacetina	1887	1953	1959	1974
Fenformina	1949?	1959	1959	1980
Simpaticomiméticos	1961	1965	1968	1970
Clioquinol	1935	1971	—	(1970)
Estilbestrol	1948	1970	1970	—
Cloranfenicol	1949	1950	1952	1967
Halotano	1956	1963	1969	—
Metisergide	1960	1964	1966	—
Lincomicina	1964	1970	1973	1976, 1979
Clindamicina	1968	1973	1973	1976, 1979
Fenilbutazona	1951	1957	1967	(1965)
Fenotiazinas	1953	1956	1956	1979

I=Introdução no mercado; A=Primeiro alerta sobre as RA; C=Confirmação da relação entre o fármaco e as reacções adversas; R=Intervenção das Autoridades Reguladoras

seja por acidente, no caso de crianças, seja intencionalmente em adultos que cometem o suicídio ou, mais raramente, são vítimas de homicídio por esse meio. São relativamente raros os casos de intoxicação medicamentosa fatal por iatrogênese médica, devidos a excessos de dosagem ou a interações medicamentosas.

Estas intoxicações fatais não se incluem habitualmente entre as reacções adversas aos medicamentos. Segundo a definição da Organização Mundial de Saúde, por reacção adversa medicamentosa deve entender-se a *reacção que é prejudicial e indesejada, e que ocorre em doses utilizadas no Homem para fins de profilaxia, diagnóstico ou tratamento*. Assim a morte por shock anafiláctico consequente a administração de penicilina ou de uma substância de contraste, em doses terapêuticas, é considerada como reacção adversa. A morte consequente de ingestão excessiva e intencional de barbitúricos ou de outros psicotropos, já não deve ser incluída entre as reacções adversas.

Creemos no entanto que, juntamente com o registo de eventos pelos sistemas de farmacovigilância, a mortalidade consequente das intoxicações mortais por administração de doses massiças constitui um dado de relativa importância na avaliação da segurança dos medicamentos e tomada de medidas adequadas.

Em primeiro lugar para a indústria farmacêutica, no sentido de providenciar embalagens à prova de violação por crianças para este tipo de medicamentos e de procurar outros de menor risco.

Em segundo lugar, para os médicos, no sentido de exercerem uma certa contenção no receituário de alguns medicamentos a doentes em risco de cometerem suicídio.

Finalmente para as autoridades competentes, no sentido de exercerem maior controlo de receituário em relação aos medicamentos considerados perigosos.

A inexistência de um sistema nacional de farmacovigilância em Portugal e a deficiente certificação do óbito, impedem que se disponha no nosso país de dados seguros sobre a mortalidade associada aos medicamentos. Neste sentido, pensamos ser interessante avançar com os dados colhidos nas autópsias médico-legais efectuadas no Instituto de Medicina Legal de Lisboa nos últimos anos, como modesto contributo para o estudo deste problema.

Na década de 1978/1988 foram diagnosticadas 224 mortes relacionadas com medicamentos, cuja distribuição se indica no Quadro 4.

Mais de 90% das intoxicações mortais estiveram associadas a medicamentos com acção no sistema nervoso central, entre os quais os hipno-sedativos (na quase totalidade representados pelos barbitúricos) corresponderam a mais de 60%.

Na Fig. 1 representa-se a evolução relativa das intoxicações associadas com barbitúricos e com anti-depressivos.

BARBITÚRICOS vs. ANTIDEPRESSORES

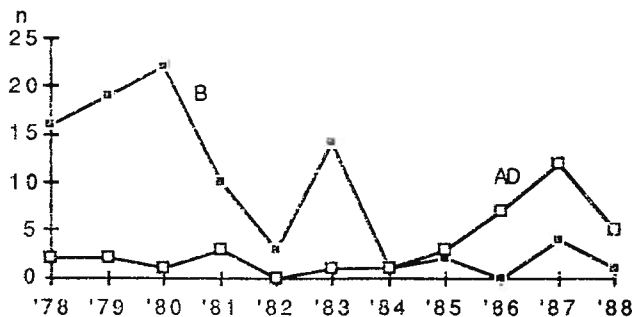


Fig. 1 — Evolução das intoxicações por barbitúricos e por anti-depressivos (IMLL, 1978-1988)

Como se pode deprender deste gráfico, há uma acentuada diminuição de intoxicações por barbitúricos a partir de 1983 e, simultaneamente, uma subida de intoxicações por antidepressivos. É possível que esta evolução se deva, pelo menos em parte, à legislação que, a partir de 1983 (decreto-lei 430/83 de 13 de Dezembro), fez com o receituário de medicamentos barbitúricos passasse ao regime de receituário de estupefacientes, provocando uma maior contenção das respectiva prescrição e, por tal motivo, menor acessibilidade a esse grupo de medicamentos por parte dos doentes. Obviamente que a substituição dos barbitúricos pelas benzodiazepinas, como hipno-sedativos, terá sido outro factor decisivo na evolução apontada, sobretudo tendo em conta a maior segurança relativa destes tranquilizantes em comparação com os barbitúricos, mesmo quando tomados em doses excessivas.

