



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

FARMACOVIGILÂNCIA VETERINÁRIA:
Subnotificação de eventos adversos no sistema português

Dissertação apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária, orientado por Professora Doutora Helena Ponte e Professora Alexandra Seixas.

André Filipe Martins Gonçalves

2024

www.ulusofona.pt



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

FARMACOVIGILÂNCIA VETERINÁRIA:
Subnotificação de eventos adversos no sistema português

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 16/05/2024, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 794/2024, de 03 de Maio, com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Margarida Alves.

Arguente: Professor Doutor Mário Cotovio (Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Lusófona)

Orientador: Professora Doutora Helena Ponte
Este trabalho também foi orientado por:
Professora Alexandra Seixas.

André Filipe Martins Gonçalves

2024

www.ulusofona.pt

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha sincera gratidão a todas as pessoas que desempenharam papéis significativos na realização deste trabalho de excelência, que marca o culminar da minha jornada acadêmica.

Primeiramente, aos meus pais, Henrique Gonçalves e Margarida Gonçalves, cuja inabalável crença em mim e apoio constante foram fundamentais para que eu alcançasse o meu sonho de me tornar um médico veterinário. Sem a sua orientação e apoio incondicional, esta conquista não teria sido possível, e espero ter conseguido fazê-los sentire-se orgulhosos.

À minha família, que sempre manifestou o seu orgulho e apoio incondicional ao longo desta jornada, agradeço do fundo do coração.

À Dr.^a. Alexandra Seixas e à Dr.^a. Helena Ponte, minhas orientadoras, expresso a minha profunda gratidão. Sem a sua orientação valiosa e incansável apoio, esta dissertação não teria visto a luz do dia. Admiro profundamente o trabalho que ambas desenvolvem e reconheço a sua exigência, que foi fundamental na elaboração deste trabalho.

À Dr.^a. Andrea Marques, agradeço por ter introduzido a farmacovigilância veterinária na minha vida. A sua experiência e conhecimento foram decisivos na escolha do tema desta dissertação.

Ao Dr.^o. Henrique Ramos da Costa pela sua disponibilidade em me auxiliar no desenvolvimento desta dissertação. A sua experiência e conhecimento foram fundamentais.

Ao Miguel Peres, que pacientemente lidou com as minhas flutuações emocionais ao longo deste processo, expresso a minha gratidão. O seu contínuo apoio e fé no meu potencial foram inestimáveis.

Um agradecimento especial à Dr.^a. Marta Lemos, à Dr.^a. Catarina Machado e à Dr.^a. Patrícia Monteiro, que desde o início acreditaram em mim e me orientaram na fase inicial da elaboração desta dissertação, sem nunca duvidar da minha capacidade.

À Dr.^a. Eva Silva e à Dr.^a. Sara Mora, que, mesmo durante este processo, estiveram sempre disponíveis para me ensinar, discutir casos clínicos e, principalmente, confiar no meu espírito crítico em relação aos casos que surgiam nas suas clínicas.

À Maria Inês Coelho, cujo apoio e motivação estiveram sempre presentes em níveis inabaláveis. Agradeço pelas conversas motivacionais e por sempre me fazer sentir parte da sua família.

À Carla Mateus, o meu agradecimento profundo. Suas chamadas telefônicas repletas de motivação e coragem foram um alicerce fundamental para que eu continuasse a avançar.

Um agradecimento especial é também devido aos animais que fizeram parte da minha vida. À Laika, o meu primeiro animal de estimação, que desempenhou um papel crucial ao despertar o meu interesse e dedicação aos cuidados com animais, pavimentando o caminho para que eu me tornasse um médico veterinário. À Khadija, que expandiu os meus horizontes e me motivou a explorar novas medicinas e terapias, introduzindo-me ao mundo da medicina integrativa.

Ao Xavier, que me ensinou a acreditar no impossível, e à Molly, que nunca perdeu o seu lugar no meu colo enquanto eu escrevia esta dissertação. Tanto o Xavier como a Molly foram pilares fundamentais de apoio emocional ao longo desta jornada.

A todos vocês, o meu mais profundo agradecimento. Este trabalho é resultado de um esforço coletivo e do apoio que recebi de cada um de vocês. O meu sucesso é também o vosso sucesso, e estou profundamente grato por tudo o que fizeram por mim.

Resumo

Desde a sua criação, em 1963, a farmacovigilância para medicamentos veterinários tem sido alvo de constantes melhorias. A implementação das mesmas, resultou num aumento da legislação na área do medicamento veterinário e numa maior sensibilização do médico veterinário, para a necessidade de reportar eventos adversos.

Um sistema de farmacovigilância baseado na comunicação espontânea de eventos adversos, pelos médicos veterinários, é uma ferramenta poderosa na deteção de potenciais riscos no uso de medicamentos veterinários. No entanto a subnotificação de eventos adversos continua a ser um desafio que muitos sistemas de farmacovigilância na Europa enfrentam.

O sistema de farmacovigilância português, quando comparado com outros sistemas europeus, demonstra-se pouco desenvolvido tecnologicamente e apresenta ferramentas e métodos desatualizados que podem contribuir para a subnotificação de eventos adversos em Portugal.

O presente estudo visa entender os desafios e obstáculos que o médico veterinário português encontra na comunicação de eventos adversos, perante o atual sistema de farmacovigilância, e a sua correlação com a subnotificação de eventos adversos. Desta forma, foi elaborado um questionário contendo 29 questões, preenchidos via online e por telefone, ao qual se obteve 127 respostas de médicos veterinários. Dos resultados obtidos, aferiu-se a necessidade de atualização do sistema de farmacovigilância veterinária portuguesa. Verificou-se que, especialmente em situações de falha de eficácia prevista ou utilização em cascata, os médicos veterinários não comunicaram o evento adverso apesar de terem verificado a sua existência. A quantidade de tempo dispensada na comunicação é um dos principais fatores da não comunicação de eventos adversos.

Palavras-chave: Farmacovigilância veterinária, questionário, eventos adversos, médico veterinário, medicamento veterinário.

Abstract

Since its creation in 1963, pharmacovigilance for veterinary medicines has been the subject of constant improvements. Their implementation has resulted in an increase in legislation in veterinary medicines and greater awareness among veterinarians of the need to report adverse events.

A pharmacovigilance system based on spontaneous reporting of adverse events by veterinarians is a powerful tool for detecting potential risks in the use of veterinary medicines. However, under-reporting of adverse events remains a challenge faced by many pharmacovigilance systems in Europe.

The Portuguese pharmacovigilance system, when compared to other European systems, is technologically underdeveloped and has outdated tools and methods that may contribute to the underreporting of adverse events in Portugal.

This study aims to understand the challenges and obstacles faced by Portuguese veterinarians in reporting adverse events, given the current pharmacovigilance system, and its correlation with the underreporting of adverse events. A questionnaire containing 29 questions was drawn up and completed online and by telephone, resulting in 127 responses from veterinary surgeons. The results showed that the Portuguese veterinary pharmacovigilance system needs to be updated. It was found that, especially in situations of lack of expected efficacy or use under the cascade, veterinarians did not report the adverse event despite having verified its existence. The amount of time spent on reporting is one of the main factors in not reporting adverse events.

Key words: Veterinary pharmacovigilance, questionnaire, adverse events, veterinarian surgeon, veterinary medicines.

Lista de abreviaturas

AFSSA - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AIM - Autorização Introdução no Mercado
ANC - Autoridade Nacional Competente
ANMV - Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSES - Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation
CAMV - Centro de Atendimento Médico Veterinário
CAP - Poison Control Centre
CE - Comissão Europeia
CPVL - Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL
CVMP - Comité de Medicamentos de Uso Veterinário
DDR - Dose Diária Recomendada
DGAV - Direção Geral de Alimentação Veterinária
EA - Evento Adverso
EEE - Espaço Económico Europeu
EFTA - European Free Trade Association
EMA - Agência Europeia do Medicamento
EVVET - Eudravigilance Veterinary
FDA - Food and Drug Administration
FEP - Falha de Eficácia Prevista
FR - França
FV - Farmacovigilância
FVE - Federação de Veterinários da Europa
HVR – Hospital Veterinário do Restelo
LMR - Limite Máximo de Resíduos
MIN - Minuto
MV - Medicamento Veterinário
MVI - Medicamento Veterinário Imunológico
MVNI - Medicamento Veterinário Não Imunológico
NS – Não Sabe
NR – Não Responde
OMV - Ordem dos Médicos Veterinários
PDF - Portable Document Format
PT - Portugal
RAMV - Reação Adversa ao Medicamento Veterinário

RCM - Resumo das Características do Medicamento
RPS - Relatórios Periódicos de Segurança
RU - Reino Unido
SARSS - Suspected Adverse Reaction Surveillance Scheme
SE - Sinais Emergentes
SFV – Sistema de Farmacovigilância
TAM - Titular de Autorização de Marketing
UE - União Europeia
VMD -Veterinary Medicines Directorate
VMP – Veterinary Medicinal Products

Índice Geral

AGRADECIMENTOS	5
RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
ÍNDICE DE TABELAS.....	14
ÍNDICE DE FIGURAS.....	14
ÍNDICE DE GRÁFICOS	15
ESTÁGIO CURRICULAR.....	16
1. INTRODUÇÃO.....	18
2. FARMACOVIGILÂNCIA:.....	19
2.1. CONCEITO	19
2.2. ENQUADRAMENTO HISTÓRICO	19
3. ENQUADRAMENTO LEGAL E REGULAMENTAR NO EEE	20
3.1. BASE DE DADOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS NA UE	22
4. SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA NA UE.....	23
4.1. PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NA UE	24
4.2. APLICAÇÃO DE LIMITE MÁXIMO DE RESÍDUOS	27
4.3. RELATÓRIOS PERIÓDICOS DE SEGURANÇA	27
4.4. GESTÃO DE RISCO E ALTERAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO	28
5. EVENTO ADVERSO DEVIDO AO MEDICAMENTO VETERINÁRIO	29
5.1. CONCEITO	29
5.2. NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS DE RAMV.....	31
6. FARMACOVIGILÂNCIA NO TITULAR AIM	31
6.1. GESTÃO DE SINAIS	32
6.2. CAUSALIDADE.....	34
7. FARMACOVIGILÂNCIA NA EMA E AUTORIDADES NACIONAIS COMPETENTES	34
7.1. FARMACOVIGILÂNCIA NA EMA.....	35

7.1.1.	RELATÓRIO DE FARMACOVIGILÂNCIA EMA	36
7.2.	SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA PORTUGUÊS	37
7.2.1.	RELATÓRIO PORTUGUÊS DE FARMACOVIGILÂNCIA VETERINÁRIA	38
7.3.	SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA FRANCÊS.....	40
7.3.1.	RELATÓRIO DE FARMACOVIGILÂNCIA FRANCÊS.....	42
7.4.	SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA INGLÊS.....	44
7.4.1.	RELATÓRIO DE FARMACOVIGILÂNCIA INGLÊS.....	45
7.5.	COMPARAÇÃO DOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILÂNCIA.....	49
7.6.	PRAZO DE COMUNICAÇÃO	50
7.7.	BASE DE DADOS EUROPEIA DE NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS MEDICAMENTOSOS SUSPEITOS.....	51
8.	MELHORIAS NO SISTEMA DE FV	52
8.1.	O PAPEL DO MÉDICO VETERINÁRIO	52
8.2.	FALHA NA COMUNICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS.....	53
9.	FUTUROS DESENVOLVIMENTOS NA LEGISLAÇÃO DA FARMACOVIGILÂNCIA.....	54
10.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	55
11.	RESULTADOS	56
11.1.	DADOS DEMOGRÁFICOS.....	56
11.1.1.	IDADE E GÉNERO	56
11.1.2.	GEOGRAFIA.....	57
11.2.	OBSERVAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS.....	59
11.3.	UTILIZAÇÃO EM CASCATA	61
11.4.	COMUNICAÇÃO.....	62
11.5.	RETORNO DE INFORMAÇÃO.....	64
12.	DISCUSSÃO.....	65
13.	CONCLUSÃO	66
14.	BIBLIOGRAFIA	69
APÊNDICES		I
APÊNDICE I: QUESTIONÁRIO REALIZADO A CAMVS		I

ANEXOS.....	XIII
ANEXO I - DOCUMENTAÇÃO ADMINISTRATIVA E TÉCNICA NECESSÁRIA PARA SUBMISSÃO DO DOSSIER PARA PEDIDO DE AIM.	XIII
ANEXO II - ELEMENTOS E DOCUMENTOS ADICIONAIS PARA COMPROVAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE UM MEDICAMENTO VETERINÁRIO.	XV
ANEXO III - DADOS A INCLUIR NO RELATÓRIO DE GESTÃO DE SINAIS.....	XVIII
ANEXO IV - FORMULÁRIO COMUNITÁRIO VETERINÁRIO PARA NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA DESTINADO A VETERINÁRIOS E PROFISSIONAIS DE SAÚDE.....	XIX
ANEXO V - FORMULÁRIO “YELLOW CARD” PARA COMUNICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM FORMATO PAPEL, NO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA INGLÊS.	XXI
ANEXO VI – FORMULÁRIO “YELLOW CARD” PARA COMUNICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM FORMATO DIGITAL, NO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA INGLÊS.	XXII
ANEXO VII - ENTREVISTA REALIZADA À VETERINARY MEDICINES DIRECTORATE	XXIII
ANEXO VIII - PÁGINA DE INTERNET “ESUBMISSION” PARA ENVIO DE RELATÓRIO PERIÓDICO DE SEGURANÇA	XXIV

Índice de tabelas

TABELA 1 -CASUÍSTICA, POR ESPECIALIDADE, DOS ANIMAIS PRESENTES NAS CONSULTAS.	17
TABELA 2- TIPO QUE INFORMAÇÃO QUE AS VÁRIAS ENTIDADES PODEM ACEDER NA BASE DE DADOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS NA EU.	23
TABELA 3 -ENTIDADES RESPONSÁVEIS PELOS REGISTOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS NA UNIÃO EUROPEIA.	27
TABELA 4 - DADOS A CONTER NO RPS.	28
TABELA 5 - CALENDÁRIO PARA SUBMISSÃO DE RPS.	28
TABELA 6 - TIPOS DE AÇÃO REGULATÓRIA NA ALTERAÇÃO DO BENEFÍCIO-RISCO DE UM MV.	29
TABELA 7 - SITUAÇÕES EXEMPLO PARA IDENTIFICAÇÃO DE SINAIS EMERGENTES.	33
TABELA 8 - AVALIAÇÃO DE CAUSALIDADE, SISTEMA ABON.....	34
TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DAS COMUNICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS, POR ESPÉCIE ALVO. RELATÓRIO DE FARMACOVIGILÂNCIA PORTUGUÊS RELATIVO A 2019.	39
TABELA 10 - MEIOS DISPONÍVEIS, ATRAVÉS DOS QUAIS, O MÉDICO VETERINÁRIO PODE COMUNICAR UMA REAÇÃO ADVERSA EM FRANÇA.	41
TABELA 11 - ORGANIZAÇÃO DO RELATÓRIO ANUAL DA ANSES.	42
TABELA 12 -TIPOLOGIA DAS COMUNICAÇÕES RECEBIDAS EM 2019.	44
TABELA 13 - COMPARAÇÃO ENTRE A QUANTIDADE DE REAÇÕES ADVERSAS Vs SUSPEITA DE FALTA DE EFICÁCIA EM 6 ESPÉCIES ANIMAIS.	48
TABELA 14 - COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE COMUNICAÇÕES DE EA NA EMA, PORTUGAL, FRANÇA E REINO UNIDO EM 2019.....	49
TABELA 15 - INFORMAÇÃO FORNECIDA ÀS DIFERENTES ENTIDADES QUE PODEM CONSULTAR A BASE DE DADOS.	51

Índice de figuras

FIGURA 1- CASUÍSTICA, POR ESPÉCIE, DOS ANIMAIS PRESENTES NAS CONSULTAS.....	16
FIGURA 2 - CASUÍSTICA DAS CIRURGIAS.....	17
FIGURA 3- REQUISITOS NECESSÁRIOS TESTAR PARA ASSEGURAR QUALIDADE, EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UM MEDICAMENTO VETERINÁRIO, NOS TERMOS DA DIRETIVA 81/852/EEC	21
FIGURA 4 - CRONOLOGIA DA EVOLUÇÃO DA FARMACOVIGILÂNCIA.	22
FIGURA 5 - PROCESSO DE CRIAÇÃO DE UM MEDICAMENTO VETERINÁRIO.....	24
FIGURA 6 - TIPOS DE PROCEDIMENTOS PARA REGISTO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS NA UE.....	25
FIGURA 7 - DOSSIER PARA REGISTO DE MEDICAMENTO VETERINÁRIO.....	26
FIGURA 8 - ORGANOGRAMA DO TIPO DE EVENTOS ADVERSOS.	31
FIGURA 9 - DADOS MÍNIMOS NECESSÁRIOS PARA COMUNICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO.....	32
FIGURA 10 - PROCESSO DE GESTÃO DE SINAIS PARA MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS.	32

FIGURA 11 - SUMÁRIO DO PROCESSO CONTÍNUO DE GESTÃO DE SINAIS REALIZADO PELO TITULAR DE AIM DURANTE O PRIMEIRO ANO DE VIGILÂNCIA.	33
FIGURA 12 - VISÃO GERAL DO SISTEMA EUDRAVIGILLANCE	36
FIGURA 13 - EVENTOS ADVERSOS COMUNICADOS À EMA, DÍVIDAS POR ESPÉCIE, EM 2019.	37
FIGURA 14 - NÚMERO DE COMUNICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS ENTRE 2010 E 2019.	38
FIGURA 15 - ESTABELECIMENTOS AUTORIZADOS EM FRANÇA E OUTRAS ORGANIZAÇÕES, INSPECIONADAS EM 2019 PELA ANSES.	41
FIGURA 16 - EVOLUÇÃO DA COMUNICAÇÃO DE EA EM FRANÇA ATRAVÉS DOS DIVERSOS MEIOS DISPONÍVEIS.	43
FIGURA 17 - NÚMERO DE EVENTOS REPORTADOS EM 2019 COMPARADOS COM 2018.	46
FIGURA 18 - PERCENTAGEM DE SUSPEITA DE FALTA DE EFICÁCIA, DIVIDIDO POR ESPÉCIE, EM 2019.	46
FIGURA 19 - PERCENTAGEM DE COMUNICAÇÕES ESPONTÂNEAS DE REAÇÕES ADVERSAS DISTRIBUÍDAS POR ESPÉCIES-ALVO, COMPARATIVO A 2018.	47
FIGURA 20 - PERCENTAGEM DA TIPOLOGIA DE MEDICAMENTOS NAS COMUNICAÇÕES RECEBIDAS EM 2019. ..	47
FIGURA 21 - PLATAFORMA DE ACESSO A INFORMAÇÃO COMPLETA ACERCA DE COMUNICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS.	48
FIGURA 22 - WEBSITE DA BASE DE DADOS EUROPEIA DE NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS SUSPEITAS.	52
FIGURA 23 – POSSÍVEIS DESAFIOS E OBSTÁCULOS QUE OS MÉDICOS VETERINÁRIOS EM PORTUGAL ENCONTRAM, NA COMUNICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS.	54
FIGURA 24 - PRINCIPAIS FATORES QUE INFLUENCIAM A NÃO COMUNICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS.	54
FIGURA 25 - ESTRATÉGIA EUROPEIA DE MEGADADOS 2022-2027.	55

Índice de gráficos

GRÁFICO 1- INTERVALO DE IDADES DOS INQUIRIDOS.	56
GRÁFICO 2 - PERCENTAGEM DE INQUIRIDOS, DIVIDO POR GÊNERO.	56
GRÁFICO 3 - PERCENTAGEM DE INQUIRIDOS, DIVIDO POR GÊNERO.	56
GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS INQUIRIDOS, POR DISTRITO.	57
GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DAS DIFERENTES ÁREAS DE ATUAÇÃO.	58
GRÁFICO 6 - TIPOLOGIA DE CAMV DE ANIMAIS DE COMPANHIA.	58
GRÁFICO 7 - PERCENTAGEM DAS IDADES DE ATIVIDADE PROFISSIONAL DOS INQUIRIDOS.	59
GRÁFICO 8 - COMUNICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS ENTRE 2020-2021.	59
GRÁFICO 9 - QUANTIDADE DE COMUNICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS COMUNICADOS ENTRE 2020-2021. .	60
GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO DA TIPOLOGIA DE COMUNICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO.	60
GRÁFICO 11 - VERIFICAÇÃO DE FALHA DE EFICÁCIA PREVISTA APÓS ADMINISTRAÇÃO DE UM MV.	61
GRÁFICO 12 - COMUNICAÇÃO DE EA, DEVIDO A FALHA DE EFICÁCIA PREVISTA.	61
GRÁFICO 13 - PERCENTAGEM DE UTILIZAÇÃO EM CASCATA.	62
GRÁFICO 14 - TEMPO DISPENSADO NO PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE COMUNICAÇÃO DE AE.	63
GRÁFICO 15 - FATORES QUE CONTRIBUEM PARA A NÃO COMUNICAÇÃO DE EA.	63
GRÁFICO 16 - PONTOS DE MELHORIA DO SF PORTUGUÊS.	65

Estágio Curricular

O estágio curricular decorreu no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), atualmente designado como Anciura Hospital Veterinário do Restelo, sob orientação da Doutora Elisabete Capitão, tendo uma duração de seis meses. Teve início a 4 de março de 2013 e finalizou a 04 de setembro de 2013, com uma carga horária de oito horas, de segunda a sexta, tendo uma hora disponível para almoço.

Relativamente às consultas assistidas, no decorrer do estágio, o autor acompanhou e auxiliou todos os médicos veterinários do HVR, responsáveis pelas diversas áreas de especialidade que o hospital apresentava. Durante o estágio curricular, o autor dispensou três dias da semana a assistir e a auxiliar os médicos veterinários em consultas, sendo que os outros dois dias estavam alocados a cirurgias. Exames de diagnóstico complementar, acompanhamento pós-cirúrgico e internamento estavam dependentes da casuística do hospital.

Na figura 1 podemos observar a frequência relativa por espécie.

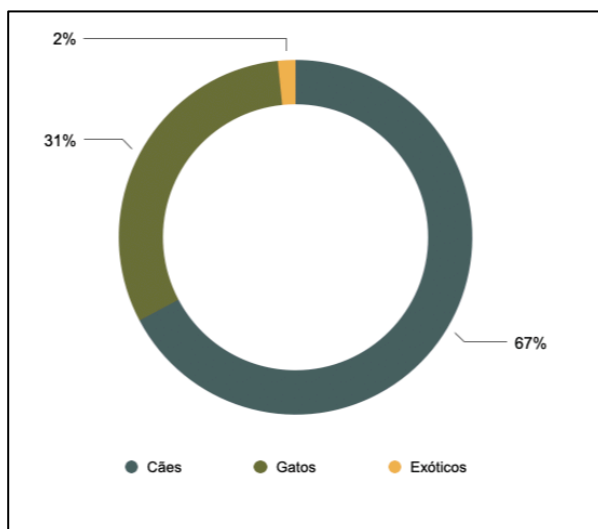


Figura 1- Casuística, por espécie, dos animais presentes nas consultas.

Tabela 1 -Casuística, por especialidade, dos animais presentes nas consultas.Figura 2- Casuística, por espécie, dos animais presentes nas consultas.

A casuística, por área de especialidade pode ser observada na tabela 1, onde é possível verificar as diversas áreas que o autor teve a oportunidade de assistir e acompanhar.

No decorrer das consultas, foi possível realizar exames físicos, contenção dos animais, administração de vacinas, colocação de microchips, preparação de medicações, realização de exames complementares de diagnóstico tais como, hemogramas, bioquímicas, radiografias, medição de pressões arteriais e coloração de citologias. Nalguns casos foi possível auxiliar o médico veterinário responsável na execução de ecografias, ecocardiografias, eletrocardiografias.

Nos procedimentos cirúrgicos, disponíveis na figura 2, o autor teve oportunidade de auxiliar na preparação dos animais para cirurgia (tricotomia, antissepsia, colocação de cateter endovenoso, entubação orotraqueal, administração de medicação), preparação da sala cirúrgica, monitorização anestésica, ajudante de cirurgião e acompanhamento pós-operatório.

Relativamente a internamento, as funções passaram por monitorizar os animais internados, preparação de medicações e respetiva administração, preenchimento de fichas de internamento e auxílio na preparação do paciente para receber alta hospitalar.

Consulta por Área	Frequência relativa
Medicina Preventiva	54%
Gastroenterologia	9%
Oftalmologia	7%
Cardiologia	6%
Dermatologia	5%
Doenças infecto-contagiosas	5%
Oncologia	4%
Imagiologia	4%
Ortopedia	3%
Exóticos	2%
Reprodução e obstetrícia	1%
Urgências	1%

Tabela 2 -Casuística, por especialidade, dos animais presentes nas consultas.

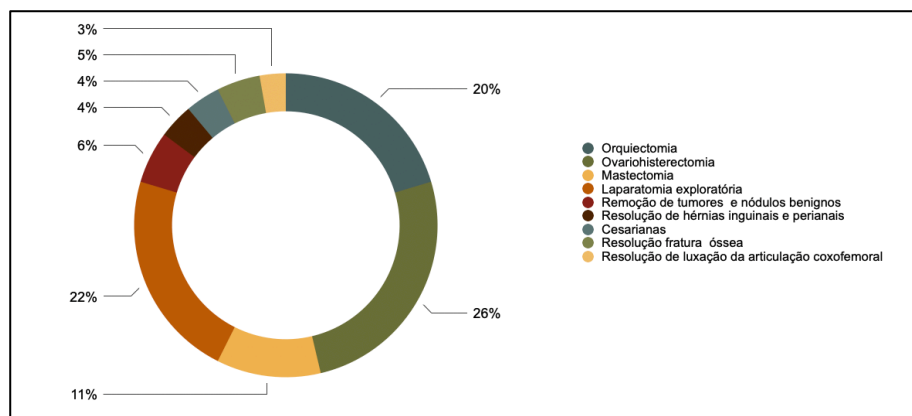


Figura 3 - Casuística das cirurgias

1. Introdução

Quando se investiga o sistema de farmacovigilância veterinária (FV) português, observa-se a existência de processos e métodos que, de certa forma, estão desatualizados, quando comparados com outros sistemas de farmacovigilância (SFV). Denotam, porém, uma problemática comum: a subnotificação de eventos adversos (EA).

A nível europeu, a subnotificação de eventos adversos é um facto identificado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Num estudo realizado pela federação de veterinários da europa (FVE), em vários países europeus, onde Portugal não foi incluído, constatou-se que continuam a existir obstáculos responsáveis pela subnotificação de eventos adversos na medicina veterinária. Nesse sentido, neste trabalho pretende-se analisar quais os principais desafios e obstáculos, que os médicos veterinários portugueses encontram, perante o atual modelo farmacovigilância veterinária português. Entender se existe correlação entre o atual modelo de comunicação de eventos adversos e a sua subnotificação, e, de que forma, a implementação de novos procedimentos e tecnologias podem estimular os médicos veterinários a comunicar com maior frequência.

Para a realização desta dissertação, procedeu-se à análise da regulamentação comunitária da farmacovigilância, implementada pela Agência europeia do medicamento (EMA) e pelas autoridades nacionais competentes (ANC) de Portugal (PT), Reino Unido (RU) e França (FR), bem como os seus processos de comunicação de EA.

Apesar da existência de normativas comunitárias para a farmacovigilância, o planeamento e execução variam entre os países europeus mencionados e o Reino Unido. Desta forma, seleccionou-se o sistema de FV do Reino Unido pela sua importância histórica, mas também, por ser um dos sistemas mais avançados, embora já não faça parte da União Europeia (EU). O sistema francês foi selecionado, pela sua estrutura diferenciada dos restantes países europeus e, igualmente, um dos mais avançados na Europa. Por último, o sistema português é o pilar da investigação para esta dissertação.

De forma a poder realizar uma comparação fidedigna entre os sistemas de FV referidos anteriormente, optou-se pela recolha de dados de FV, presentes nas ANC, relativos a 2019. A situação pandémica em 2020 e a disponibilidade de relatórios de FV de todas as entidades, aquando da realização desta dissertação, foram fatores decisivos na escolha da informação que viria a ser analisada. Com a ausência de informação oficial, relativa à subnotificação de EA em Portugal e avaliação do sistema de FV Português, foi desenvolvido um plano de abordagem aos centros de atendimento médico veterinário (CAMV), através de um questionário. Embora não seja o único capacitado a realizar uma comunicação de um EA, o médico veterinário tem um papel de extrema importância na deteção precoce e

comunicação de EA associados ao medicamento veterinário (MV). O contacto direto com o detentor do animal e a empresa farmacêutica, que detém a AIM do medicamento, torna o médico veterinário um elo fundamental neste processo.

As conclusões retiradas desta dissertação estão diretamente relacionadas com a quantidade e qualidade de informação recolhida pelos intervenientes abordados.

Esta dissertação está dividida em duas partes. A primeira parte aborda a farmacovigilância desde a sua criação, regulamentação, implementação e aplicação. A segunda parte foi dedicada ao trabalho empírico realizado.

2. Farmacovigilância:

2.1. Conceito

A medicina moderna, incluindo a medicina veterinária, mudou a forma como as patologias são geridas e tratadas. Apesar dos benefícios dos medicamentos, estes podem ter efeitos secundários, alguns dos quais podem ser indesejáveis ou inesperados. Desta forma, a farmacovigilância é um sistema que relaciona atividades, com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis dos medicamentos. Tem como principais objetivos, garantir o bem-estar do paciente em relação ao uso de medicamentos, e assegurar a segurança do mesmo na sua administração (OMS, 2005).

2.2. Enquadramento Histórico

Na pré-história, registos indicam que o homem já possuía o conhecimento de que os fármacos podiam originar outras doenças. O aparecimento dos códigos de Hammurabi, Homero, Hipócrates, Galeno e Paracelso referiam o surgimento de doenças devido ao uso de produtos, que na época eram utilizados como medicamentos (Infarmed, 2003).

Mas foi na década de 30 que a ocorrência de um incidente despoletou a necessidade de haver um maior controlo sobre os medicamentos que eram comercializados. O uso de um xarope de Sulfanilamida que continham dietilenoglicol, sem obrigatoriedade legal para ensaios clínicos na época, provocou mais de cem de mortes nos Estados Unidos da América (EUA). Esta causalidade levou à alteração da legislação e, em 1938, a autoridade da Food and Drug Administration (FDA), tornou obrigatória a comunicação de relatórios de segurança antes de introduzir um medicamento no mercado (Ballentine, 2018). Anos mais tarde, a ocorrência de uma outra causalidade viria a ser decisiva para a criação do sistema de farmacovigilância como o conhecemos hoje. Na era pós segunda guerra mundial, a insónia era uma das patologias com maior prevalência. A talidomida era amplamente prescrita como sedativo à população em geral, incluindo crianças e mulheres gestantes. Em 1961, começou-

se a relacionar o efeito da Talidomida com o surgimento de focomelia em fetos, síndrome caracterizado por um atraso do crescimento pré e pós-natal, defeitos de redução graves e simétricos dos membros, anomalias craniofaciais e atraso mental grave. Esta causalidade criou a necessidade de reformular as regulamentações e os processos de licenciamento de medicamentos (Fintel,2009). As crescentes preocupações com reações adversas a medicamentos levaram à criação de um sistema de monitorização mundial, pela OMS em 1963, na XVI Assembleia Mundial de Saúde. Sendo que, em 1968, surge um projeto-piloto com o objetivo de desenvolver um sistema internacional para a deteção de efeitos adversos (Infarmed,2003). A inexistência de um sistema de deteção de efeitos adversos em Portugal, levou a que, na década de 50, surgisse um alerta relativo à iatrogenia associada à utilização de um medicamento. Este desastre, ocorrido no distrito da Covilhã, viria a confirmar que a administração de um xarope contendo estreptomicina, estaria a provocar reações adversas resultando em várias mortes. Como consequência da entrada de Portugal na comunidade económica europeia, em 1992, é criado o Sistema Nacional de farmacovigilância (SNF). Da constatação da necessidade de haver um controlo permanente e rigoroso no medicamento veterinário e monitorizar a ocorrência de eventos adversos, a 4 de Julho de 1994, é aprovado o sistema nacional de farmacovigilância e toxicologia veterinária, pela portaria nº487/94 ao encargo do Ministério da Agricultura (Ministério da agricultura,1994). De forma a harmonizar o trabalho já efetuado pelas autoridades nacionais competentes (ANC), em 1995 é criada, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) (Comissão europeia, 2001).

3. Enquadramento legal e regulamentar no EEE

A Farmacovigilância surge na União Europeia (UE) alguns anos a seguir à sua criação. Fundada em 1958, a UE, era uma associação de países europeus, chamados Estados-membros e composta por seis nações, incluindo Bélgica, França, Alemanha Oriental, Itália, Luxemburgo e Holanda. Inicialmente estabelecida como Espaço Económico Europeu (EEE) (Woodward, 2009). Em termos cronológicos, a regulamentação de medicamentos veterinários na UE passou por várias fases de desenvolvimento com a publicação de sucessivas diretivas, que surgem da necessidade de melhorias no sistema. A diretiva 65/65/EEC de 1965, a primeira no âmbito farmacêutico, estabeleceu diretrizes para a harmonização da legislação para medicamentos de uso humano e medicamentos veterinários no EEE (Woodward, 2009). Esta diretiva introduz a obrigatoriedade de uma autorização para a comercialização de medicamentos, definindo o processo de solicitação, informações necessárias e condições de suspensão ou revogação da autorização (Comissão europeia, 1965). Mais tarde, da diretiva 81/851/EEC e 81/852/EEC, publicadas em 1981, estabeleceram a base regulatória para os medicamentos na UE. A diretiva 81/851/EEC criou a estrutura

regulatória dos medicamentos, enquanto a diretiva 81/852/EEC, definiu requisitos teste para segurança, qualidade e eficácia. Permitindo assim uma harmonização da legislação nos Estados-membros, para os medicamentos de uso humano e medicamentos veterinários, observável na figura 3 (Woodward, 2009).

Qualidade	Métodos de fabrico e forma de dosagem Análise composição controlo dos materiais de base Controlo do produto acabado Estabilidade / prazo de validade Recipientes, caixas de cartão e embalagens Rotulagem e literatura do produto Qualidade relacionada com a segurança (contaminantes tóxicos, produtos de degradação tóxicos, contaminantes microbiológicos) Esterilidade (se aplicável)
Eficácia	Farmacodinâmica Farmacocinética Estudos laboratoriais, por exemplo, efeitos in vitro sobre os agentes patogénicos Ensaio clínicos de campo
Segurança	Segurança do consumidor* Segurança do operador** (para veterinários, agricultores, donos de animais de estimação, outros) Segurança ambiental*** Segurança dos animais-alvo (doentes) Resíduos Farmacocinética Depleção de resíduos (estudos radiomarcados e convencionais) Métodos analíticos para a determinação e vigilância de resíduos

*Dados toxicológicos em grande parte
** Em grande parte, dados toxicológicos e de exposição do operador.
***Dados de toxicologia ambiental, exposição e persistência/degradação.

Figura 5- Requisitos necessários testar para assegurar qualidade, eficácia e segurança de um medicamento veterinário, nos termos da diretiva 81/852/EEC (Adaptado de Woodward,2009)

A diretiva 87/22/CEE surgiu como resposta à necessidade de autorização centralizada para medicamentos de alta tecnologia, resultantes de biotecnologia, para uso humano e veterinário. Esta viria a servir de suporte à redação do regulamento 2309/93, em 1993, que estabeleceu um processo rápido e cooperativo de avaliação entre a comissão e os Estados-membros que permitiu a introdução de inúmeras alterações na área regulamentar das quais, o estabelecimento de procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso veterinário e humano, e a instituição de uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMA) (Comissão europeia e Conselho, 1993).

Desde 1993, o enquadramento legal da UE, foi sofrendo emendas às diretivas e procedimentos, disponível na figura 4. A diretiva 2004/28/CE surge como emenda à diretiva 2001/82/EC, que estabelece as regras para a autorização de introdução no Mercado, para o procedimento nacional, procedimento de reconhecimento mútuo e procedimento descentralizado (Comissão europeia e conselho,2001). A última atualização legislativa acontece a 11 de Dezembro de 2018, onde é elaborado um regulamento, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a diretiva anterior. Nele são estabelecidas novas regras para a introdução no mercado, o fabrico, a importação, a exportação, o fornecimento, a distribuição, a farmacovigilância, o controlo e utilização de medicamentos veterinários

(Comissão europeia, 2019). Este novo regulamento surge da necessidade de aliviar o peso administrativo e burocrático na indústria farmacêutica veterinária e nos reguladores. Reforçando assim, o foco científico das atividades de monitorização da segurança. As principais mudanças ocorrem em três áreas: Gestão de sinais de forma contínua ao longo do ciclo de vida do medicamento, com base em relatórios de reações adversas no “Union Pharmacovigilance database”; Manutenção de um arquivo mestre de farmacovigilância pelo titular AIM, descrevendo o seu sistema de monitorização de segurança e eficácia; Inspeções de farmacovigilância efetuadas pelos reguladores (EMA, 2022).

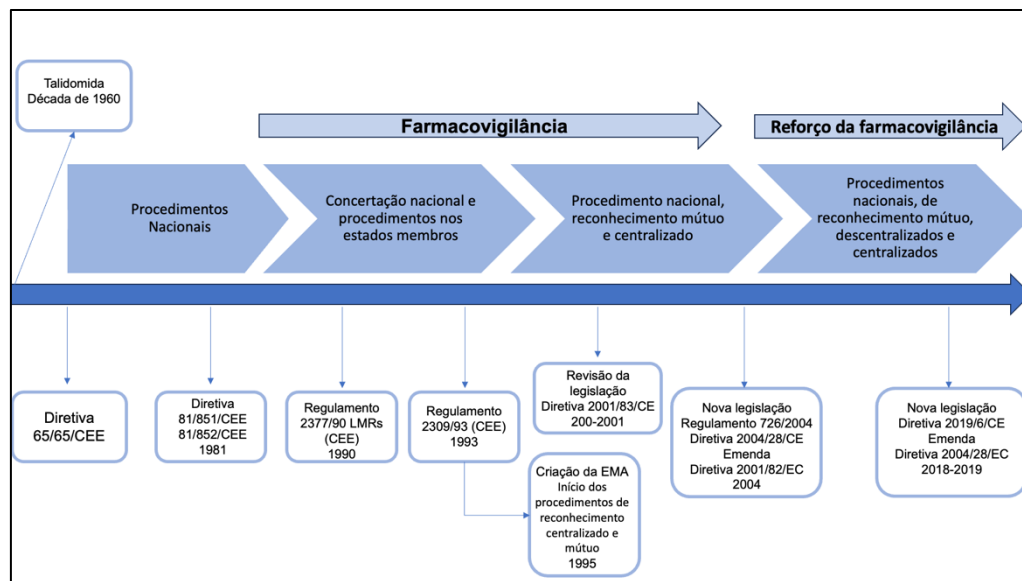


Figura 8 - Cronologia da evolução da farmacovigilância. (Adaptado de Woodward, 2009)

3.1. Base de dados de medicamentos veterinários na UE

Como referido anteriormente, na diretiva 2019/6 é criada uma base de dados pela EMA, em colaboração com os Estados-membros, onde se torna possível o acesso à informação dos medicamentos veterinários às ANC, a titulares da AIM e ao público em geral. Esta base de dados contém informações sobre as autorizações de introdução no mercado conhecidas na União Europeia e no Espaço Económico Europeu (Comissão europeia, 2018).

O acesso à informação na base de dados de medicamentos veterinários varia consoante a entidade e de acordo com a tabela 2.

ANC – Autoridade nacional competente; EMA – Agência europeia do medicamento; CE – Comissão Europeia; AIM – Autorização introdução no mercado

ENTIDADE	TIPO DE ACESSO
AC, EMA, CE	Acesso a todas as informações contidas na base de dados
TITULAR DE AIM	Acesso a informação relativas às suas autorizações
PÚBLICO	Acesso à informação, sem possibilidade de editar informações nela contidas. Relativa à lista de medicamentos veterinários, resumo de características do medicamento veterinário, folhetos informativos e relatórios de avaliação (após eliminação da informação comercial confidencial, por parte da AC

Tabela 5- Tipo que informação que as várias entidades podem aceder na base de dados de medicamentos veterinários na EU.

4. Sistema de farmacovigilância na UE

As aplicações de novas diretivas visam adicionar melhorias não só na forma como os medicamentos são produzidos, mas também como é feito o controlo destes assim que se inicia a sua comercialização. A par destas melhorias, a farmacovigilância na UE tem sofrido constantes melhorias. A FV na UE é um sistema regulamentar, constituído pelas autoridades nacionais reguladoras dos medicamentos e atua como autoridade competente, para os medicamentos autorizados através procedimento centralizado na UE. A EMA tem responsabilidade pelos medicamentos autorizados através do procedimento centralizado e coordenação do sistema (Comissão europeia,2020).

Para além da legislação europeia, existem documentos de referência que servem de guia tanto para a indústria farmacêutica como para as autoridades competentes. O documento de maior importância é o “Volume 9B of the Rules Governing Medicinal Products in the EU - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use”, elaborado pela comissão europeia em concordância com o artigo 77º da diretiva 2001/82/EC e pelo regulamento 726/2004. No “Volume 9B” referido anteriormente, são descritas as diretrizes para boas práticas de farmacovigilância (Comissão europeia, 2011).

Para que um medicamento veterinário possa iniciar a sua comercialização no espaço europeu, são exigidos procedimentos únicos e procedimentos contínuos. O processo inicia-

se com a ideia da criação do medicamento, pesquisa e desenvolvimento do mesmo. Após esta fase é definido o limite máximo de resíduos a aplicar a medicamentos veterinários destinados a animais produtores de alimentos para consumo humano, seguida de um pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) junto da autoridade nacional competente ou da EMA, consoante o procedimento da sua avaliação seja nacional ou europeu. Sendo na fase pós autorização que o processo de farmacovigilância se inicia (Comissão europeia, 2018).

Para novos medicamentos e terapias inovadores, a EMA desenvolveu um conjunto de ações que visam disponibilizar auxílio e consultadoria às empresas que pretendam desenvolver este tipo de medicamentos. O processo desde que o medicamento é planeado até à sua utilização pelo médico veterinário, referido anteriormente, é o mesmo para todos os medicamentos, passando pelas cinco fases, descritas na figura 5 (EMA, 2022).

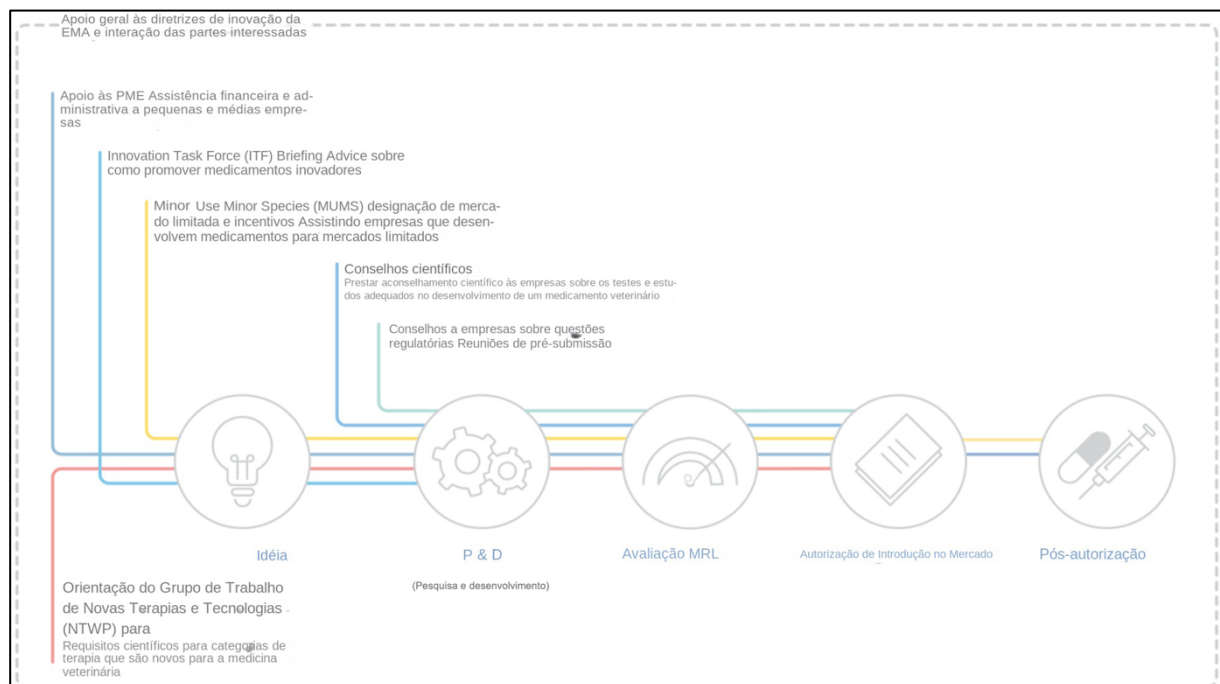


Figura 11 - Processo de criação de um medicamento veterinário. (Adaptado de EMA, 2023a)

4.1. Pedido de autorização de introdução no Mercado na UE

A farmacovigilância desempenha um papel crucial na informação fornecida aos médicos veterinários e tutores de animais. Como assinalado na figura 3, os medicamentos veterinários, passam por quatro etapas, desde a sua criação à monitorização no pós-comercialização. A primeira fase, pesquisa e desenvolvimento, é a fase onde se iniciam a pesquisa e desenvolvimento do medicamento, seguindo-se o estabelecimento do limite máximo de resíduos, emissão da autorização e monitorização pós-autorização. O seu

impacto abrange todo o processo desde o fabrico do MV até à sua distribuição, importação, exportação, elaboração de rótulos e folhetos informativos, publicidade e ensaios clínicos. Na pesquisa e desenvolvimento do medicamento é submetido um pedido de AIM, que envolve uma análise detalhada do novo medicamento, conforme a diretiva 2019/6/CE (Comissão europeia, 2018). A concessão dessa autorização é exclusiva para solicitantes da União Europeia (UE) e é válida por tempo indeterminado, mas sujeita a revisões periódicas do equilíbrio benefício-risco (Comissão europeia, 2018).