Por outro lado, no grupo dos fármacos antidepressivos, verifica-se um predomínio dos derivados tricíclicos como se pode verificar no Quadro 5.

Parece-nos lícito inferir deste predomínio que o grupo de fármacos antidepressivos deve ser receitado com cuidado, sobretudo em doentes mentais onde o risco de suicídio é elevado. Por outro lado, também é evidente que entre os antidepressivos, os derivados tricíclicos afiguram-se mais perigosos que os sucedâneos das novas gerações deste grupo de psicofármacos, o que deverá ser ponderado pelo clínico ao fazer a sua escolha neste grupo farmaco-terapêutico.

CONCLUSÃO

Todo o conjunto de observações e registos produzidos durante a investigação pré-clínica e clínica contribuem para definir o perfil de segurança do medicamento, nomeadamente no que diz respeito às reacções tóxicas de tipo A, ou seja as reacções adversas previsíveis. As reacções adversas de tipo B são reacções aberrantes, não relacionadas com as acções farmacológicas conhecidas do medicamento e de incidência relativamente menor que as de tipo A. Não obstante, podem ser suficientemente graves para determinar a morte dos doentes.

Para que o clínico possa receitar com segurança os medicamentos que vão sendo aditados ao seu arsenal terapêutico, carece de uma informação completa e actualizada sobre os mesmos. Tal facto, justifica sobejamente a criação de um sistema nacional de farmacovigilância que, com isenção, o mantenha esclarecido sobre o real perfil de segurança dos fármacos que receita.

Nesta óptica, reputamos que os ensaios clínicos de fase IV, os resultados dos programas de farmacovigilância e os dados estatísticos de mortalidade por intoxicações medicamentosas (relacionada ou não com as reacções adversas) devam ser regularmente fornecidos a todos clínicos que prescrevam medicamentos. Só desta forma será possível habilitá-los a tomar as opções terapêuticas de menor risco o que reverterá em maior benefício para os doentes por eles tratados.

Os ensaios de fase IV são indispensáveis, em especial nos grupos populacionais que difiram apreciavelmente nas suas características étnicas, de idade, de sexo e outras, das características dos grupos de doentes recrutados para os ensaios de fase III. Estes ensaios devem ser delineados de acordo com as normas estabelecidas, pois é grande o risco de se virem a transformar em ensaios promocionais, para os quais, obviamente, a indústria farmacêutica está mais vocacionada.

Os programas de farmacovigilância têm que ser implementados pelas autoridades oficiais, dada a sua relevância em termos de saúde pública. Seguindo o exemplo da maior parte dos países, nomeadamente nos EUA e nos países membros da CEE, seria desejável que tivessem a colaboração e o

QUADRO 4—Distribuição dos medicamentos por 224 casos de intoxicação (IMLL, 1978-1988)

Gr.º farmacológico	Gr.º terapêutico	N.º de casos	Totais
1. Fármacos com acção no SNC	1. Antidepressivos	46	208 (91%)
	2. Hipno-sedativos	133	
	3. Antipsicóticos	21	
	4. Analgésicos n/esteróides	5	
	5. Anti-convulsivantes	3	
2. Fármacos com acção no SVC	1. Digitálicos	2	10
	2. Ritmizantes	4	
	3. Vasodilatadores	4	
3. Outros	1. Antimaláricos	4	6
	2. Hipoglicemiantes	1	
	3. Ag. de diagnóstico	1	

QUADRO 5—Distribuição de medicamentos antidepressivos em casos de intoxicação fatal (IMLL, 1978-1988)

Ano	Derivados tricíclicos	Novos antidepressores
1978	1	1
1979	3	0
1980	1	0
1981	4	0
1982	0	1
1983	1	0
1984	1	0
1985	1	1
1986	6	1
1987	7	6
1988	7	6
<b>Totais</b>	<b>32</b>	<b>16</b>

apoio de centros idóneos mas independentes da indústria farmacêutica — como, por exemplo, os centros universitários.