A AIM deve ser submetida às ANC ou à EMA, dependendo do procedimento escolhido. Os processos submetidos às ANC incluem, o procedimento nacional, procedimento descentralizado, o procedimento de reconhecimento mútuo e o procedimento de reconhecimento subsequente. Para AIM em dois ou mais países, através destes processos, é necessária uma avaliação por um grupo de coordenação. Os pedidos de AIM, através do procedimento centralizado, devem ser submetidos à EMA, de acordo com a figura 6.

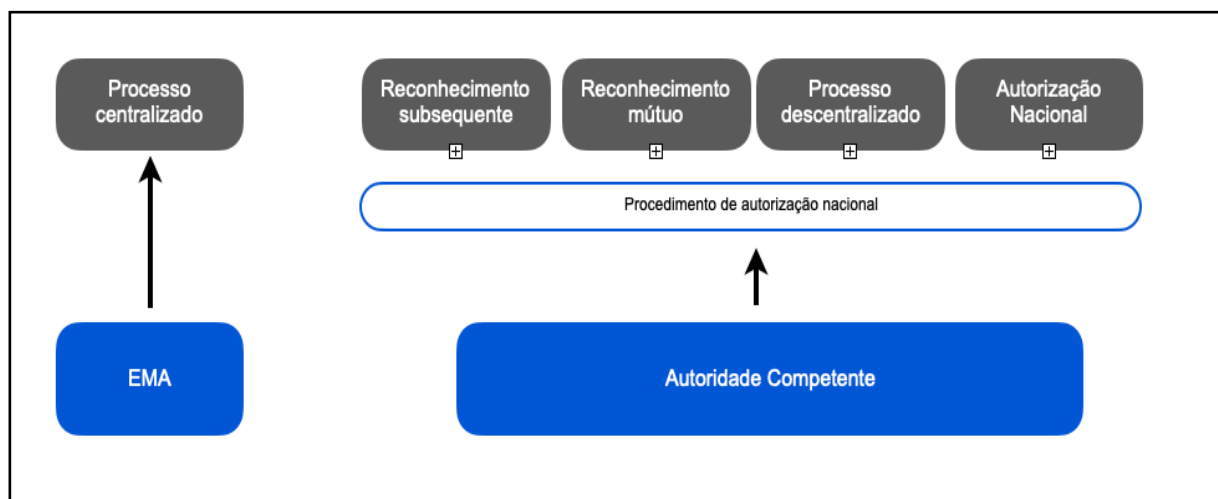


Figura 14 - Tipos de procedimentos para registo de medicamentos veterinários na União Europeia.
(Conselho e Parlamento Europeu, 2018)

Para obtenção de uma AIM, o requerente necessita submeter um dossier contendo informações administrativas e documentação científica que demonstrem a qualidade, eficácia e segurança do medicamento veterinário (Parlamento europeu, 2018). Os detalhes específicos necessários neste dossier, estão presentes no anexo I. Esta informação é, de seguida, avaliada pelas entidades europeias competentes que, no caso dos medicamentos veterinários centralizados, é o comité de medicamentos de uso veterinário que emite um parecer positivo ou negativo decorrente dessa avaliação científica (Parlamento europeu e Conselho, 2018). Após estas fases, o medicamento é submetido a ensaios clínicos para testar ou confirmar o efeito do medicamento veterinário após a sua administração, na dose, via de administração, espécies e indicações e contraindicações, de acordo com a espécie, idade,

raça e sexo. Nestes ensaios são também verificadas reações adversas que possam ocorrer (Comissão europeia, 2018).

Este dossier, possível verificar na figura 7, é posteriormente, analisado por peritos nas áreas de qualidade, segurança, resíduos e eficácia. No caso do processo centralizado, o comité para os medicamentos de uso veterinário possui peritos de todos os Estados-membros da União Europeia. Para cada avaliação do dossier para AIM de um medicamento veterinário, existe um membro designado relator e outro correlator para o processo. Estes elaboram um relatório de avaliação, enviado para o comité de medicamentos veterinários para aprovação, se for caso disso, ou reprovação. Compete à Comissão Europeia a autorização, sempre dependente do parecer da EMA. No caso de o medicamento veterinário ser aprovado, a decisão será publicada na página de internet da Comissão Europeia, enquanto o resumo das características do medicamento, bula e rótulo, nas línguas oficiais, são publicadas na página de internet da EMA.

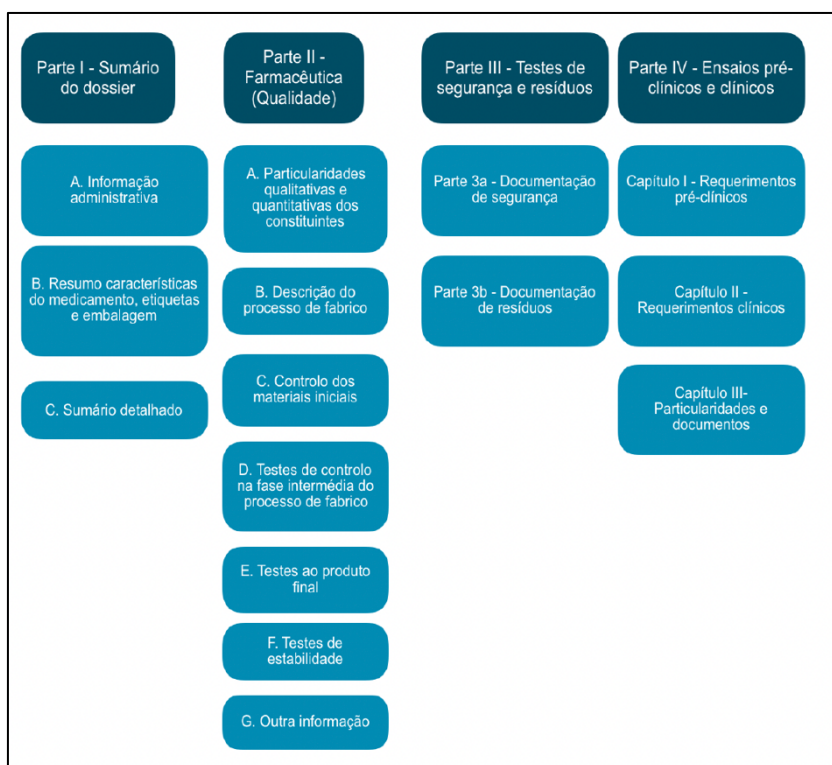


Figura 17 - Dossier para registo de medicamento veterinário.

(Adaptado de comissão europeia, 2018)

Para um pedido de autorização nacional, a autoridade nacional competente é responsável pela avaliação do medicamento veterinário e pela emissão da autorização de introdução no mercado, regendo-se pela diretiva 2001/82/CE. No caso de Portugal, a ANC rege-se pela diretiva europeia, transposta para o direito nacional pelo Decreto-lei nº 314/2009. O titular de AIM poderá, apenas, registar o medicamento veterinário num Estado-membro (DGAV, 2023).

O pedido de AIM através do processo descentralizado/ reconhecimento mútuo é utilizado quando o titular de AIM pretende registar o medicamento veterinário em mais que um estado-membro, regendo-se pelas mesmas diretivas que o processo nacional. No processo centralizado, o titular do AIM poderá registar o medicamento veterinário em todo o EEE, através da submissão do pedido à EMA (Comissão europeia, 2018). Os procedimentos anteriormente descritos, estão disponíveis na tabela 3.

Tipo procedimento	Geografia	Legislação aplicável / Entidade responsável
Procedimento nacional O futuro titular AIM regista o produto em apenas um estado membro.	Registo inicial num estado membro	Diretiva 2004/28/EC revogada pela diretiva 2019/6/EC. / AC
Reconhecimento mútuo / Descentralizado O futuro titular de AIM deverá escolher um estado-membro de responsável (EMR) que fará a avaliação do medicamento veterinário e os outros países aprovarão o produto, com base no relatório do EMR. Este procedimento é mandatório caso o titular AIM pretenda registar o mesmo produto em mais que um estado-membro.	Registo inicial em mais que um estado membro	Diretiva 2004/28/EC revogada pela diretiva 2019/6/EC. / AC
Processo centralizado A EMA recebe o pedido, CVMP dá parecer e a CE emite decisão	Registo possível em toda AEE	Diretiva 2004/28/EC revogada pela diretiva 2019/6/EC. / EMA
Reconhecimento subsequente	Registo adicional em mais estados membros	Diretiva 2004/28/EC revogada pela diretiva 2019/6/EC. / AC

Tabela 8 -Entidades responsáveis pelos registos de medicamentos veterinários na União europeia. (Conselho e Parlamento Europeu, 2018)

4.2. Aplicação de limite máximo de resíduos

Como referido anteriormente, a farmacovigilância dedica-se à deteção, avaliação, compreensão e prevenção de EA relacionados com o uso de medicamentos de uso humano e veterinário nos animais. Existe o estabelecimento de limite máximo de resíduos (LMR) para cada substâncias indicadas para animais produtores de género alimentícios para consumo humano, nos termos do regulamento 2019/6. A FV também abarca esta área dos resíduos, na fase pós autorização (Comissão europeia, 2018).

4.3. Relatórios periódicos de segurança

Após a emissão da AIM, a FV inicia a monitorização do MV através de relatórios periódicos de segurança (RPS). Trata-se de documentos preparados pelos titulares AIM, descrevendo a segurança e eficácia do medicamento a nível mundial, num intervalo temporal determinado após a emissão da sua autorização (EMA, 2021). Porém, ao abrigo do

regulamento 2019/6, a partir do dia 28 de Janeiro de 2022, deixou de ser necessário a submissão de relatórios periódicos de segurança a novos pedidos de AIM, dando prioridade à gestão de sinais, realizada pelo detentor AIM (EMA, 2022). Para os titulares AIM com data anterior a 28 de janeiro de 2022, é necessário a submissão desse relatório através da plataforma “eSubmission”, como demonstrado no anexo 8. Os relatórios deverão conter informações específicas, de forma a permitir às autoridades avaliar se a relação benefício-risco do medicamento permanece inalterada desde o seu registo e se, o resumo de características do medicamento necessita de ações regulamentares que possam levar à alteração do RCM, presente na tabela 4 (Comissão europeia, 2011).

Informação Administrativa	Detalhes de quaisquer reações em humanos
Relatórios individuais	Volume de Vendas
Avaliação geral da segurança do MV	Eventos adversos publicados
Detalhes resultantes de decisões regulatórias efectuadas por motivos de segurança	Revisões de literatura
Eventos adversos suspeitos	Conclusões

Tabela 11 - Dados a conter no RPS. (Adaptado de comissão europeia, 2011)

Em termos temporais, os RPS são obrigados a cumprir com um calendário específico, de acordo com a tabela 5.

Imediatamente após o pedido de autorização
A cada 6 meses, após a emissão da autorização até à colocação do produto no mercado
A cada 6 meses nos primeiros 2 anos
Anualmente, para o terceiro e quarto anos
A partir do quinto ano, a cada 3 anos.

Tabela 14 - Calendário para submissão de RPS. (Adaptado de comissão europeia, 2019)

4.4. Gestão de risco e alteração benefício-risco

A gestão de risco, atualmente é apenas válida para MV com AIM anterior a 28 de Janeiro de 2022. Este processo inicia-se quando o MV inicia a sua comercialização no mercado. Com a presença do MV no mercado, o aumento de animais expostos ao medicamento, através dos tratamentos, é passível de originar novos eventos adversos que

não foram observadas durante o processo de investigação e ensaios clínicos. Os eventos adversos verificados, são agrupados e comunicados às autoridades competentes, de forma espontânea ou incluídos no RPS, dependendo da gravidade. Esta informação é posteriormente analisada pelas ANC ou EMA, resultando em ações regulamentares de forma a manter a relação benefício-risco do medicamento. Com a informação obtida através dos eventos adversos, é possível especificar a utilização do medicamento nas populações (idade, peso, raça) ou a incorporação de novos avisos de segurança no RCMV (EMA, 2005). A alteração do benefício-risco do MV, surge através da análise da informação recolhida pela farmacovigilância e pode levar a ações regulamentares, descritas na tabela 6.

5. Evento adverso devido ao medicamento veterinário

Variação da Autorização	Suspensão da autorização	Revogação da autorização
O titular de AIM terá de submeter uma variação a autorização existente e os seus respetivos detalhes. Pode haver a necessidade de restringir as indicações terapêuticas, aumento dos procedimentos de segurança para os animais alvo ou para a pessoa que vai administrar o produto ou até mesmo uma alteração ao intervalo de segurança, caso o produto seja utilizado para animais de produção.	Nos casos em que é necessária mais pesquisa relativa a segurança do produto ou a necessidade de obter mais informação. O titular de AIM não pode continuar a comercializar o produto a partir desta suspensão.	A avaliação benefício-risco deixa de ser positiva, levando ao cancelamento da autorização do produto.

Tabela 17 - Tipos de ação regulatória na alteração do benefício-risco de um MV. (Adaptado de Comissão Europeia, 2011)

5.1. Conceito

O Regulamento 2019\6 introduz não só uma revisão na legislação, como cria definições. Os EA são as casualidades que alimentam o sistema de farmacovigilância e é por isso necessário compreender a sua definição. Com o novo regulamento, as reações adversas são contempladas num grupo mais vasto, denominado eventos adversos, nos quais se incluem as reações adversas, falhas de eficácia prevista, reações adversas em humanos, incidentes ambientais e falhas de intervalo de segurança. Uma reação adversa é caracterizada por uma reação nociva e não intencional a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no animal de forma profilática, durante diagnóstico ou tratamento de doenças ou na modificação de funções fisiológicas. Uma reação adversa grave é caracterizada por qualquer reação adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, conduza a incapacidade persistente ou significativa, que envolva uma anomalia congénita ou conduza a sinais permanentes e prolongados nos animais tratados. As falhas de eficácia prevista são definidas pela aparente incapacidade de um produto ter eficácia reconhecida

num animal, de acordo com as informações descritas no resumo das características do medicamento (RCM). Nas reações adversas em humanos verifica-se uma reação que é prejudicial e não intencional de um medicamento veterinário nos humanos. Os incidentes ambientais são definidos como qualquer dano no ambiente, verificado após a administração de um medicamento veterinário, a um animal. Por último, a falha de intervalo de segurança ocorre quando o intervalo temporal definido no RCM, entre a última administração de um medicamento veterinário e a produção de géneros alimentícios não se verifica.

Para além das classificações acima descritas, as reações podem ser classificadas como reações esperadas e inesperadas. Uma reação adversa inesperada é considerada como uma reação que não está incluída no RCM (Comissão europeia, 2019). A reação esperada é caracterizada como uma reação que está incluída no RCM. A classificação do tipo de reações adversas está sujeita ao tipo de animal em causa, designadamente aos animais de companhia, cão e gato ou animais de produção intensiva, como bovinos, ovinos, suínos, abelhas, peixes ou aves (Comissão europeia, 2019). Numa primeira abordagem, para os animais de produção intensiva, existe uma referência base de mortalidade considerada normal em que a taxa de mortalidade, combinada com a presença de sinais severos ou alterações na produção animal são considerados graves. Se a taxa de mortalidade onde se verifica a reação adversa é considerada normal, o evento é classificado como ligeiro. No caso dos animais de companhia, cães, gatos e cavalos, uma única morte é considerada como reação adversa grave. (IFHA,2011).

As comunicações de eventos adversos podem ser classificadas em espontâneos ou não espontâneos. Uma comunicação espontânea surge, na maioria das vezes, quando o profissional está a implementar a terapêutica e inclui eventos ocorridos com animais, humanos ou incidentes ambientais. Regra geral estas comunicações surgem do médico veterinário, do tutor do animal, do farmacêutico ou pessoa envolvida na reação (Comissão europeia, 2019). De modo a entender de forma mais clara a organização do tipo de reações adversas, podemos observar a figura 8 (Comissão europeia, 2019).

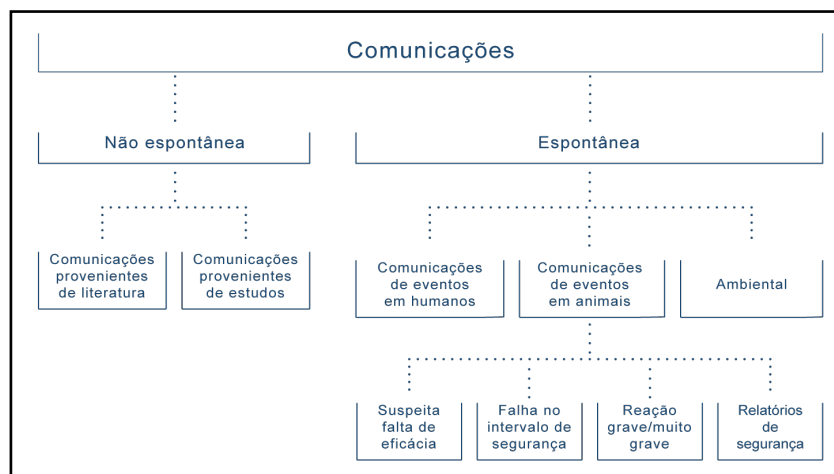


Figura 20 - Organograma do tipo de eventos adversos.
(adaptado de comissão europeia, 2019)

5.2. Notificações espontâneas de RAMV

As notificações espontâneas devem seguir protocolos estabelecidos pela UE e pela EMA, que faz a gestão de uma base de dados e da rede informática, designada por Eudravigilance. Esta base de dados tem como finalidade recolher informações de farmacovigilância sobre os medicamentos autorizados na UE para permitir que as autoridades competentes tenham acesso a essas informações em simultâneo e as partilhem (EMA,2018). Esta base de dados contém informações sobre as suspeitas de reações adversas, decorrentes da utilização do medicamento nos termos da respetiva AIM ou fora dos termos da mesma, e sobre suspeitas verificadas durante a realização de estudos após autorização com o medicamento em questão ou ainda, informações relacionadas com a exposição profissional. Com a informação recebida, a EMA publica periodicamente relatórios anuais de farmacovigilância, tendo o primeiro data de 2 de Janeiro de 2013 (Comissão europeia, 2019).

6. Farmacovigilância no titular AIM

Para um bom funcionamento de um sistema de farmacovigilância, é necessário que todos os intervenientes tenham um papel ativo na comunicação de EA. Os titulares de AIM são obrigados a definir uma pessoa responsável pela farmacovigilância, residente no EEE, de forma permanente e contínua. Esta pessoa será responsável pela implementação e manutenção do sistema de farmacovigilância, no qual se certifica de que todas as informações relativas a um evento adverso (EA) são transmitidas a qualquer funcionário da empresa titular da AIM (Cornez, B. 2009). Outra responsabilidade deste profissional é garantir formação a todos os funcionários da empresa, em particular, nas regras de comunicação de EA. Os funcionários da empresa titular da AIM devem receber formação de como reportar um EA,

que informação devem reunir e de que forma devem submeter corretamente a comunicação, disponível na figura 9 (Comissão europeia, 2011).

A equipa comercial, da empresa titular da AIM, desempenha, adicionalmente, um papel importante na FV dada a proximidade ao médico veterinário. Esta equipa, que é responsável pela apresentação e venda dos MV do titular AIM ao veterinário, possui um maior conhecimento do MV, aliada às relações de proximidade que desenvolvem com os médicos veterinários. Estas condições tornam a equipa comercial um aliado importante na desmistificação da farmacovigilância e podem contribuir para incentivar o médico veterinário a comunicar EA quando os verifica.

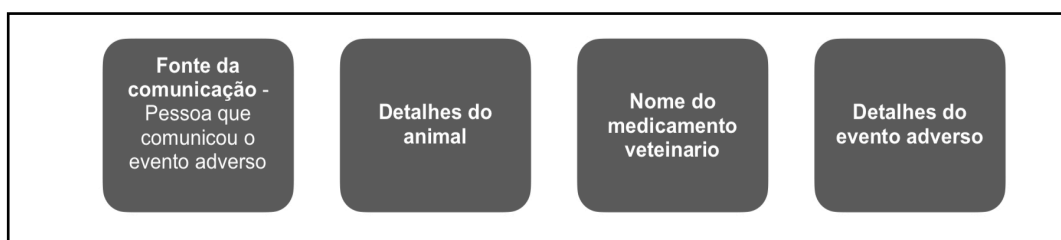


Figura 21 - Dados mínimos necessários para comunicação de evento adverso.

(Adaptado de Comissão europeia,2011)

6.1. Gestão de sinais

A gestão de sinais de segurança é uma ferramenta poderosa na monitorização dos MV e consiste em informação acerca de uma reação nova ou, se já conhecida, acerca de uma nova característica que poderá ter sido causada por um medicamento e que requer investigação. Estes sinais podem surgir no seguimento de notificações espontâneas de reações adversas, estudos clínicos ou informações recolhidas a partir de literatura científica, disponível na figura 10 (EMA,2023b). Os titulares de AIM devem efetuar um processo de gestão de sinais para os seus MV, tendo em conta os dados sobre o volume de vendas e outros dados de farmacovigilância pertinentes que possam ser úteis para o processo. Caso

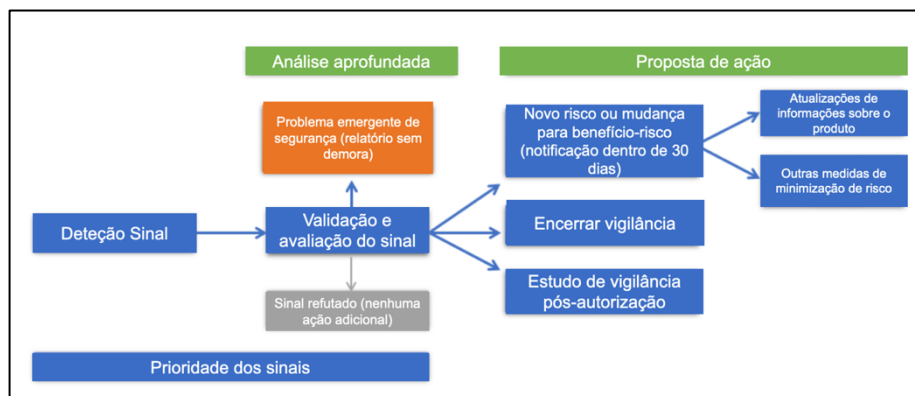


Figura 24 - Processo de gestão de sinais para medicamentos veterinários.

(Adaptado de EMA, 2021b)

os resultados indiquem uma alteração da relação benefício-risco ou um novo risco, os titulares de AIM devem notificar, num prazo máximo de 30 dias, à AC ou à EMA, consoante o caso, e adotar as medidas necessárias (Ema, 2021a). Porém, tanto a EMA como as Autoridades nacionais competentes podem decidir efetuar um processo de gestão de sinais específico, para um medicamento veterinário ou grupo de medicamentos veterinários (Comissão europeia, 2019). Na mesma perspetiva, na gestão de risco, após a avaliação do processo de gestão de sinais, podem ocorrer as mesmas ações regulatórias, referidas anteriormente e descritas na figura 11. De forma semelhante aos RPS, na gestão de sinais existe uma janela temporal para o titular AIM comunicar qualquer alteração verificada na gestão de sinais. Para sinais emergentes (SE), os mesmos devem ser comunicados assim que possível e com uma data não superior a três dias após a identificação do sinal por parte do titular AIM. Os tipos de SE, descritos na tabela 7, surgem quando surge informação que pode levar a uma alteração do benefício-risco do MV (EMA, 2021).

Exemplos de sinais emergentes
- Situações identificadas no contexto de estudos a decorrer ou terminados: P.e - Aumento inesperado da taxa de fatalidade ou EA que causem risco de vida - Situações identificadas através da comunicação de E.A ou publicação de literatura científica que levem a considerar contra-indicação do MV, restrição no seu uso ou retirada do mercado.

Tabela 20 - Situações exemplo para identificação de sinais emergentes.
(adaptado de EMA, 2021b)

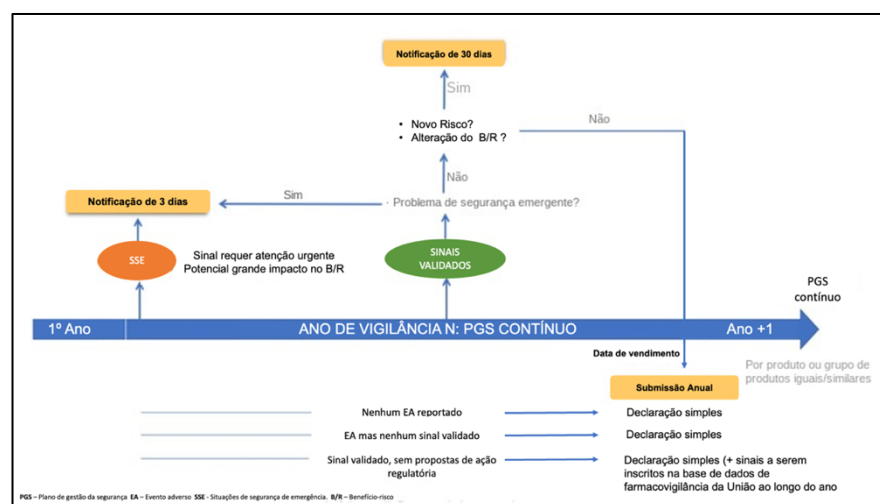


Figura 27 - Sumário do processo contínuo de gestão de sinais realizado pelo titular de AIM durante o primeiro ano de vigilância. (Adaptado de EMA, 2021b)

Os titulares de AIM deverão ainda, submeter na base de dados da plataforma “Union Pharmacovigilance”, a descrição dos sinais registados e a sua conclusão. A gestão de sinais

deve ser submetida anualmente, porém, para sinais emergentes, o titular AIM deve cumprir com o prazo anteriormente referido. Os dados que devem estar incluídos na comunicação estão descritos no apêndice II.

6.2. Causalidade

A causalidade é último processo exigido ao titular de AIM que deve realizar uma avaliação de causalidade, no caso de ocorrer a comunicação de um evento adverso. Esta avaliação de causalidade tem como finalidade entender se houve relação entre o medicamento e o EA comunicado cujo processo tem como base o sistema ABON (EMA,2013). Este sistema é dividido em 5 categorias de causalidade e pode ser observado na tabela 8.

Categoria A	Provável • Associação razoável no espaço de tempo entre a administração do fármaco e a duração do evento • Fenômeno clínico ou patológico consistente na reação adversa, ou pelo menos, plausível. Tendo em conta a farmacologia e a toxicologia. • Ausência de explicação plausível. O uso contínuo de medicamentos ou doença • Quando nenhuma das anteriores é satisfatória, considerar B, N ou O ou O1.
Categoria B	Possível • A causalidade do medicamento é uma de várias causas plausíveis mas a informação reunida não permite incluir critério para categoria A.
Categoria O	Inclassificável • Não existe informação suficiente para obter conclusões em relação ao evento comunicado.
Categoria O1	Inconclusivo • Outros fatores impediram chegar a uma conclusão, mas a associação ao tratamento com o MV não pode ser descartado.
Categoria N	Pouco provável estar relacionado com o produto • Em todos os casos não existe evidência fidedigna ou adequada para concluir um relatório de causalidade.

Tabela 23 - Avaliação de causalidade, sistema ABON (adaptado de comissão europeia 2011)

7. Farmacovigilância na EMA e autoridades nacionais competentes

Como referido anteriormente, parte do processo de farmacovigilância nos medicamentos veterinários passa pela gestão de sinais e avaliação de causalidade. Sendo a EMA e as ANC responsáveis pela análise dos dados recebidos e emissão de ações regulamentares. Estas duas entidades emitem relatórios anuais de farmacovigilância e estão disponíveis nas suas páginas de internet. Apesar de haver uma legislação comum a todos

eles, cada país possui os seus procedimentos e sistema de farmacovigilância. Para esta pesquisa, realiza-se a descrição dos sistemas de farmacovigilância, de Portugal, Reino Unido e França. A escolha dos sistemas de farmacovigilância do Reino Unido e França, relaciona-se com a singularidade de cada um deles. À data da realização desta dissertação, a EMA tinha apenas disponível o relatório de farmacovigilância de 2019. Pelo que todos os sistemas que serão avaliados, terão como base o relatório de 2019.

7.1. Farmacovigilância na EMA

Os titulares de AIM e as autoridades nacionais competentes na União Europeia são obrigados a comunicar eletronicamente, relatórios de eventos adversos de todos os medicamentos. De forma a assegurar esta comunicação, a Comissão Europeia, a EMA e as ANC, estabeleceram a EudraVigilance Veterinary (EVVET) (Comissão europeia, 2011). Esta plataforma entrou em funcionamento pleno na sua versão veterinária a partir de 1 de outubro de 2008, tem verificado todos os anos um número crescente nas comunicações. Desta forma, a EVVET é a base de dados de farmacovigilância europeia comum a todo EEE que permite a gestão de dados e avaliação das comunicações de eventos adversos e o processo de gestão de sinais. É uma plataforma criada de acordo com as normativas da União Europeia e padrões internacionais, tendo como principais objetivos a comunicação rápida e segura de eventos adversos entre todos os intervenientes, a facilitação da comunicação eletrónica através da disponibilização de ferramentas aos parceiros, assistência nos processos administrativos e gestão dos eventos adversos, fornecimento de funções de deteção de sinais de segurança, suporte científico na avaliação das reações adversas e criação de um repositório central de dados da mais alta qualidade sobre eventos adversos, relatados eletronicamente, que ocorrem dentro e fora do EEE (Comissão europeia, 2011). Os aumentos consecutivos nas comunicações na plataforma, devem-se à aplicação de requisitos regulamentares bem como uma maior conscientização para a comunicação de reações adversas, por parte dos médicos veterinários. Os utilizadores podem comunicar à EVVET de duas formas: Através de um Gateway ou através do modelo de comunicação da EudraVigilance veterinária (EudraVigilance Veterinary Web Reporting Module - EVWEB). E de forma direta, caso em que os detentores de AIM já possuem uma base de dados de farmacovigilância, conectada com a EVVET e com autorização de troca de informação automática via Gateway eletrónica estabelecida, possível observar na figura 12 (Comissão europeia, 2011).

Adicionalmente, a EMA fornece às Autoridades nacionais competentes, dos países europeus, diretrizes nos quais se devem reger para a elaboração do plano de farmacovigilância. Nestas diretrizes são incluídos os módulos de boas práticas de farmacovigilância, recolha e registo de eventos adversos para MV, gestão de sinais, gestão dos sistemas de farmacovigilância e ficheiros mestre, controlo e inspeções de farmacovigilância e comunicação (DGAV, 2023).

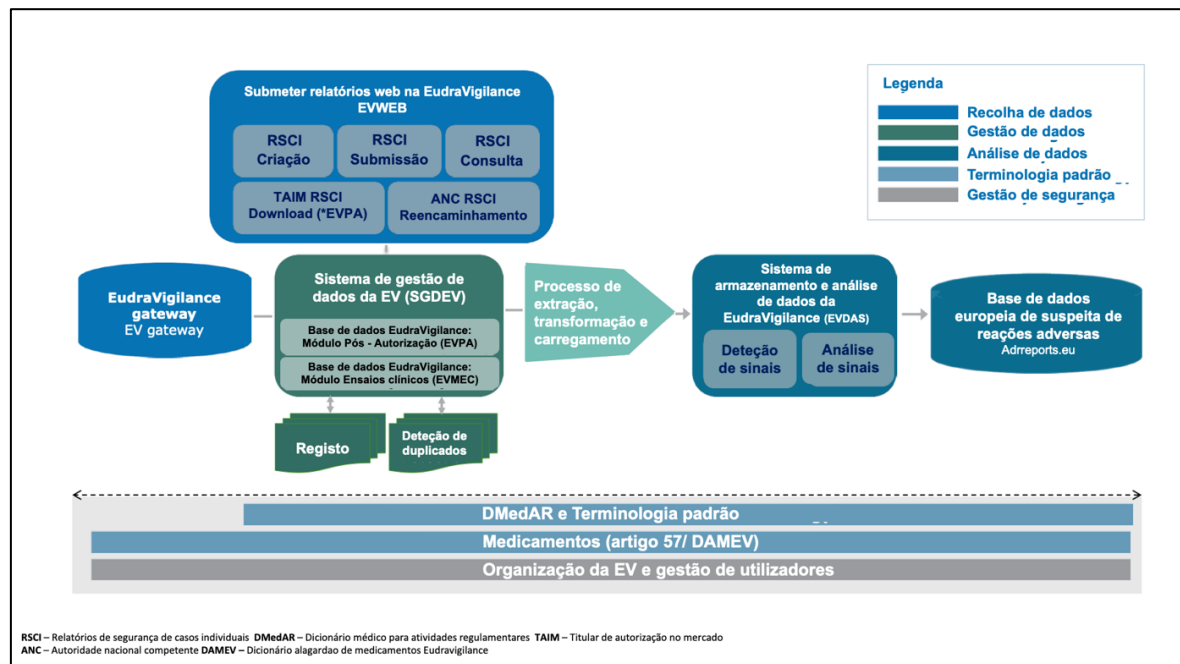


Figura 30 - Visão geral do sistema Eudravigillance (Adaptado de EMA,2023)

7.1.1. Relatório de farmacovigilância EMA

Em 2019, a EMA recebeu um total de 33656 notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados com medicamentos veterinários registados via procedimento central, dos quais 859 foram relacionados com a exposição de um MV a humanos. Das comunicações recebidas, verificou-se que os animais de companhia foram os mais afetados. Cerca de 29474 das comunicações relacionam-se com animais de companhia enquanto 3228 em animais de produção, disponível na figura 13. As notificações envolveram 181 medicamentos, em contraste com os 165 em 2018, equivalendo aproximadamente a 86% do total de medicamentos autorizados pelo processo centralizado, até ao final de 2019 (EMA,2020b). Das 33656 notificações recebidas, 12575 ocorreram na UE/EEE. Das restantes 21081 notificações, 56% foram provenientes dos Estados unidos, 19% do Brasil, 11% do Canadá e as restantes provenientes de 54 países diferentes (EMA,2020b).

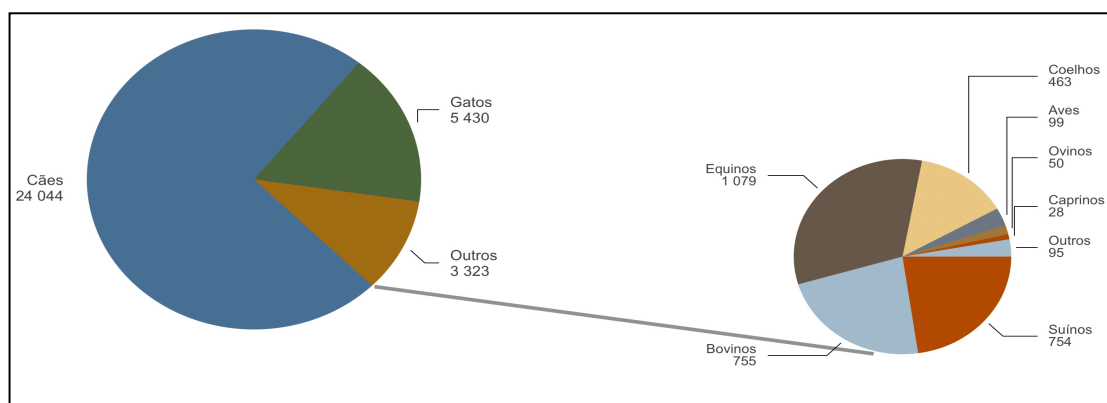


Figura 33 - Eventos adversos comunicados à EMA, divididas por espécie, em 2019.
(Adaptado de EMA 2020b)

7.2. Sistema de farmacovigilância português

Como referido anteriormente, o sistema de farmacovigilância português surge a 4 de Julho de 1994 (Ministério da Agricultura, 1994). Inicialmente designado “Sistema Nacional de Farmacovigilância e Toxicologia Veterinária” (Infarmed, 2003), a sua criação permitiu a notificação direta de reações adversas, sem a necessidade de o médico veterinário comunicar exclusivamente ao titular de AIM. As comunicações submetidas eram processadas e implementadas medidas preventivas, caso fosse necessário. As comunicações de reações adversas eram realizadas através do preenchimento de um formulário em papel e enviado, por correio, utilizando um envelope pré-pago. Atualmente o Sistema Nacional de Farmacovigilância é regulado pelo Decreto-lei 148/2008 de 29 de Julho, alterado pelo Decreto-lei 314/2009, de 28 de Outubro, tendo como base o Regulamento 2019/6, do Parlamento Europeu e do Conselho. Em Portugal, a comunicação de EA tem carácter obrigatório e a DGAV realiza uma estimativa de causalidade quando é realizada uma comunicação de um evento adverso. No caso de ser necessário, podem ser aplicadas ações regulamentares ao medicamento, tais como a adição de contraindicações, alterações nas vias de administração, pedido de recolha do produto, suspensão ou revogação do AIM do medicamento veterinário (Costa, 2018).

Relativamente ao sistema de comunicação de evento adverso, atualmente, este é efetuado através do envio de um formulário preenchido por Médicos veterinários e enviado para a DGAV em formato papel ou através de um documento PDF disponibilizado online e submetido via correio eletrónico, disponível para consulta no anexo IV. Neste devem constar requisitos mínimos de forma que a comunicação seja válida. Noutro campo distinto, deve ser assinalado o tipo de evento adverso que está a ser comunicado, a identificação e morada do notificante. No que diz respeito ao paciente, deve constar toda a informação acerca da espécie, raça, sexo, estado fértil, idade, peso e razões para o tratamento. De forma a obter o

máximo de informação possível, neste formulário deve constar ainda, o nome do medicamento veterinário administrado, forma farmacêutica e dosagem, nome do titular AIM, número do lote e validade, via ou local de administração, dose e frequência, duração do tratamento ou exposição, data de início e data de término do tratamento. O responsável pela administração também deve ser identificado e questionado se pensa que a reação é devida ao medicamento em questão (DGAV, 2018). Não só os Médicos veterinários, mas tutores de animais ou público em geral podem, de igual forma, comunicar um evento adverso, seguindo o procedimento de comunicação, referido anteriormente.

A DGAV tem vindo a promover um esforço adicional, na sensibilização e divulgação do SNFV junto dos estudantes das faculdades de Medicina Veterinária bem como algumas faculdades de Ciências Farmacêuticas (Costa,2020). Atualmente a DGAV dispõe de dois funcionários, um responsável pela receção de eventos adversos e PSUR e outro pelas inspeções.

7.2.1. Relatório português de farmacovigilância veterinária

De acordo com o relatório de farmacovigilância, referente a 2019, foram recebidas 236 notificações de suspeitas de eventos adversos. Destas, 234 ocorreram em animais e 2 em humanos (Costa, 2020). O relatório de farmacovigilância português inicia a sua análise com o total de comunicações de EA, dividindo por tipo de notificações. Desta forma, no relatório de 2019 verifica-se que 94,44% das comunicações correspondem a problemas de segurança em animais, 0,85% problemas de segurança em humanos e 5,51% falha de eficácia prevista. Não se verificaram problemas de intervalo de segurança ou problemas ambientais, para MV imunológicos e não imunológicos (Costa, 2020). Entre 2010 e 2019 verificou-se um aumento nas comunicações de reações adversas, com maior crescimento entre 2018 e 2019, como podemos verificar na figura 14.

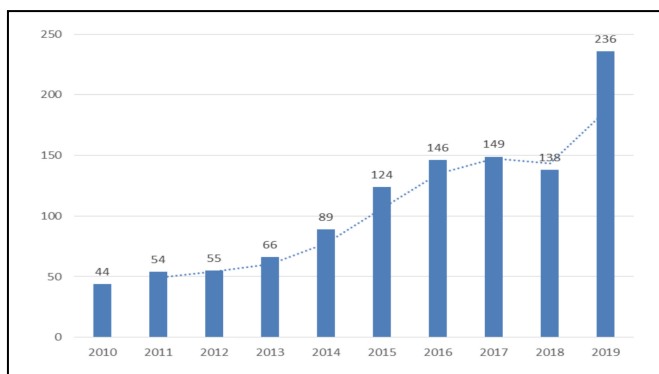


Figura 36 - Número de comunicações de reações adversas entre 2010 e 2019. (Adaptado de Costa,2020)

Na distinção entre medicamentos imunológicos (MVI) e não imunológicos (MVNI), das notificações recebidas, 163 foram relativas a MVI e 73 a MVNI. Nos MVI, 156 notificações foram relativas a segurança em animais, 6 a suspeita de falhas de eficácia e 1 problemas de segurança em humanos. Entre as comunicações de MVI, 161 foram consideradas graves e 2 foram consideradas não graves (DGAV, 2020). Das 73 notificações relativas a MVNI, 72 comunicações foram verificadas em animais e 1 em humanos sendo que, 34 destas foram consideradas graves. Das notificações em animais, 65 foram de segurança e 7 suspeitas de falha de eficácia. No seu conjunto, 63 foram consideradas graves e 2 não graves. Nas 7 suspeitas de falha de eficácia, 5 foram consideradas graves e 2 não graves. Na totalidade das 72 notificações de segurança em animais, 5 ocorreram no âmbito de estudos de segurança.

Na tipologia de medicamento, as vacinas representam a maior ocorrência de reações adversas (69,07%), seguindo-se dos ectoparasiticidas (13,98%) e dos anestésicos ou tranquilizantes (4,66%). A espécie canina é a mais afetada, representando 48,29% das comunicações, seguindo-se a espécie felina com 16,67% e dos suínos com 29,49%. Os equídeos, coelhos, aves de capoeira e ratos não representaram qualquer comunicação de reação adversa, de acordo com a tabela 9.

ESPÉCIES	Imunológicos	Farmacológicos	TOTAIS	Percentagens
Cães	80	33	113	48,29%
Gatos	6	33	39	16,67%
Equínos			0	0,00%
Bovínos	3	2	5	2,14%
Ovínos	2	3	5	2,14%
Caprínos	1		1	0,43%
Suínos	69		69	29,49%
Coelhos			0	0,00%
Aves de capoeira			0	0,00%
Ratos			0	0,00%
Furão	1		1	0,43%
Abelhas		1	1	0,43%
TOTAL	162	72	234	100,00%

Tabela 25 - Distribuição das comunicações de eventos adversos, por espécie alvo. Relatório português de farmacovigilância veterinária português relativo a 2019. (Adaptado de DGAV,2020)

7.3. Sistema de farmacovigilância francês

A base legal do sistema de farmacovigilância francês surgiu em 1999, sendo que sua estrutura ficou finalizada em Janeiro de 2002 (Woodward,2009). A sua estrutura baseia-se na agência de segurança alimentar francesa, a Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). A organização e gestão do sistema de farmacovigilância francês é realizada pela Agência Nacional dos Medicamentos Veterinários (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, ANMV). Este sistema, único na Europa, é composto por dois centros de farmacovigilância localizados em duas faculdades de Medicina Veterinária, em Lyon e Nantes, que podem ser acedidas pelos Veterinários diretamente, aquando da intenção de notificar uma suspeita de reação adversa. Esta comunicação é feita por telefone, permitindo ao profissional descrever de forma detalhada o caso e, desta forma, obter de forma imediata respostas às questões colocadas e que procedimento futuro deve realizar (por exemplo, testes adicionais, tratamentos). Toda a informação da chamada telefónica é transposta para um formulário standard digital. Estes centros realizam também relatórios de causalidade e asseguram a transmissão digital desta informação à autoridade competente (Woodward,2005b).

Atualmente, o Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL) é responsável pela admissão dos relatórios submetidos pelos Médicos Veterinários (ANSES-ANMV,2017). As empresas titulares de AIM ou titulares de distribuição por grosso também devem reportar os seus casos à autoridade competente em intervalos definidos consoante a gravidade das reações adversas, que vão desde semestrais a quinquenais. Este programa é dotado de um algoritmo de causalidade interno, adaptado do sistema de farmacovigilância para medicamentos de uso humano, que combina dados intrínsecos e extrínsecos de causalidade já conhecidos das reações adversas. Os dados intrínsecos são compostos por informação cronológica: hora de início dos sinais, quando o tratamento foi interrompido e se restabeleceu a administração;o e semiológica, questiona se os sinais clínicos são sugestivos do efeito do medicamento, se foram avaliadas outras causas. Os dados extrínsecos estão relacionados com o conhecimento da reação adversa surgida e com o número de animais que demonstraram reação. Cada critério destes dados tem a sua relevância que é automaticamente usada pelo algoritmo numa escala específica, classificada de acordo com a escala “ABON”. Toda a informação digital é analisada pela ANMV e posteriormente é transmitida às autoridades competentes de forma a minimizar o risco de efeitos adversos. (Woodward, 2009).

Para além da forma de comunicação referenciada acima, existem outros sistemas disponíveis, nos quais o Médico Veterinário pode comunicar, como podemos verificar na tabela 10.