Finalmente, defendemos que seja estabelecido um meio de comunicação com os médicos, se possível veiculado pela Ordem dos Médicos, através do qual estes sejam regularmente informados dos dados relativos à segurança dos medicamentos por eles receitados.

Aceitamos que se trata de um programa de acção ambicioso, mas ele não é mais do que a aplicação na prática das recomendações feitas pelos organismos internacionais. Por outro lado, a farmacovigilância deve ser considerada como complementar da investigação clínica efectuada antes da introdução do novo medicamento, feita no terreno da própria prática clínica. Como tal pode contribuir decisivamente para a saúde dos doentes e da própria comunidade.

Para que os médicos possam ser prescritores responsáveis, e não prêsas fáceis do *marketing* farmacêutico, reputamos ser urgente e essencial a sua formação e informação de modo isento — e isto na defesa dos doentes que se lhe confiam.

Para que não sejamos acoimados pelo verinoso dito de Voltaire, do que o médico é aquele que receita medicamentos que mal conhece a doentes que ainda menos conhece, e posamos cumprir o preceito que o fundador da nossa Arte nos legou: *primum non nocere*.

**BIBLIOGRAFIA**

1. STEVENS, E.A.: Studies and Post Marketing Surveillance. In Glenny, H. e Nelmes, P. (eds) Handbook of Clinical Drug Research. London, Blackwell Scientific Publications, 1986, pp. 127-50.

2. CASTLE, B.J. E WATERFALL, W.K.: Postmarketing surveillance. Br. med. J. 1980; 1: 96.

3. HILL, A.B.: Controlled Clinical Trials. Oxford, Blackwell Scientific, 1960.

4. REYS, L.L.: Ensaio Clínico. Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa, 1988; 152(3): 215-22.

5. Good Clinical Practice for Trials on Medicine Products in the European Community. Commission of the European Communities, Directorate-General for Internal Market and Industrial Affairs. Ref III/3976/88-EN, 17 February 1989.

6. KALOW, W., GOEDDE, H.W. E AGARWAL, D.P. (eds): Ethnic Differences in Reactions to Drugs and Xenobiotics. New York, Alan R. Liss (Inc), 1986.

7. VESELL, E.S.: The Influence of Host Factors on Drug Response. VIII. Implications for Interpretation of Clinical Trials and Other Published Studies on Drug Response in Man. Rational Drug Therapy 1981; 15(12): 1-5.

8. ANÓNIMO.: Reading between the Lines of Clinical Trials. I. Design. Drug and Therap. Bull. 1985; 23(1): 1-3.

9. ANÓNIMO.: Reading Between the Lines of Clinical Trials II. Analysis. Drugs and Therap. Bull. 1985; 23 (2): 5-7.

10. SIRGIO, M.A., COOK, C.A. E MODRAK, J.B.: Hypertensive Therapy in Blacks: Significance of Pathophysiologic Observations. J. Clin. Hypertens. 1986; 1: 1-6.

11. MOSER, M., LUNN, J.: Responses to Captopril and Hydrochlorothiazide in Black Patients with hypertension. Clin. Pharmacol. Ther. 1984; 36; 731-7.

12. SVENSSON, C.K.: Representation of American Blacks in Clinical Trials of New Drugs. JAMA 1989; 261 (2): 263-5.

13. ABRAMS, W.B.: Drugs and the Elderly. Rational Drug Therapy 1985; 19(6): 1-6.

14. RAWLINS, M.D. E THOMPSON, J.W.: Pathogenesis of Adverse Drug Reactions. In: Davies, D.M. ed. Textbook of Adverse Drug Reactions. Oxford University Press, 1977.

15. CHAPLIN, S.: Genetically Determined Differences in Susceptibility to Averse Drug Reactions. Adv. Drug React. Ac. Pois. Rev. 1984; 4: 211-36.

16. SALZMEN, C.: Mandatory Monitoring for Side Effects — the Bundling of Clozapine. N. Engl. J. Med. 1990; 332(12): 827-9.

17. TURNER, P.: Long-term Assessment of Drug Safety and Efficacy. J. of Royal Soc. Med. 1984; 77: 93-4.

18. VENNING, G.R.: Identification of adverse reactions to new drugs. I: What have Been the Important Adverse Reactions since Thalidomide. Brit. Med. J. 1983; 286: 199-202.

19. VENNING, G.R.: Identification of Adverse Reactions to New Drugs. II (cont.): How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays? Brit. med. J. 1983; 286: 365-8.

Pedido de Separata:  
Lesseps Lourenço Reys  
Instituto de Medicina Legal de Lisboa  
1100 Lisboa — Portugal