Impressão e envio do formulário de comunicação de reacção adversa, disponível no website da ANSES e CPVL.
Chamada telefónica para CPVL, aberto 24h/dia. Após telefonema, o CPVL envia um formulário pré-preenchido que deve ser completado e enviado de volta à CPVL.
Submissão eletrónica através do site da ANSES.
Comunicação ao titular AIM.

Tabela 28 - Meios disponíveis, através dos quais, o Médico Veterinário pode comunicar uma reacção adversa em França. (Adaptado a partir da ANSES-ANMV,2017)

O relatório apresentado, anualmente, pela ANSES, contém toda a informação que vai para além da comunicação de EA, observável na figura 15. De forma a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários, a ANSES realizou 76 inspeções periódicas que, em 2019, envolveram 506 estabelecimentos e 38 organizações (ANSES,2022). De forma a tornar o processo mais eficaz possível, é utilizado um plano baseado no risco, que tem em conta inspeções anteriores. Assim, neste plano é definida uma primeira Lista com estabelecimentos prioritários e uma segunda lista com estabelecimentos de baixa prioridade. De acordo com o relatório, 75% dos locais da primeira lista foram inspecionados. Este plano foi elaborado com o intuito de conter situações inesperadas, tais como inspeções sanitárias urgentes ou investigações (ANSES,2020).

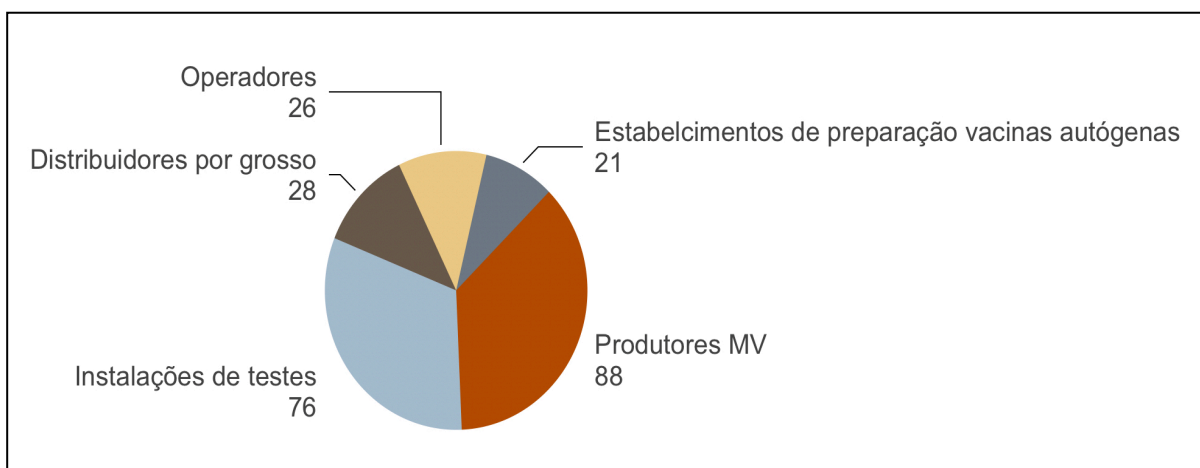


Figura 37 - Estabelecimentos autorizados em França e outras organizações, inspecionadas em 2019 pela ANSES. (Adaptado de ANSES, 2020)

O controlo do mercado é uma área da competência da ANSES, onde são realizadas ações de controlo de qualidade. Qualquer defeito na qualidade de um MV pode ser

comunicado por veterinários ou farmacêuticos, mas, maioritariamente, são os titulares AIM que realizam essa comunicação. Na ANSES, esta ferramenta foi adaptada aos medicamentos veterinários registados em França e, em 2019, 89 medicamentos foram sujeitos a testes onde foram verificadas 12 não conformidades, representado 13,5% dos MV testados (ANSES,2020). Todas áreas de atuação da ANSES estão documentadas na tabela 11.

B. Inspeção	Plano de Inspeção a estabelecimentos autorizados pela ANSES
C. Controlo de mercado	São realizadas ações de controlo de qualidade
C1. Defeitos Qualidade	Situações onde existe um defeito num MV, sendo necessário o recall do lote afetado.
C2. Controlo Qualidade analítica	testes analíticos são realizados a MV selecionados, de acordo com a classificação de risco, inseridos no programa anual.
C3. Verificação de rótulos	Inspeção de rótulos. Permitiu à ANSES concluir que maioria dos laboratórios implementam alterações num espaço de 6 meses após comunicação de alteração.
C4. Controlo de publicidade	Regulado pelo código de saúde pública francês, garantido que apenas os produtos não sujeitos a RMV são publicitados.
C5. Classificação de produtos limítrofes	Análise da submissão do dossier de um produto que pretende determinar se o mesmo enquadra-se na estudo legal de MV. Muitas vezes são produtos associados com biocidas ou aditivos alimentares.
C6. Controlo de falta de estoque	Controlo de estoque de MV, de forma a prevenir o impacto nos veterinários ou tutores. Quando existe falha de estoque, deve ser comunicadas à ANSES.
D. Farmacovigilância	Avaliação da comunicação de EA
D2. Gestão de sinais	Vigilância observacional aplicada a cada análise de um relatório. É realizado uma análise de tendência que compara informação comunicada de diferentes períodos de tempo e onde é realizado um calculo de indicadores estatísticos. Devido á alta sensibilidade do método, pode gerar falsos positivos, estando dependente das comunicações registadas e a qualidade da informação.
D3. Comunicação da farmacovigilância	A ANSES comunica vários temas, de forma a promover a farmacovigilância. A informação é enviada por diversos canais, tais como ANSES website, Newsletters da FVANC, imprensa comercial e congressos. Promove ainda estudos no âmbito da farmacovigilância.
E. Previsões para o ano seguinte	Apresenta ações que a AMNSES está envolvida a nível nacional e europeu.
F. Conclusões	Conclusões do relatório anual e ações de melhoria que pretendem implementar em futuros relatórios.

Tabela 30 - Organização do relatório anual da ANSES. (Adaptado de ANSES, 2020)

7.3.1. Relatório de farmacovigilância francês

Em 2019, a ANSES-ANMV recebeu 4605 comunicações de reações adversas. Estes dados são relativos a comunicações de reações adversas verificadas em animais e humanos, verificando-se uma diminuição de 3% face a 2018. Estes dados são relativos a reações ocorridas no seguimento da administração ou contacto com um medicamento veterinário ou

reações decorrentes da administração de medicamentos de uso humano. Uma vez que o sistema de farmacovigilância francês permite a comunicação de reações adversas através de vários canais, no relatório são apresentadas as vias pelas quais as comunicações são recebidas, sendo o centro de farmacovigilância de Lyon, a instituição que mais recebeu comunicações de 2011 a 2019, presente na figura 16. A partir de 2018, todas as reações adversas em humanos verificadas pelo centro de controlo de veneno, “poison control centre”

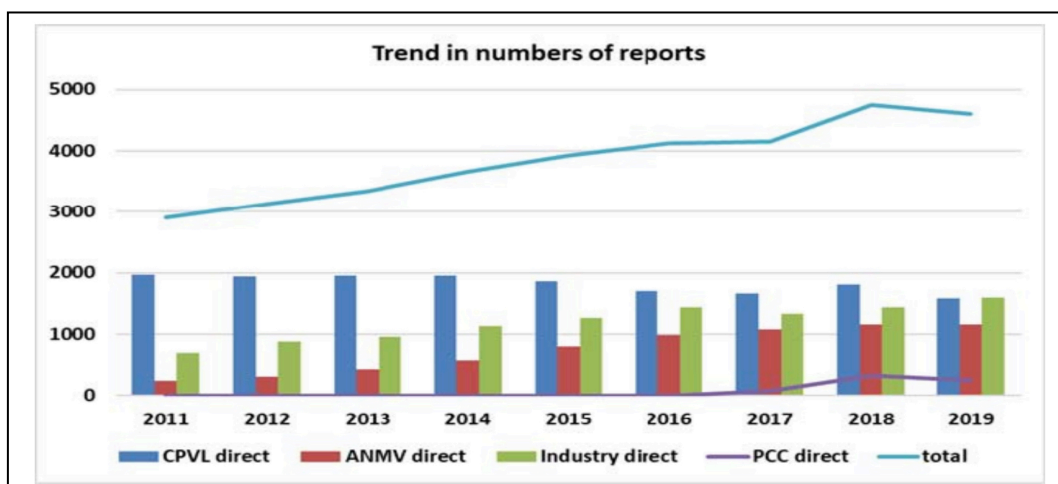


Figura 40 - Evolução da comunicação de reações adversas em França através dos diversos meios disponíveis. (ANSES-ANMV,2019)

(CAP), passaram a ser encaminhadas para a farmacovigilância veterinária via centro de farmacovigilância de Lyon. Em animais, verificou-se uma diminuição de 1,5% nas comunicações de reações adversas, em comparação com 2018 (ANSES-ANMV,2019). No que diz respeito ao tipo de eventos adversos comunicados, disponível na tabela 12, as reações adversas em animais representaram 77,9%, 15,1% em falta de eficácia, 6,8% efeitos adversos em humanos e 0,1% em problemas de resíduos. Em relação às espécies-alvo, os canídeos são a espécie onde se verificou maior registo de reações adversas, num total de 2091 comunicações, seguindo-se os felídeos com 1288 comunicações e bovinos com 337. Eventos adversos também foram verificadas em suínos, leporídeos, Aves, abelhas, animais exóticos de estimação e caprinos.

Analisando os dados relativos à tipologia de medicamento, verifica-se que as vacinas foram as que mais provocaram reações adversas, representando 37% das comunicações recebidas, seguindo-se os ectoparasiticidas com 18%. De entre as várias classes de medicamentos, neste relatório foram incluídos produtos destinado a alergias, produtos homeopáticos e de uso humano, representando menos de 2% dos eventos adversos comunicados.

As comunicações de eventos adversos em 2019 permitiram obter dados suficientes para submeter alterações a 77 fármacos veterinários, ao nível do resumo de características do medicamento. Estas alterações permitiram a adição de novas reações adversas, bem como a atualização da informação das contraindicações e precauções de uso (ANSES-ANMV,2020).

Typology of reports	
Adverse effects in animals	3,589 (77.9 %)
Lack of efficacy	697 (15.1 %)
Residue issues	5 (0.1 %)
Environmental issues	0 (0.0 %)
Adverse effects in humans	314 (6.8 %)
Total	4,605 (100%)

Tabela 33 -Tipologia das comunicações recebidas em 2019. (ANSES-ANMV,2020)

7.4. Sistema de farmacovigilância inglês

No Reino Unido, o sistema de farmacovigilância, implementado desde 1987, é considerado um exemplo dado o seu particular sucesso (Woodward,2009). A sua origem surge com o aparecimento do comité Dunlop, nomeado depois do seu chairman Sir Derel Dunlop que iniciou um trabalho voluntário no controlo de medicamentos, incluindo os medicamentos veterinários, no Reino Unido. Mais tarde, normas legislativas implementadas resultaram na criação do “Medicine Act 1968”.

O sistema de farmacovigilância inglês é regulado pela Veterinary Medicines Directorate (VMD), denominado Suspected Adverse Reaction Surveillance Scheme (SARSS). O SARSS é operado através de um modelo digital desde 1986 (Woodward, 2009).

Reações adversas não verificadas nos ensaios clínicos, verificam-se quando o medicamento veterinário é exposto a um largo grupo de animais. Estas reações adversas podem derivar de toxicidade direta, reações já registadas nos ensaios clínicos ou podem ocorrer reações idiossincráticas ao medicamento. Desta forma, o Reino Unido implementou um sistema de comunicação espontâneo de reações adversas, para recolha e análise de informação de reações adversas em medicamentos veterinários, denominado “Yellow card” (Woodward,2009). O sistema “Yellow card” pode ser acedido no site da VMD, disponível no anexo VI. (VMD,2020) Atualmente o registo pode ser feito online e o evento adverso é reportado diretamente à VMD.

Atualmente a VMD é composta por uma equipa de onze pessoas. O diretor de equipa, seis inspetores/ assessores e quatro administrativos. Destes, 3 assessores e 3 administrativo,

estão encarregues de receber e processar as comunicações de eventos adversos (VMD, 2022).

No caso de não haver acesso à plataforma online, o evento pode ser reportado através de um formulário em papel, disponível no anexo V. Este formulário deve ser preenchido com a informação do “VMP”, nome comercial, número do lote, data de administração, quantidade administrada, local de administração e qual a via de administração. Para além da identificação do veterinário, a pessoa que realiza o relatório deverá incluir alguns dados tais como nome, morada, correio eletrónico e contacto telefónico, de forma que possa ser contactada posteriormente para obter mais informações ou esclarecer algumas questões que possam surgir durante o processo de avaliação do evento reportado (VMD,2020).

Em relação à comunicação do evento de reação adversa, deverá ser referenciado o número de animais aos quais foi administrado o fármaco, quantidade de animais afetados, número de mortes, caso se aplique, número de animais recuperados e informação de quem administrou o medicamento (Tutor do animal, veterinário ou outro). Detalhes sobre a espécie animal também devem ser fornecidos. Data da reação, espécie e/ou raça, idade, peso, natureza da reação ou falta de eficácia. Informação da linha de tempo relativamente ao aparecimento dos sinais e duração da reação adversa são igualmente importantes. A administração recorrente de outros produtos, tratamento dos sintomas, razão pela qual foi administrado o produto que desencadeou a comunicação da reação adversa e historial de vacinação (VMD, 2020). Por fim, informações adicionais devem ser acrescentadas tais como exames laboratoriais ou testes *post mortem* (VMD,2020).

7.4.1. Relatório de farmacovigilância inglês

A VMD publica anualmente um relatório de farmacovigilância onde é feita uma análise de todas as comunicações de reações adversas ocorridas no Reino Unido. Em 2020 foi publicado o relatório referente ao ano de 2019. Em contraste com o relatório português, a VMD não incluiu eventos adversos resultantes de estudos científicos. Deste relatório, e de acordo com a figura 17, é possível concluir que a VMD recebeu 7118 comunicações eventos

adversos, correspondendo a uma ligeira diminuição, quando comparado com 2018 (VMD,2022).

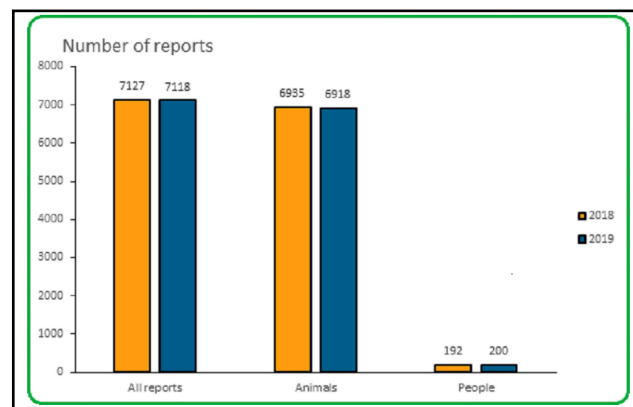


Figura 43 - Número de eventos reportados em 2019 comparados com 2018. (VMD,2022)

Na suspeita de falta de eficácia, em 2019, verificou-se um aumento, na maioria das espécies, exceto nos ovinos que apresentaram uma diminuição de 27,9%, face a 2018, observável na figura 18. A maioria dos eventos reportados em coelhos foram associados à vacina contra a mixomatose e doença hemorrágica em coelhos. Nos equinos, o motivo de comunicação espontânea foi semelhante a 2018, relacionado com a administração de medicamentos usados para eutanásia. No entanto algumas comunicações estão relacionadas com um surto de gripe equina, no primeiro trimestre de 2019 (VMD, 2022).

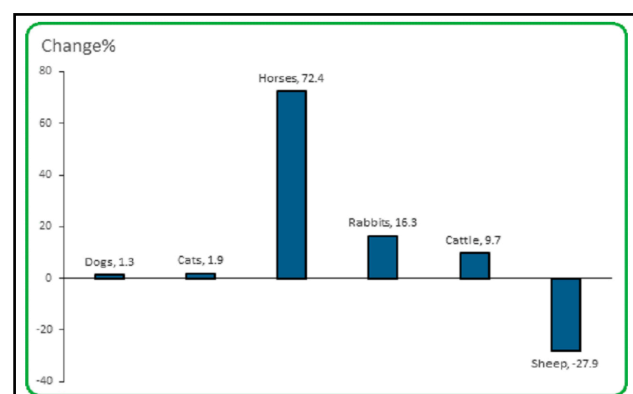


Figura 46 - Percentagem de suspeita de falta de eficácia, dividido por espécie, em 2019. (VMD, 2022)

O número de notificações espontâneas de reações adversas comunicadas foi semelhante a 2018 em cães e gatos, verificando-se um aumento significativo em cavalos e coelhos, 21,4% e 17,5% respetivamente, representados na figura 19.

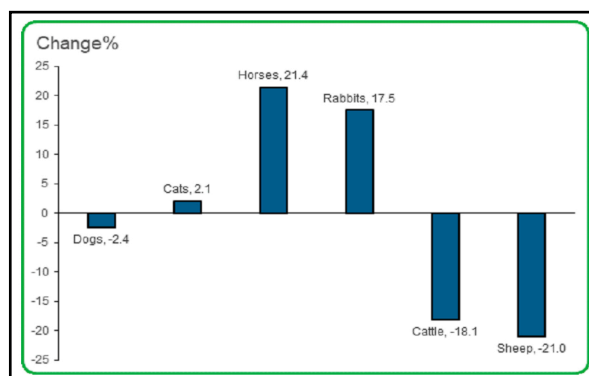


Figura 47 - Percentagem de comunicações espontâneas de reações adversas distribuídas por espécies-alvo, comparativo a 2018. (VMD, 2022)

Quando analisados os medicamentos, a VMD concluiu que 96,2% dos eventos reportados estavam ligados a medicamentos veterinários com autorização de comercialização no RU e 3,8% representavam medicamentos autorizados para uso humano, medicamentos extemporâneos, medicamentos importados ou MV isentos de autorização de comercialização.

Dentro da categoria de medicamentos sujeitos a receita médica veterinária, disponível na figura 20, os produtos imunológicos foram aqueles onde ocorreram maiores eventos adversos, seguindo-se dos antiparasitários. Os medicamentos neurológicos representaram 9,1%, hormonais 8,1%, músculo-esqueléticos 6,2%, gastrointestinais 4,5% e outros 8,2%. Nesta última categoria, incluem-se medicamentos para tratamento de patologias dérmicas, cardíacas ou venosas, neoplásicas, urogenitais, oculares, auriculares, respiratórios e fluidos ou vitaminas (VMD, 2022).

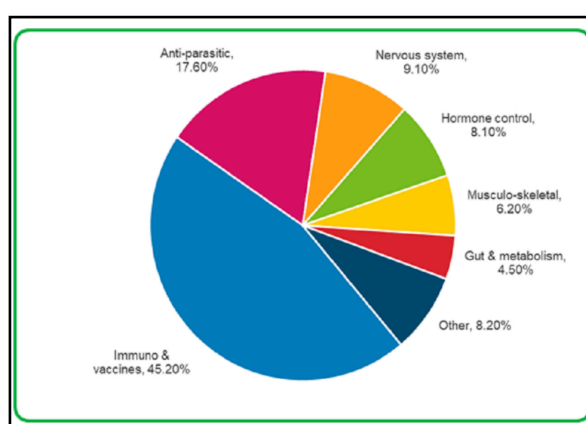
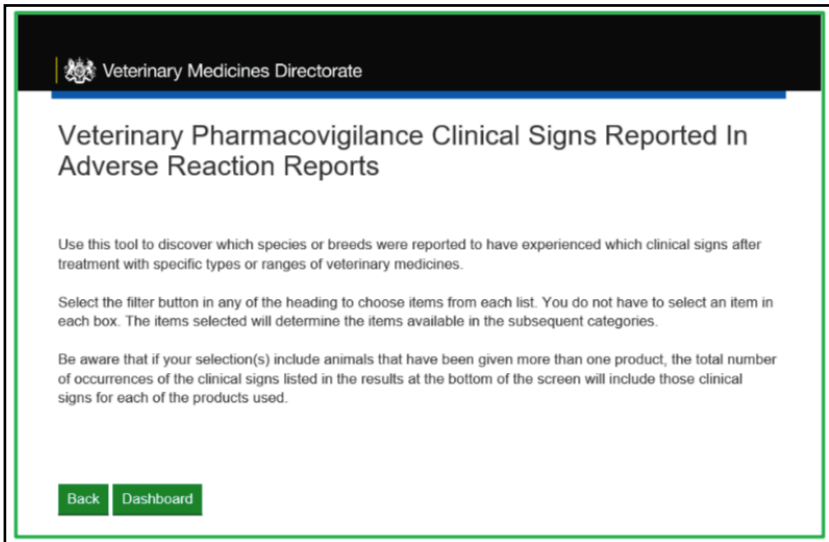


Figura 50 - Percentagem da tipologia de medicamentos nas comunicações recebidas em 2019. (VMD, 2022)

O número de comunicações relacionados com a suspeita de falta de eficácia foi bastante reduzido quando comparado com as comunicações de reações adversas na maioria das espécies, exceto nos bovinos e ovinos, observável na tabela 13 (VMD, 2022). A VMD disponibiliza uma plataforma online onde se pode aceder a uma informação mais detalhada acerca das espécies e medicamentos envolvidos na comunicação. Adicionalmente a VMD disponibiliza também, informação no seu website, de forma a sensibilizar todas as pessoas para boas práticas de administração de medicamentos veterinários, bem como a lista de alterações efetuadas a MV, disponível na figura 21 (VMD, 2020).

Animal	Number of Adverse Reaction reports (species %)	Number of LEE reports (species %)
Dogs	3,578 (92.0%)	312 (8.0%)
Cats	1,572 (96.7%)	53 (3.3%)
Horses	272 (84.5%)	50 (15.5%)
Rabbits	275 (82.8%)	57 (17.2%)
Cattle	127 (36.0%)	226 (64.0%)
Sheep	83 (33.5%)	165 (66.5%)

Tabela 35 - Comparação entre a quantidade de reações adversas Vs Suspeita de falta de eficácia em 6 espécies animais. (VMD, 2022)



Veterinary Medicines Directorate

Veterinary Pharmacovigilance Clinical Signs Reported In Adverse Reaction Reports

Use this tool to discover which species or breeds were reported to have experienced which clinical signs after treatment with specific types or ranges of veterinary medicines.

Select the filter button in any of the heading to choose items from each list. You do not have to select an item in each box. The items selected will determine the items available in the subsequent categories.

Be aware that if your selection(s) include animals that have been given more than one product, the total number of occurrences of the clinical signs listed in the results at the bottom of the screen will include those clinical signs for each of the products used.

[Back](#) [Dashboard](#)

Figura 52 - Plataforma de acesso a informação completa acerca de comunicação de reações adversas. (VMD, 2020)

7.5. Comparação dos sistemas de farmacovigilância

Após a análise dos sistemas de FV entende-se que cada país tem a suas próprias abordagens e desafios. A eficácia de cada sistema pode depender de diversos fatores, incluindo cultura, recursos, conscientização e regulamentações específicas.

De forma a comparar a maturidade e eficácia dos sistemas abordados, foram analisados dados, presentes na tabela 14. Como referido anteriormente, os dados apresentados referem-se a 2019.

	EMA /UE	Portugal	França	Reino Unido
População	446.883.180	10.286.263	67.248.926	66.796.897
Número de comunicações de EA	12575	236	4600	6918
Número de comunicações / População (Por 1 milhão de habitantes)	28,14	22,94	68,40	103,57

Tabela 37 - Comparação do número de comunicações de EA na EMA, Portugal, França e Reino Unido em 2019. (Pordata,2022)

O número de comunicações de EA enviados à EMA, que ocorreram na EU/AEE, foram 12.575, em Portugal foram 236, em França 4600 e no RU foram 6918. O número de comunicações enviadas à EMA não inclui comunicações recebidas por outros países, permitindo utilizar esta entidade como média europeia para a análise dos dados. No entanto as comunicações recebidas correspondem aos MV registados pelo processo centralizado.

Na farmacovigilância humana, avalia-se a frequência dos casos em relação à população do país. Esta população representa o grupo específico de indivíduos a quem os medicamentos se destinam. No entanto, no que diz respeito à farmacovigilância veterinária, foi contemplada uma abordagem semelhante, mas acabou por ser abandonada devido a dois fatores fundamentais. O primeiro relaciona-se com a ausência de dados oficiais sobre as populações animais nos diferentes países. O segundo fator com a dificuldade na implementação de uma comparação deste tipo, que exigiria a avaliação de cada espécie animal alvo que sofre um EA em contraste com a sua população respetiva.

Assim, comparou-se o número de EA comunicados por 1 milhão de habitantes, de forma a poder apresentar uma correlação com significado entre os países com populações diferentes. Em termos populacionais, o RU, em 2019, tinha uma população de 66.796.897 habitantes (ONS,2022). No mesmo período França apresentava uma população de

67.248.926 habitantes e Portugal 10.286.263 habitantes (PORDATA,2022). No caso da EMA, houve 28,14 comunicações por 1 milhão de habitantes, em Portugal houve 22,94 comunicações por 1 milhão de habitantes, França houve 68,40 comunicações por 1 milhão de habitantes e no RU 103,57 comunicações por 1 milhão de habitantes. De acordo com estes dados, pode-se verificar que França e RU apresentam maior número de comunicações por 1 milhão de habitantes, levando a querer que estes países apresentem um sistema de FV mais maduro e eficaz. No entanto, o baixo valor obtido em Portugal, poderá ser justificado por diversos fatores. Escassez de medicamentos, diminuição de ensaios clínicos ou necessidade de maior investimento para estimular a comunicação. Contudo, uma revisão no atual sistema de FV, poderá ser um ponto de partida para entender o grau de subnotificação de EA. Apesar de a comunicação de EA ser obrigatória por lei, perante os resultados da tabela 13 é possível verificar que as comunicações por 1 milhão de habitantes estão abaixo dos apresentados em França e RU. Nestes dois países, a comunicação tem carácter voluntário. No entanto, o sistema português continua a depender da comunicação em papel ou email, tornando-o complexo e moroso. O sistema de FV francês e o inglês demonstram ser os sistemas mais maduros onde incluem a comunicação de AE de forma digital, tanto a médicos veterinários como ao público em geral. No sistema francês, o envolvimento dos centros antiveneno, estudantes e universidades permitem oferecer apoio ao médico veterinário 24 horas. Este sistema permite que o médico veterinário não só comunique EA como receba aconselhamento no caso clínico.

7.6. Prazo de comunicação

As autoridades nacionais competentes devem registar na base de dados de farmacovigilância, todas as suspeitas de eventos adversos que lhes foram comunicadas e que tenham ocorrido no território do seu estado-membro, no prazo de 30 dias a contar da receção da comunicação das suspeitas de eventos adversos. Por sua vez, os titulares AIM devem registar na base de dados de farmacovigilância todas as suspeitas de eventos adversos relacionados com os seus medicamentos veterinários, que lhes tenham sido comunicadas e que tenham ocorrido na União Europeia ou num país terceiro ou que tenham sido publicadas em literatura científica, no prazo máximo de 30 dias após a receção da comunicação das suspeitas de eventos adversos (Comissão europeia, 2019).

A EMA pode a qualquer momento requer aos titulares de AIM de medicamentos veterinários, autorizados pelo processo centralizado ou medicamentos autorizados a nível nacional (caso se insiram no âmbito de um procedimento de consulta no interesse da união, artigo 82º), a recolha de dados específicos de farmacovigilância, suplementares e a realização

de estudos de vigilância pós - comercialização. Para este efeito a EMA deve fundamentar as razões para o requerimento, fixar um prazo adequado e informar desse facto as Autoridades nacionais competentes. De igual forma, as ANC podem requerer ao titular AIM, para medicamentos autorizados a nível nacional, a recolha de dados específicos de farmacovigilância. Sendo necessário, também, a justificação desse requerimento, a fixação de um prazo adequado e informar as outras ANC e a EMA (Comissão europeia, 2019).

7.7. Base de dados europeia de notificações de eventos adversos medicamentosos suspeitos

Esta base de dados, criada em 2012 pela EMA, teve como principal objetivo criar um acesso público às notificações de suspeitas de acontecimentos adversos observados após administração de medicamentos de uso humano. Em 2019, esta plataforma foi atualizada, incluindo informações acerca de suspeitas de acontecimentos adversos após administração de medicamentos veterinários, disponível na figura 22. Em complemento à base de dados Eudravigilance já existente, a informação disponibilizada varia consoante a entidade que consulta o website e de acordo com a tabela 15 (EMA 2022a).

ENTIDADE	TIPO DE ACESSO
AC, EMA, CE	Acesso a todas as informações contidas na base de dados
TITULAR DE AIM	Acesso a informação relativas às suas autorizações e outros dados não confidenciais relacionados com medicamentos veterinários dos quais não são titulares, na medida do necessário para cumprirem as suas responsabilidades em matéria de farmacovigilância.
PÚBLICO	1. Acesso à informação, sem possibilidade de editar informações nela contidas. Acesso ao número de incidências de suspeitas de eventos adversos comunicados a cada ano, discriminadas por medicamento veterinário, espécie animal e tipo de suspeita de evento adverso. 2. Resultados e conclusões do processo de gestão de sinais realizado pelo titular da autorização no mercado para os medicamentos veterinários ou grupos de medicamentos veterinários.

Tabela 40 - Informação fornecida às diferentes entidades que podem consultar a base de dados. (Adaptado de Comissão europeia, 2019)



Figura 53 - Website da Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas. (EMA, 2022b)

8. Melhorias no sistema de FV

A experiência adquirida ao longo de várias décadas, demonstrada através de novas emendas a regulamentos e diretivas ou criação de novas, tem comprovado a necessidade de adotar medidas para melhorar o funcionamento da farmacovigilância (Comissão Europeia, 2018).

8.1. O papel do médico veterinário

O médico veterinário tem um papel de extrema importância na deteção precoce e comunicação de EA associados a MV. O contacto direto com o detentor do animal e o laboratório farmacêutico, que detém a AIM do medicamento, torna o médico veterinário um elo fundamental neste processo. Em grande parte das situações, a administração de medicamentos ocorre sob a supervisão do médico veterinário, tornando-o o observador privilegiado dos efeitos dessas substâncias nos animais. De forma a assegurar que a comunicação de EA é realizada corretamente, é essencial que sejam recolhidas informações completas e detalhadas dos animais afetados. Como referido anteriormente, o médico

veterinário é o profissional mais indicado na recolha precisa destes dados. Desta forma, é imperativo que a farmacovigilância seja vista como um procedimento vital na procura de medicamentos veterinários cada vez mais seguros e eficazes. A comunicação de EA contribui para a acumulação de um conhecimento mais profundo sobre o desempenho do medicamento, resultando em tratamentos mais eficazes e seguros.

É importante salientar que a responsabilidade pela comunicação de EA não recai unicamente sobre os médicos veterinários. Tutores, farmacêuticos e agricultores que tenham contato com animais também têm um papel crucial nesse processo. A disseminação da conscientização sobre a importância na comunicação de EA para todos os envolvidos no cuidado de animais é fundamental para a segurança e saúde animal. Em linha com as recomendações da União Europeia, vários países têm adotado medidas para tornar a comunicação de EA obrigatória (Comissão europeia e do conselho, 2018 b). Em França, a legislação estipula que apenas a comunicação de eventos adversos graves ou reações inesperadas, seja em animais ou humanos, é compulsória por lei (ANSES,2020). No Reino Unido, o código profissional de conduta do “Royal College of Veterinary Surgeons” aconselha a comunicação de todos os EA (VMD,2020).

8.2. Falha na comunicação de eventos adversos

Como mencionado anteriormente, o papel do médico veterinário na comunicação de EA é crucial no processo de farmacovigilância. A não comunicação de EA pode ser multifatorial, com inúmeras circunstâncias contribuindo para esta situação, prejudicando a transparência da comunicação. A federação de veterinários da europa (FVE) e a EMA conduziram um estudo para obter informações detalhadas acerca dos padrões de comunicação de EA por parte dos médicos veterinários e entender o nível de retorno de informação que recebem em relação às suas notificações. O estudo envolveu participantes de 57 países, UE e da EFTA. Apesar de ter havido uma população-alvo de cerca de 108.000.00 profissionais, o estudo recebeu aproximadamente 3,1% de respostas, totalizando cerca de 3.545 respostas (Briyne, et al, 2017).

Os resultados deste estudo revelaram que vários fatores podem influenciar a falta de comunicação de EA, conforme demonstrado na figura 23.

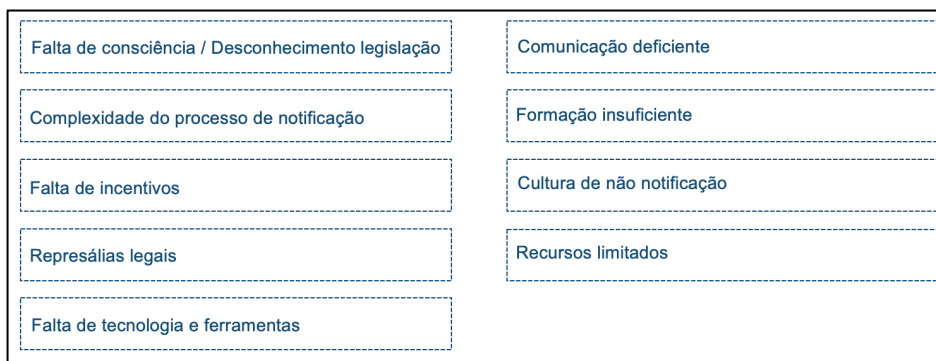


Figura 56 – Possíveis desafios e obstáculos que os médicos veterinários em Portugal encontram, na comunicação de eventos adversos. (Original do autor)

O problema de subnotificação de EA na medicina veterinária é uma preocupação não apenas a nível europeu, mas também em contextos nacionais. Embora Portugal não tenha sido incluído no estudo realizado pela FVE, os médicos veterinários portugueses poderão enfrentar desafios e obstáculos semelhantes. Adicionalmente aos identificados pela FVE, na figura 24, poderão ocorrer outras situações associadas à subnotificação.

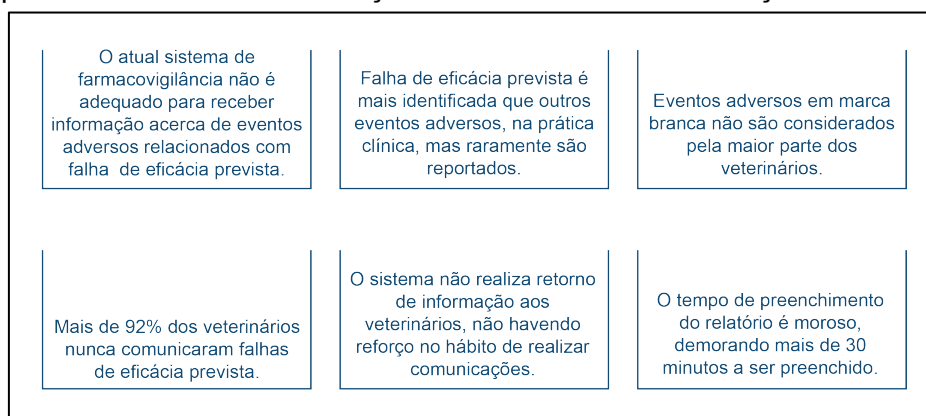


Figura 59 - Principais fatores que influenciam a não comunicação de eventos adversos. (adaptado de Briyne,et al, 2017)

9. Futuros desenvolvimentos na legislação da farmacovigilância

Como referido anteriormente, o regulamento 2019/6/EU surge de forma a reduzir os encargos administrativos, reforçar o mercado interno e aumentar a disponibilidade de medicamentos veterinários, garantindo ao mesmo tempo o mais elevado nível de saúde pública e animal e de proteção do ambiente (Comissão europeia, 2019).

A EMA elaborou uma estratégia europeia de mega dados em 2022, com a finalidade de implementar novas soluções digitais na área regulamentar de MV, representada na figura 25. A primeira fase, designada como obtenção de dados, com foco na recolha de dados,

criação de uma estrutura de dados e identificar novas fontes de dados. Esta fase, lançada no início de 2022 contou com a criação de uma base de dados de farmacovigilância europeia. A segunda fase, planeada para 2025, pretende integrar a informação recolhida, desenvolver relatórios analíticos e métodos para áreas regulamentares chave, como a farmacovigilância e antimicrobianos. A terceira fase, planeada para 2027, pretende expandir as ferramentas analíticas existentes, através de processos de automação. Estes permitirão o uso adicional de tecnologias digitais e fontes de dados, p.e. através de sistema de gestão em explorações, levando a atividades regulatórias, aconselhamento e avaliação de MV (EMA, 2022a).

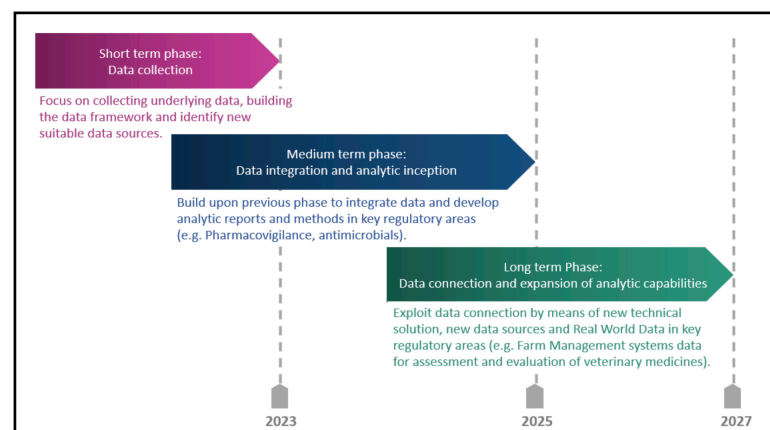


Figura 60 - Estratégia Europeia de megadados 2022-2027. (EMA, 2022a)

10. Materiais e métodos

Como referido anteriormente, de forma a realizar uma comparação coerente entre os vários sistemas de Farmacovigilância, selecionou-se a informação relativa a 2019. Esta escolha resulta do facto de, aquando da realização desta dissertação, o último relatório de FV da EMA datava do ano de 2019. Pelo que os relatórios de farmacovigilância de FV de Portugal, França e Reino Unido remontam ao ano de 2019.

De forma a entender quais os principais obstáculos que os médicos veterinários se deparam com o processo de comunicação de eventos adversos e, de que forma, estes podem contribuir para a subnotificação, foi elaborado um questionário direcionado aos CAMV através da plataforma Google Forms. Este questionário é composto por cinco secções onde inclui demografia, observação de eventos adversos, utilização em cascata, comunicação e retorno de informação, de acordo com o Apêndice I.

Foram abordados CAMVS e médicos veterinários, num total de 710 contactos, via email e redes sociais, dos quais 71 foram realizados via telefone. Foram obtidas 127 respostas de médicos veterinários, correspondendo a uma taxa de adesão de 18%. Este questionário esteve ativo por um período de 21 dias, com a recolha dos dados a 7 de setembro de 2022.

De acordo com dados de Agosto de 2022, na ordem dos médicos veterinários (OMV), estavam registados 6788 profissionais (OMV, 2022). Tendo em conta as 127 respostas recebidas, assume-se que a amostra representa 1,87% da população de profissionais ativos. Apesar de se considerar uma amostra relativamente pequena, os dados foram analisados com um grau de confiança de 95%, apresentando uma margem de erro de 9%.

11. Resultados

11.1. Dados demográficos

11.1.1. Idade e género

Relativamente a idade dos requerentes, foi possível obter uma amostra vasta, abrangendo vários escalões de idade, como podemos observar no gráfico 1.

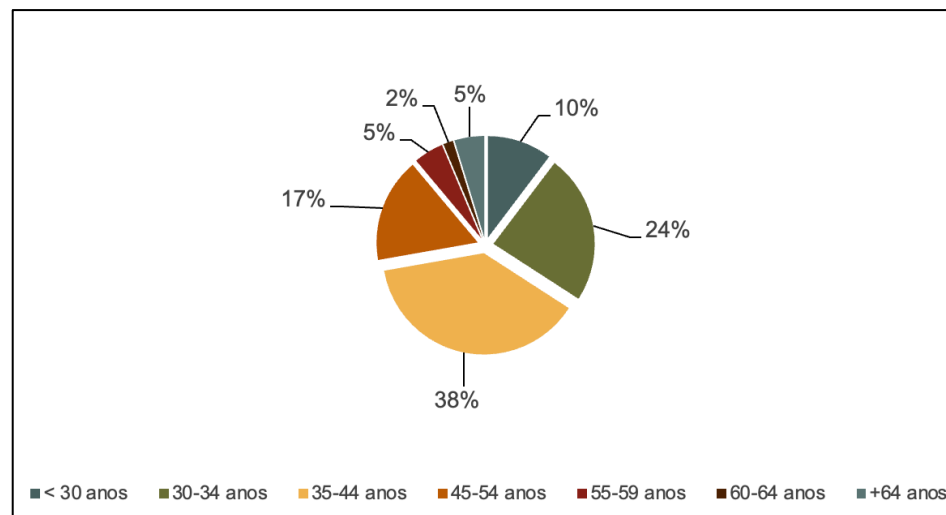


Gráfico 1- Intervalo de idades dos inquiridos.

Quanto ao género, foi possível verificar que mais de 70% dos questionários foram respondidos por pessoas do sexo feminino e 29% do sexo masculino, de acordo com a gráfico 2.

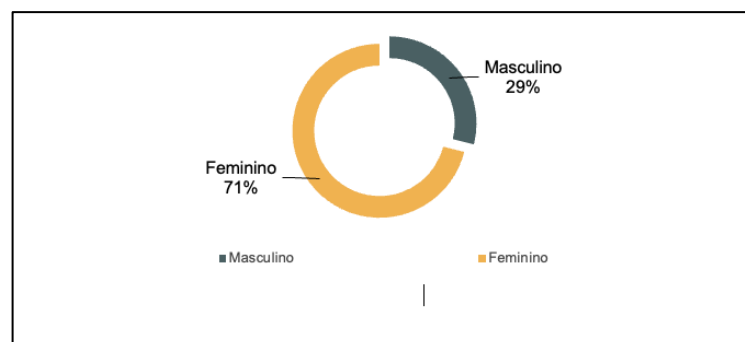


Gráfico 2 - Percentagem de inquiridos, dividido por género.

11.1.2. Geografia

Com os questionários elaborados, conseguiu-se obter, pelo menos uma resposta de cada distrito português - Sendo o maior número de respostas referente ao distrito de Lisboa, Porto, Aveiro e Setúbal - representados no gráfico 4.

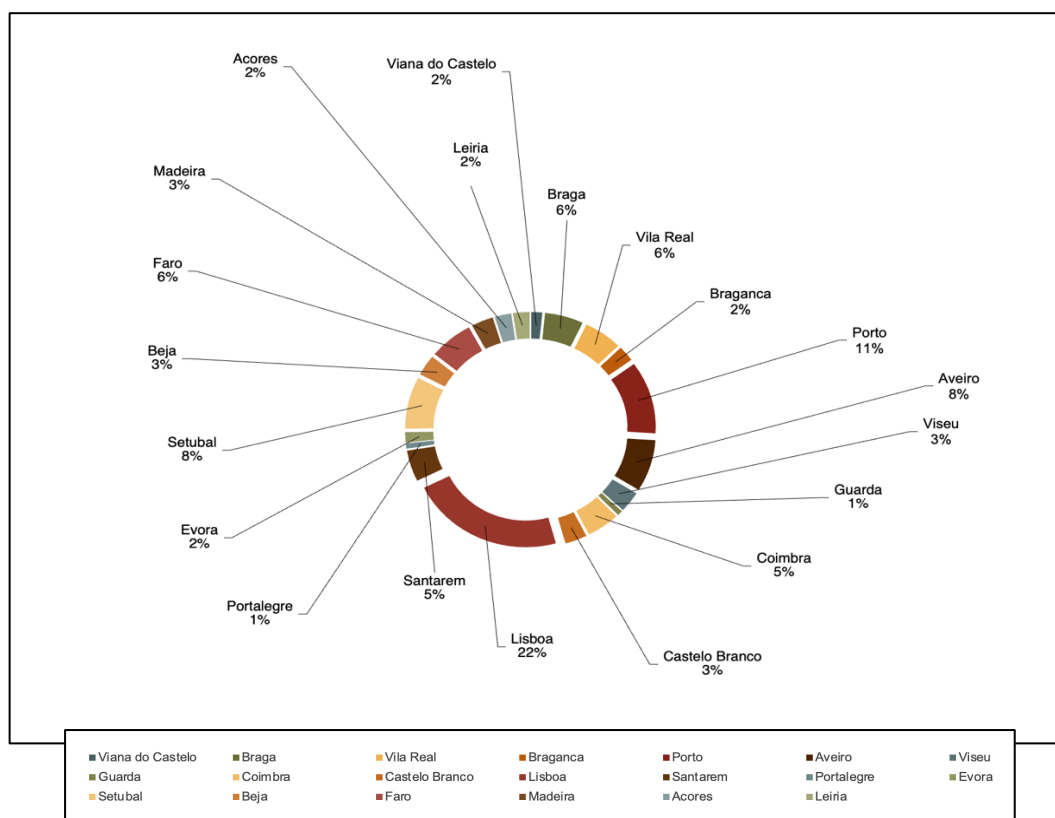


Gráfico 4 - Distribuição geográfica dos inquiridos, por distrito.

Relativamente à área de atuação, gráfico 5, mais de 80% dos inquiridos realizam clínica de animais de companhia. 10% corresponde a animais de companhia e animais de produção, 3,9% a clínica de animais exóticos, que engloba clínicas especializadas, zoo, centros de recuperação, 3,1% a animais de reprodução, 3,1% outros (onde se inclui segurança alimentar, área comercial, investigação e ensino) e 0,8% clínica de equinos.

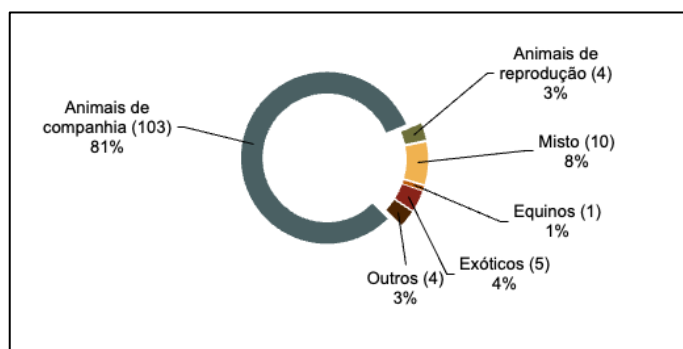


Gráfico 5 - Distribuição das diferentes áreas de atuação.

De forma a entender o universo de CAMVS direcionados para animais de companhia, foi questionado o tipo de centro em que o inquirido exercia a sua profissão. Das 121 respostas recebidas, 54,5% ou 66 respostas, pertenciam a clínicas veterinárias, 21,5% ou 26 respostas, de consultórios, 20,7% ou 25 respostas, de hospitais veterinários e 3,3% ou 4 respostas, corresponderam a profissionais que exercem serviços ao domicílio, disponíveis no gráfico 6.

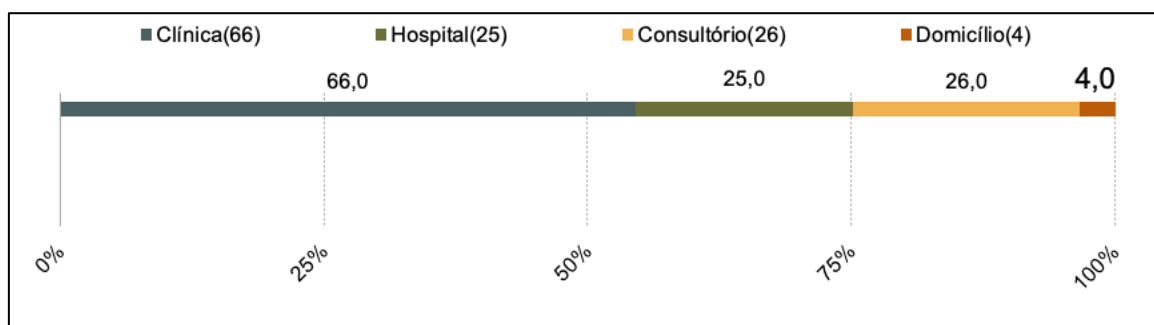


Gráfico 6 - Tipologia de CAMV de animais de companhia.

Há quanto tempo o médico veterinário exerce a sua atividade profissional foi importante no sentido em que podia influenciar a análise dos dados questionados mais à frente. Seria importante ter uma amostragem variada uma vez que profissionais com mais anos de atividade poderiam ter registo de mais eventos adversos ou o oposto com profissionais que exercem há menos de 1 ano. Desta forma, e de acordo com o gráfico 7, 34,1% das respostas correspondem a profissionais que exercem há mais de 15 anos, 26,2% entre 6-10 anos, 19% entre os 11-15 anos, 12,7% entre os 3 e 5 anos e ambas as opções de entre 1 e 2 anos e há menos de 1 ano, representaram, cada uma, 4%.

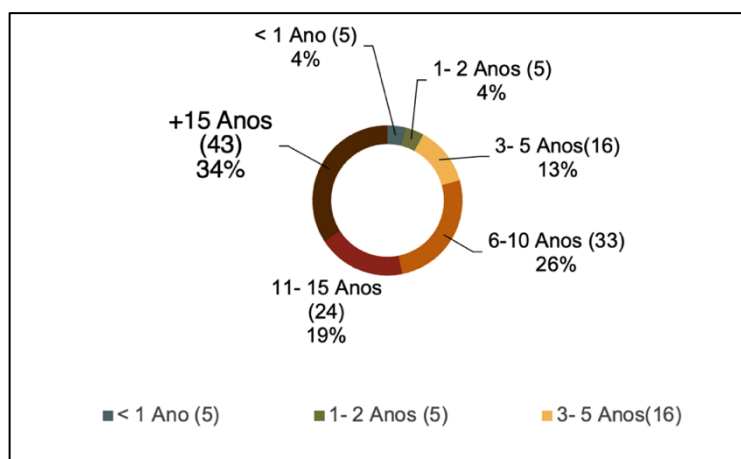


Gráfico 7 - Percentagem das idades de atividade profissional dos inquiridos.

11.2. Observação de eventos adversos

Na questão seguinte, pretendeu-se obter informação se entre o período de 2020 e 2021, o profissional comunicou um evento adverso. Com podemos observar no gráfico 8, 57,5%, respondeu não, 41,7% respondeu sim e 0,8% respondeu não sabe (n.s) ou não responde (n.r).

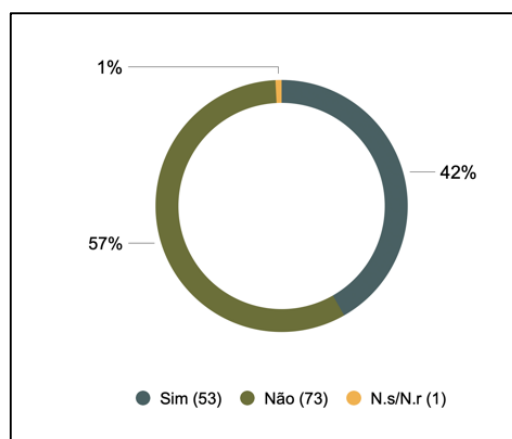


Gráfico 8 - Comunicação de eventos adversos entre 2020-2021.

Das 53 respostas positivas, verificou-se uma divisão quando questionada a quantidade de comunicações de EA. 46,3% com 1 comunicação, 46,3% respondeu entre 2-4, e 7,4% entre 5- 10 comunicações.

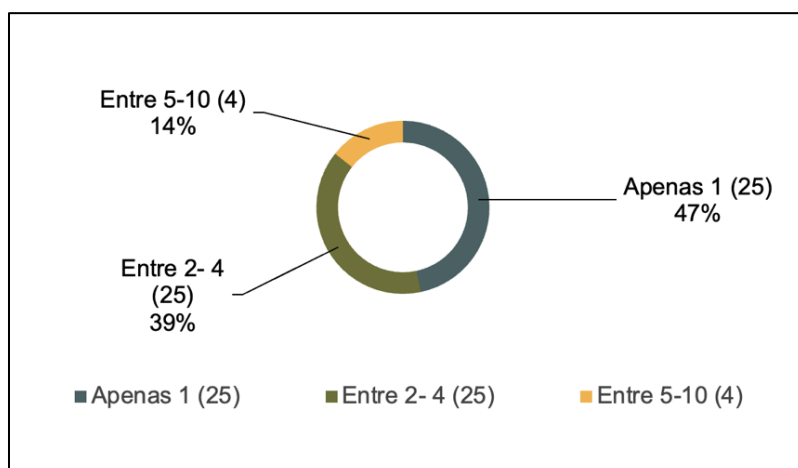


Gráfico 9 - Quantidade de comunicações de eventos adversos comunicados entre 2020-2021.

De forma a especificar os EA, foi questionada o tipo de comunicação feita. Foram obtidas 65 respostas, representadas no gráfico 10, tendo a maioria selecionado reação adversa não grave, com 43,1%, seguida de reação adversa grave com 18,5%, 15,4% respondeu n.s/n. r, falha de eficácia prevista com 13,8%, falha do intervalo de segurança com 7,7% e 1,5% comunicação de reação grave e não grave.

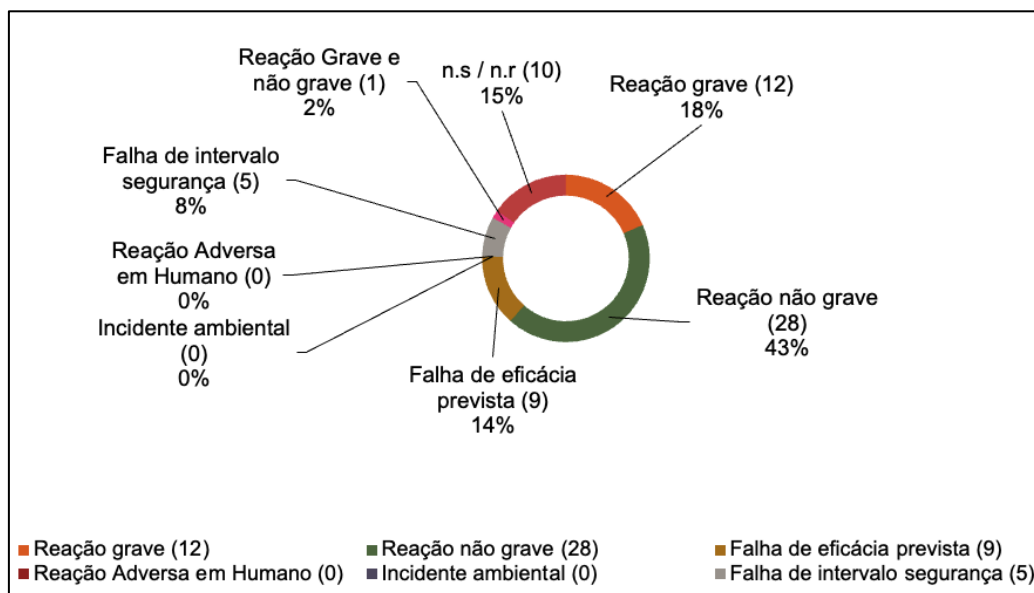


Gráfico 10 - Distribuição da tipologia de comunicação de evento adverso.

Na questão seguinte, pretendeu-se obter a informação relativa à verificação de uma falha de eficácia prevista, após administração de um medicamento veterinário. 50,8% admitiu ter verificado, 44,4% afirmou não ter verificado e 4,8% n.s/n.r., como demonstra o gráfico 11.

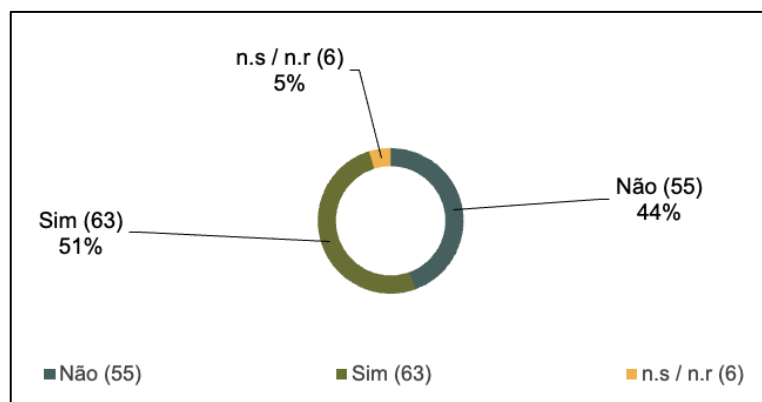


Gráfico 11 - Verificação de falha de eficácia prevista após administração de um MV.

Das quais 76,6% afirmou não ter comunicado este EA, 12,8% comunicou apenas 1, 9,6% comunicou entre 1 e 2 EA e 1,1% mais de 4, representado no gráfico 12.

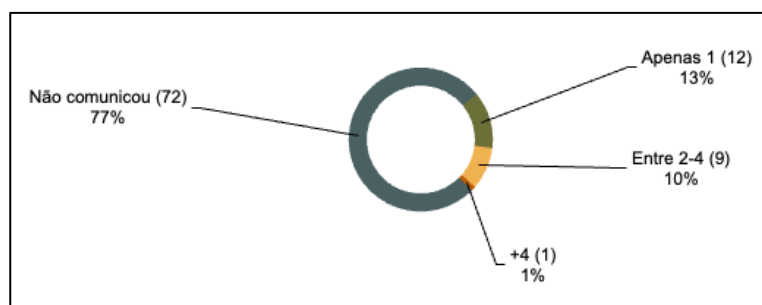


Gráfico 12 - Comunicação de EA, devido a falha de eficácia prevista.

11.3. Utilização em cascata

Na secção seguinte do questionário pretendeu-se entender a utilização em cascata, representado no gráfico 13. Sendo questionado que percentagem de MV representa as prescrições “off-label”. “Por Vezes”, foi a resposta com maior percentagem, representando 39,7%, seguida de “raramente” com 34,1%, “frequentemente” com 12,7%, “muito frequente” com 6,3% e “nunca” com 7,1%. Quando questionados em relação à verificação da ocorrência de EA na utilização “off-label”, 77,8%, com 98 respostas, afirmou não ter comunicado, 15,1%, com 19 respostas, comunicou e 7,1%, com 9 respostas, n.s/n.r.

Qualquer EA verificado num animal e não intencional a um medicamento de uso humano tem de ser comunicado. Quando questionados, 49,6%, com 63 respostas, afirmou

desconhecer a obrigatoriedade em comunicar, 43,3%, com 55 respostas, tinha conhecimento e 7,1%, com 9 respostas, n.s/n.r.

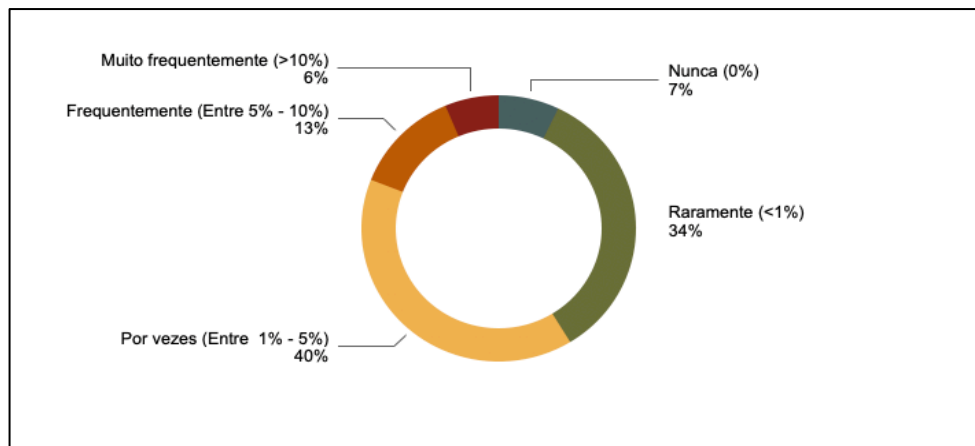


Gráfico 13 - Percentagem de utilização em cascata.

11.4. Comunicação

Na secção 4, pretendeu-se entender quais os fatores que podem influenciar a não comunicação de EA, sendo pedido ao profissional que seleccionasse qual(ais) as opções que melhor justificava(m) a não comunicação de eventos adversos. 37,7%, com 46 respostas, considerou que a comunicação é um processo muito burocrático e moroso, como podemos ver no gráfico 15. A segunda resposta com mais votos, 28, relacionou-se com o facto de haver dificuldade em detetar o EA. Com 20 votos, foi selecionada todas as opções apresentadas. Com 19 votos, um EA adverso que é do conhecimento do veterinário e o mesmo não considerou relevante comunicar, surge como a quarta opção mais votada. As duas opções menos votadas foram, o veterinário não vê benefícios em comunicar e receio de afetar a disponibilidade do medicamento.

O tempo dispensado no preenchimento foi questionado, sendo que 39,5% levou entre 30 minutos e 1 hora, 27,6% entre 10-30min, 26,3% demorou mais que uma hora e 5,6% menos de 10 min, representado no gráfico 14.

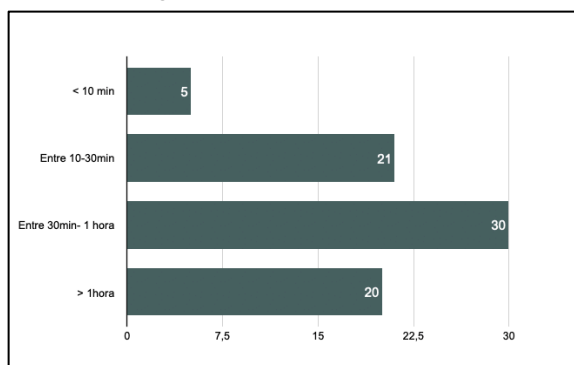


Gráfico 14 - Tempo dispensado no preenchimento do formulário de comunicação de AE.

Destas 76 respostas obtidas, apenas 17,1% comunicou à AC e 82,9% comunicou adicionalmente noutras vias. Destes 82,9%, 98,5% comunicou ao titular AIM e 1,5% comunicou à EMA. A razão que levou os profissionais de saúde a comunicarem ao titular AIM, maioritariamente, deveu-se a maior proximidade com o delegado comercial, com 51,1% das respostas. 23,9% assinalou ns.nr, 16,3% afirmou a facilidade de comunicação e 8,7% referiu receber retorno mais rápido, representado no gráfico 15.

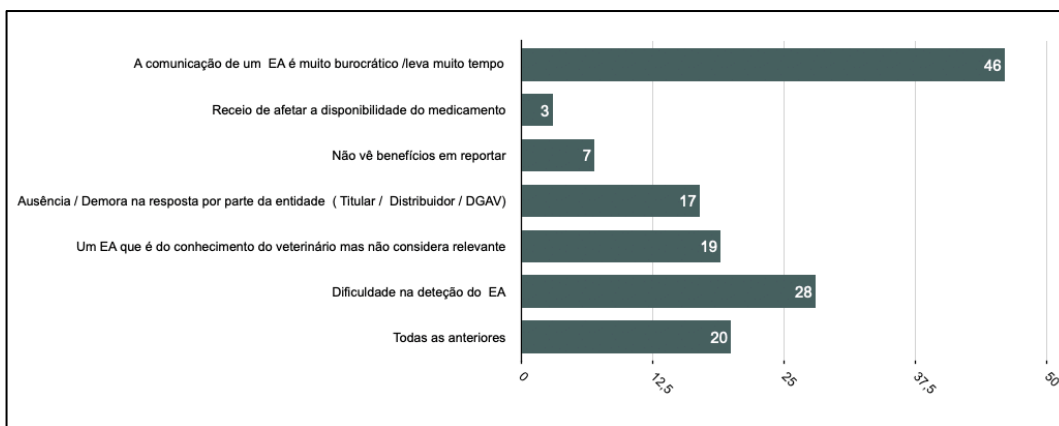


Gráfico 15 - Fatores que contribuem para a não comunicação de EA.

Os dados do questionário referem-se ao período entre 2020 e 2021, altura que se verificou uma pandemia à escala global e levou a mudanças radicais nos procedimentos de atendimento e nos CAMVS. Desta forma, tentou perceber-se se a situação pandémica influenciou a quantidade de comunicações de EA. Das 117 respostas obtidas, 39,3% considerou que a situação pandémica não teve influência, 23,1% considerou ter influenciado e 37,9% n.s/n.r. Seria de esperar que a percentagem positiva, 23,1% e 27 respostas, fosse a que respondeu à questão seguinte onde se tenta perceber em que sentido a pandemia poderá ter afetado a comunicação de EA. No entanto, obteve-se 114 respostas. Destas, 63,2% n.s/n.

r, 16,7%. Considerou que o aumento do volume de clientes, com redução de funcionários não permitiu comunicar, 16,7% não considerou relevante comunicar e 3,5% considerou que, com a crise pandémica, teve mais tempo livre para submeter comunicação.

11.5. Retorno de informação

Na quinta e última secção do questionário pretendeu-se avaliar o retorno aos profissionais após a submissão de uma comunicação. Na primeira questão desta secção, obteve-se 104 repostas, das quais 45,2% afirmou ter resposta do titular AIM, 26% não obteve qualquer resposta e 28,8% n.s/n.r. Relativamente à autoridade competente, das 102 respostas, 51% afirmou não receber qualquer retorno, 40,2% n.s/n. r e 8,8% afirma ter recebido 'feedback'. Destas duas últimas questões, em caso de resposta positivo, questionou-se em quanto tempo os profissionais receberam retorno. Das 68 respostas, 76,5% n.s/n. r, 14,7% entre 3- 6 meses e 8,8% entre 6 - 12 meses. Não se verificou respostas em que o tempo foi superior a 12 meses. Na questão seguinte, pretendeu-se entender se os profissionais tinham conhecimento dos relatórios de farmacovigilância da DGAV. Das 123 respostas recebidas, 44,7% afirmou desconhecer a sua existência, 43,1% afirmou conhecer e 12,2% n.s/n.r. Quando questionados em relação à qualidade da informação transmitida, das 118 respostas, 23,7% considerou que a informação não é clara e 19,5% respondeu que sim. 56,8% n.s/n.r.

Na 6ª questão da secção 5 pretendeu-se avaliar o conhecimento dos profissionais para a base de dados de farmacovigilância da UE. Das 122 respostas, 79,5% afirmou desconhecer a existência da base de dados e apenas 20,5% afirmou conhecer. Na penúltima questão, tentou-se entender se o sistema de farmacovigilância português necessitaria de alterações ou atualizações. Das 124 respostas recebidas, 62,1% considerou haver necessidade, 3,2% considerou que o sistema não necessita de qualquer alteração ou atualização e 34,7% n.s/n.r.

Na última questão pretendeu-se entender se o Médico veterinário considerava que o atual sistema de farmacovigilância carecia de melhorias, sendo apresentadas três sugestões de melhorias. A primeira opção seria um processo de melhoria pela digitalização do processo através da criação de uma plataforma online e/ou dispositivos móveis, a segunda opção, a criação de maior especificidade nos campos de preenchimento do relatório e, por consequente, um relatório de farmacovigilância com mais informação e a terceira opção englobaria as duas opções anteriores. Das 108 respostas recebidas, 54,6% selecionou a terceira opção, 24,1% n.s/n. r, 20,4% a primeira opção e, apenas, 0,9% considerou a primeira opção prioritária, como podemos observar no gráfico 16.

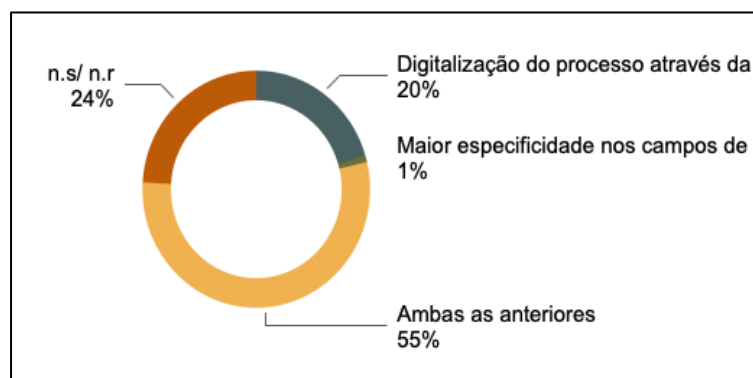


Gráfico 16 - Pontos de melhoria do SF português.

12. Discussão

A elaboração desta dissertação pretendeu identificar os principais desafios e obstáculos na comunicação de EA e, de que forma, estes poderão contribuir para a subnotificação de EA em medicina Veterinária. Porém, a ausência de informação oficial que pudesse quantificar o grau de subnotificação e comprovar quais os entraves que a alimentam, levou à necessidade de questionar os médicos veterinários portugueses acerca desta temática e entender o seu impacto no sistema de farmacovigilância português. Assim, os resultados obtidos permitiram constatar que mais de 50% dos inquiridos afirmou não ter comunicado um EA, sendo que os profissionais que comunicaram, admitiram ter comunicado apenas um EA. Quando questionados acerca da falha de eficácia prevista (FEP), maioria dos inquiridos verificou FEP, mas não efetuou qualquer comunicação do evento. Apesar da utilização em cascata não ser prática clínica dos profissionais, continua-se a verificar a utilização em cascata, mas, no entanto 77,8% não comunicou este EA. Quanto ao uso de medicamentos de uso humano, em animais, mais de 49,6% dos inquiridos afirmou desconhecer a obrigatoriedade em comunicar o evento adverso.

Quando se tentou entender os motivos que levavam o profissional a não comunicar, a opção que obteve maior percentagem centrou-se no facto de considerarem o processo muito moroso e burocrático. A maioria dos inquiridos admitiu despendar entre 30 minutos e uma hora. Dos eventos adversos comunicados, o titular de AIM é a via preferencial dos profissionais, pela proximidade do delegado comercial. O período pandémico que se atravessou poderia afetar a forma de como as comunicações foram comunicadas, no entanto, quando questionados, a maioria afirmou que esta situação não teve qualquer influência na comunicação/ não comunicação de EA.

O retorno da informação que é dada, após a comunicação de um EA também foi avaliada. Os titular AIM são a entidade que mais retorno fornece aos profissionais, mas, no entanto, a maioria não soube quantificar o tempo que levam a receber 'feedback'.

O relatório de farmacovigilância permite aos profissionais aceder a todas os EA comunicadas, a nível nacional. No entanto a maioria dos profissionais desconhece a existência deste documento, representando 44,7% das respostas recebidas. Os profissionais que tem conhecimento do relatório de farmacovigilância, 23,7%, considerou que a informação não se apresenta de forma clara. Levando, seguidamente, a questionar se o sistema de farmacovigilância português necessitava melhorias ou atualizações, onde mais de 60% dos inquiridos considerou haver necessidade de modernização através da digitalização do processo de comunicação através de uma plataforma online para computador ou dispositivos móveis e melhorias na informação apresentada no relatório de FV.

Os resultados obtidos neste questionário vão ao encontro da informação disponibilizada pela FVE, num questionário realizado em 2017. Porém, a necessidade de criar uma base de dados dos CAMVS levou a que alguma informação não estivesse correta ou atualizada, como o endereço de email. Tal causalidade não permitiu chegar a todos os profissionais. O envio de um questionário, de um email pessoal, contribuiu também para que a taxa de abertura fosse baixa, obtendo assim uma amostra de respostas baixa. A subnotificação de EA em Portugal é uma temática que carece de mais pesquisa por parte de entidades oficiais como a DGAV e até mesmo a OMV. A parceria entre estas duas entidades permitiria realizar uma pesquisa mais exaustiva e profunda, permitindo assim quantificar o grau de subnotificação de EA em Portugal e, em que sentido, melhorias poderiam ser aplicadas no futuro.

13. Conclusão

A Farmacovigilância humana e veterinária, tem sido alvo de constantes atualizações e melhoramentos ao longo dos anos. Acompanhando as evoluções tecnológicas e digitais que tornaram o processo de recolha e tratamento de dados cada vez mais eficiente. No entanto, sendo a farmacovigilância uma área de elevada complexidade, os processos de modificação e melhoria são constantes. Ficou claro que os entraves que a FV veterinária encontra estão bem identificados, quer pelas ANC, quer pela EMA. A simplificação do processo de comunicação de EA mostrou resultados positivos, com aumentos anuais do número de comunicações. Foi possível entender que o aumento de comunicações, ao longo dos anos, não se deve exclusivamente ao aumento de eventos adversos, mas também pelo aumento de comunicações dos profissionais. No entanto, a subnotificação de eventos adversos mantém-se o maior entrave ao desenvolvimento da farmacovigilância veterinária. Os

possíveis desafios e obstáculos propostos, apresentados na figura 24, são comprovados pelos resultados obtidos no gráfico 15. A falta de consciência, para a comunicação de EA, e desconhecimento da legislação, torna a sensibilização e formação pontos cruciais para que os profissionais entendam a sua importância em alimentar o sistema de farmacovigilância e reduzir a subnotificação de eventos adversos. O papel do médico veterinário continua a ser o mais importante na cadeia de comunicação e é nele que se devem desenvolver ferramentas que motivem os profissionais a comunicar. No entanto, os médicos veterinários sentem que a classe veterinária não é valorizada o suficiente e os mecanismos de incentivo à comunicação são insuficientes.

Foi possível confirmar que a existência de um sistema de farmacovigilância robusto e eficiente, como o Inglês e Francês, pode levar a um maior envolvimento dos profissionais, refletindo-se num maior número de comunicações. No entanto, mesmo nestes países, continuam a existir dificuldades na comunicação de EA, especialmente na área dos grandes animais. No sistema de FV francês, as comunicações de reações adversas recebidas permitiram alterações a 71 fármacos veterinários. Este sistema conta com a vantagem de o processo inicial ser facilitado, através de uma chamada telefónica e haver um envolvimento entre várias entidades de forma que o médico veterinário tenha apoio 24h. Para além da contabilização das comunicações de EA, tipologia de EA e tipo de medicamento, o sistema francês complementa o seu relatório com informação detalhada do trabalho de campo que realiza. Mostrando, de forma clara, as várias áreas de atuação da ANSES. Em Portugal, no sistema de FV, em linha com os outros sistemas analisados, verificou-se uma diminuição do número de comunicações, em parte justificada pela diminuição de comunicações no âmbito de ensaios, mas também pelos efeitos indiretos da pandemia e, por consequente, a disponibilidade de medicamentos no segundo semestre de 2021. Este sistema, no entanto, apresenta algumas fragilidades, identificadas nos questionários realizados aos CAMVS. O atual modelo de comunicação, onde é exigido o preenchimento em papel ou em formato PDF, com posterior envio por correio ou email, está desatualizado e pode desencorajar o profissional a não submeter a comunicação.

A própria organização da DGAV, contendo apenas dois profissionais para tratar de assuntos relacionados com FV, leva a que a própria ANC tenha dificuldade em dar retorno de informação aos profissionais ou a complementar o relatório de FV com informações extraordinárias. A adição de mais informação no relatório de FV português, à semelhança do relatório francês, daria uma abordagem mais profunda do trabalho realizado pela DGAV, criando um maior impacto na importância da comunicação de EA, para saúde animal e segurança alimentar. A correlação entre o atual modelo de comunicação de eventos adversos e a subnotificação deverá ser investigada mais em detalhe, e a implementação de novos

procedimentos e tecnologias poderá ser uma estratégia eficaz para estimular os médicos veterinários a notificar com maior frequência. Novas tecnologias, como a criação de um formulário digital ou criação de uma aplicação para dispositivos móveis, com pré-registo dos dados do médico veterinário, de forma a tornar o processo mais simples e eficaz. A oferta de incentivos financeiros ou reconhecimento profissional e a promoção de uma cultura de notificação pró-ativa, criariam maior conscientização para uma comunicação pró-ativa. A ausência de comunicação entre a autoridade nacional competente/ titular AIM após a comunicação de um EA, previamente comprovada, deve ser revista e melhorada. Com frequência, em ambiente hospitalar/ clínico, os tutores assumem a ocorrência de um EA como má prática clínica. A ocorrência deste facto aliada à ausência de suporte por parte das ANC e titulares AIM promove uma cultura de subnotificação.

É clara a necessidade de investimento na DGAV, no que diz respeito à farmacovigilância. O reforço das ações de formação a estudantes e profissionais, já referidas anteriormente, bem como a criação de sinergias entre a DGAV e outras entidades veterinárias, permitiriam criar uma maior conscientização dos profissionais para a importância da farmacovigilância veterinária. A superação dos obstáculos inerentes à subnotificação de eventos adversos é fundamental para garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos veterinários e proteger a saúde dos animais.

14. Bibliografia

1. ANSES-ANMV (2017), Pharmacovigilance vétérinaire en France, relatório disponível para download. Acedido a 5 de Abril de 2020, disponível em: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-Pharmacovigilance.pdf>
2. ANSES-ANMV (2019), Report on post-MA surveillance of veterinary medicinal products 2018 Annual report. Acedido a 5 de Abril de 2020, disponível em: <https://www.anses.fr/en/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2018EN.pdf>
3. Ballentine, C. (2018). Sulfanilamide Disaster. FDA Consumer Magazine. Histories of Product Regulation. Acedido a 3 de Março de 2020, disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/sulfanilamide-disaster>
4. Batalha, A. (1993). Contribuição para a implementação em Portugal de um sistema de farmacovigilância veterinária. Dissertação de Mestrado em Saúde Pública Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária. Universidade Técnica de Lisboa.
5. Bere, N. (2016). Centralized procedure at the European Medicines Agency. Online presentation webcasted from the EMA. Acedido a 17 de Abril de 2020, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-how-are-medicines-evaluated-european-medicines-agency-part-1_en.pdf
6. Cabrita da Silva, J., Soares, M.A., Martins, S. (2012). Reações Adversas a Medicamentos- Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG) 2009 – 2011. INFARMED.
7. Comissão Europeia (1965). Directiva 65/65/EEC, do conselho de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas regulamentares ou administrativas relativas aos medicamentos. Acedido a 28 de Abril de 2020, disponível em: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a761f2b9-d398-4fc5-a2fe-f1f7bebdb9b4/language-en>
8. Comissão Europeia (1990), relativo as condições de preparo, colocação no mercado e utilização dos alimentos medicamentosos para animais na comunidade. Acedido a 17 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31990L0167&from=EN>

9. Comissão Europeia (1993). Regulamento. No 2309/93 do Conselho de 22 Julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. Acedido a 24 de Abril de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/1993/2309/2003-10-01>
10. Comissão Europeia (2005) Volume 8 - Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin- Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-8_pt
11. Comissão Europeia (2009), On pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. Acedido a 28 de Abril de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R0037&from=EN>
12. Comissão Europeia (2010). Regulamento (UE) n. o 37/2010 da Comissão de 22 de Dezembro de 2009 relativo a substâncias farmacologicamente ativas e respetiva classificação no que respeita aos limites máximos de resíduos nos alimentos de origem animal. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32010R0037>
13. Comissão Europeia (2015). Volume 6B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation, and content of the dossier. Acedido a 19 de Maio, 2020. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-6/b/nta_volume_6b_2015_.pdf
14. Comissão Europeia (2019c). Volume 6A, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Procedures for marketing authorisation, chapter 1. Marketing Authorisation. Acedido a 19 de Maio de 2020, disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-6/vol6a_chap1_en.pdf
15. Comissão europeia e do Conselho (1990a), diretiva do conselho que estabelece as condições de preparação, colocação no mercado e utilização dos alimentos medicamentosos para animais na comunidade. Acedido a 17 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31990L0167&from=EN>
16. Comissão europeia e do Conselho (2001), Diretiva 2001/82/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo

aos medicamentos veterinários. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0082&from=PT>

17. Comissão Europeia e do Conselho (2004). Regulamento nº 726/2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. Acedido a 17 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=en>
18. Comissão Europeia e do Conselho (2004a). Diretiva nº 2004/28/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, 31 de Março de 2004, que altera a Directiva 2001/82/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos Veterinários. Acedido a 17 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32004L0028>
19. Comissão europeia e do Conselho (2009). Regulamento (EC) nº 470/2009 de 6 de Maio de 2009.Regulamento (CE) n. o 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Maio de 2009 , que prevê procedimentos comunitários para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de substâncias farmacologicamente ativas nos alimentos de origem animal, que revoga o Regulamento (CEE) n. o 2377/90 do Conselho e que altera a diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n. o 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho (Texto relevante para efeitos do EEE). Acedido a 17 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/470/oj>
20. Comissão Europeia e do conselho (2011). VOLUME 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-9/vol_9b_2011-10.pdf
21. Comissão Europeia e do conselho (2018). Proposta de REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO relativo aos medicamentos veterinários. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A52014PC0558>
22. Comissão Europeia e do Conselho (2018a). Regulamento (UE) 2019/4 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de Dezembro de 2018, relativo ao fabrico, à colocação no mercado e à utilização de alimentos medicamentosos para animais, que altera o

- regulamento (CE) nº183/2005 do Parlamento Europeu e do Conselho e revoga a Diretiva 90/167/CEE do conselho. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0004&from=EN>
23. Comissão europeia e do conselho (2018b). Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de Dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a diretiva 2001/82/CE. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN>
24. Comissão europeia e do conselho (2020). Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de Dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a diretiva 2001/82/CE. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN>
25. Cornez, B. (2009). Essential elements of veterinary pharmacovigilance and the role and duties of the Qualified Person. In Veterinary Pharmacovigilance, Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products, West Sussex: Blackwell Publishing Ltd.
26. Costa, H. 2018. Boletim de Farmacovigilância Veterinária 2017, Setembro 2018. Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária, Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Acedido a 18 de Maio de 2020, disponível em: <http://srvbamid.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=201401&cboui=201401>
27. Costa, H. 2020. Boletim de Farmacovigilância Veterinária 2018, Setembro 2019. Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária, Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Acedido a 02 de Outubro de 2020, disponível em: <http://srvbamid.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?actualmenu=149157&generico=148993&cboui=148993>
28. De Briyne N., Gopal R., Diesel G., Iatridou D., O'Rourke D. (2017). Veterinary Pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. Veterinary Record open. Acedido a 18 de Maio de 2020, disponível em: <https://vetrecordopen.bmj.com/content/vetrec/4/1/e000224.full.pdf>
29. DGAV (2018). Formulário Comunitário Veterinário para Notificação de Suspeita de Reação Adversa. Acedido a 4 de Março de 2020, disponível em: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=10128953&cboui=10128953>

30. DGAV (2023). Farmacovigilância veterinária, diretrizes de farmacovigilância para medicamentos veterinários. Acedido a 2 de Janeiro de 2023, disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/medicamentos-veterinarios/farmacovigilancia-veterinaria/>
31. EMA (2008). Guideline on target animal safety for Veterinary Pharmaceutical Products. Acedido a 9 de Maio de 2020, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl43-target-animal-safety-pharmaceuticals>
32. EMA (2010). Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products. Acedido a 9 de Maio de 2020, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/user-safety-pharmaceutical-veterinary-medicinal-products>
33. EMA (2013). Recommendation on harmonizing the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/guidance/recommendation-harmonising-approach-causality-assessment-adverse-events-veterinary-medicinal>
34. EMA (2016). Guideline on Data elements for the electronic submission of adverse reaction reports related to veterinary medicinal products authorized in the European Economic Area (EEA) including message and transmission specifications. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-elements-electronic-submission-adverse-reaction-reports-related-veterinary-medicinal_en.pdf.
35. EMA (2017a) Quality Review of Documents veterinary product-information template version 8.1. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates>
36. EMA (2017b) Veterinary pharmacovigilance 2017, EMA/697615/2017, Public bulletin, 16 February 2017, EMA, London. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/newsletter/public-bulletin-veterinary-pharmacovigilance-2017_en.pdf
37. EMA (2018) Combined VeDDRA list of clinical terms for reporting suspected adverse reactions in animals and humans to veterinary medicinal products. Acedido a 8 de Maio de 2020, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->

guideline/combined-veterinary-dictionary-drug-regulatory-activities-veddra-list-clinical-terms-reporting_en.pdf

38. EMA (2020). Definição de evento adverso. Acedido a 26 de Junho de 2020, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/adverse-event>
39. EMA (2020, b) Veterinary pharmacovigilance 2019, EMA/CVMP/PhVWP/33617/2020, Public bulletin, 24 February 2020, EMA, Amsterdam. Acedido a 8 de Maio de 2021, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/newsletter/public-bulletin-veterinary-pharmacovigilance-2019_en.pdf
40. EMA (2021, a). Relatórios periódicos de segurança. Acedido a 27 Outubro de 2021, disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs>
41. EMA (2021, b). Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) – Signal management. EMA/522332/2021. Acedido a 27 de Outubro de 2021, disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-signal-management_en.pdf
42. EMA (2022) - Farmacovigilância pós autorização. Acedido a 6 de Janeiro de 2022, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance-veterinary-medicines>
43. EMA (2022, a) - Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas. Acedido a 6 de Janeiro de 2022, disponível em: <https://www.adrreports.eu/vet/pt/index.html>
44. EMA (2022, b) – VET eSubmission, acedido a 6 de Janeiro de 2022, disponível em: <https://esubmission.ema.europa.eu/tiges/vetesub.htm>
45. EMA (2023) – Eudravigilance system overview. Acedido a 1 de Fevereiro de 2023, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>
46. EMA (2023,a) – Innovation in veterinary medicines. Acedido a 1 de Fevereiro de 2023, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/innovation-veterinary-medicines>.

47. EMA (2023,b) – Signal management. Acedido a 1 de Fevereiro de 2023, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/postauthorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management>.
48. Fintel, B., Samaras A. T., Carias, E. (2009). The Thalidomide Tragedy: Lessons for Drug Safety and Regulation. Acedido a 22 de Maio de 2020, disponível em: <https://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation>
49. Grein, K. (2009). Pharmacovigilance and the European Medicines Agency: conduct of pharmacovigilance activities. In Veterinary Pharmacovigilance, Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products, West Sussex:
50. Hazell, L., Shakir, S. W. S. (2016). Under-Reporting of Adverse Drug Reactions, a systematic review. Drug Safety, 29 (5): 385-396.
51. IFAH Europe (2011). Good Veterinary Pharmacovigilance Guide. The Good Practice Guide for the European Animal Health Industry. IFAH-Europe, Brussels. Acedido a 4 de Abril de 2020, disponível em: https://www.bft-online.de/fileadmin/bft/publikationen/GVPPGfinal_2011.pdf
52. INFARMED. (2018). Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de saúde. Acedido a 4 de Abril de 2020, disponível em: http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html
53. Keck G., Ibrahim, C. (2001). Veterinary pharmacovigilance: between regulation and science, J vet pharmacol. Therap. 24, 369-373.
54. Meyboom, R.H.B., Egberts, Lindquist, M., Egberts, A. C. G, Edwards, I.R (2002). Signal detection and follow-up in Pharmacovigilance. Drug safety, 25(6): 459-465.
55. Ministério da Agricultura (1994). Portaria 487/94 de 4 de Julho, Regulamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância e Toxicologia Veterinária.
56. ONS (2022). Office for National Statistics. Population estimates for the UK, England and Wales, Sctoland and Nothern Ireland: Mid 2019. Acedido a 27 de Outubro de 2022, disponível em: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/bulletins/annualmidyearpopulationestimates/mid2019estimates>

57. O' Rourke, D. (2009). Practical Pharmacovigilance. In Veterinary Pharmacovigilance, Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products (2009), West Sussex: Blackwell Publishing Ltd.
58. Pordata (2022), população residente na Europa. Acedido a 27 de Outubro de 2022, disponível em <https://www.pordata.pt/Europa/População+residente-1951>.
59. Royal College Veterinary Surgeons. Code of Professional Conduct for veterinary Surgeons. Acedido a 20 de Junho de 2020, disponível em: <https://www.rcvs.org.uk/setting-standards/advice-and-guidance/code-of-professional-conduct-for-veterinary-surgeons/supporting-guidance/veterinary-medicines/>
60. VMD (2020a). Adverse event reporting form. Acedido a 25 de Abril de 2020, disponível em: <https://www.gov.uk/report-veterinary-medicine-problem/animal-reacts-medicine>
61. VMD (2020b). Veterinary Pharmacovigilance in the United Kingdom Annual Review 2018. Acedido a 25 de Abril de 2020, disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/veterinary-medicines-pharmacovigilance-annual-review-2018-summary>.
62. VMD (2020c). VMP Online reporting site. Acedido a 25 de Abril de 2020, disponível em: <https://www.vmd.defra.gov.uk/AdverseReactionReporting/Product.aspx?SARType=Animal>
63. Woodward K.N. (2005a) Veterinary pharmacovigilance. Part 1. The legal basis in the European Union, J vet pharmacol. Therap. 28, 131-147.
64. Woodward K.N. (2005b) Veterinary pharmacovigilance. Part 2. Veterinary pharmacovigilance in practice – the operation of a spontaneous reporting scheme in a European Union Country – the UK, and schemes in other countries, J vet pharmacol. Therap.
65. Woodward, K.N. (2009) Veterinary Pharmacovigilance, Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products, West Sussex: Blackwell Publishing Ltd.
66. World Health Organization. (2020) Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. WHO Policy Perspectives on Medicines. Acedido a 25 de Abril de 2020, disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

Apêndices

Apêndice I: Questionário realizado a CAMVS

Farmacovigilância Veterinária em Portugal	28/06/23, 19:43
1. Idade <i>Mark only one oval.</i> ☐ <30 anos ☐ 30-34 anos ☐ 35-44 Anos ☐ 45-54 Anos ☐ 55-59 anos ☐ 60-64 anos ☐ 65+ Anos	
2. Sexo <i>Mark only one oval.</i> ☐ Masculino ☐ Feminino	
1. Demografia	
https://docs.google.com/forms/u/0/d/1L72_t7cCyt08QE0kGcTaAY6wgpzwETU6b_wlvrCftw/printform	Página 2 de 14

3. Qual o distrito onde trabalha? *

Mark only one oval.

- ☐ Viana do Castelo
- ☐ Braga
- ☐ Vila Real
- ☐ Bragança
- ☐ Porto
- ☐ Aveiro
- ☐ Viseu
- ☐ Guarda
- ☐ Coimbra
- ☐ Castelo Branco
- ☐ Lisboa
- ☐ Santarém
- ☐ Portalegre
- ☐ Évora
- ☐ Setúbal
- ☐ Beja
- ☐ Faro
- ☐ Madeira
- ☐ Açores
- ☐ Leiria

4. Qual a sua principal área de atuação Veterinária? *

Mark only one oval.

- ☐ Clínica de Animais de Companhia (+ focado em cão e gato)
- ☐ Clínica de Animais de Produção (Bovinos, suínos, caprinos, ovinos)
- ☐ Misto (animais de companhia e animais de produção)
- ☐ Clínica de Equinos (+ Foco em cavalos)
- ☐ Clínica de animais exóticos/ silvestres (Inclui clínicas especializadas, zoo, centro recuperação)
- ☐ Outro (Segurança Alimentar, Área comercial, Investigação, Ensino)

5. Caso tenha selecionado Clínica de animais de companhia, em que tipo de CAMV trabalha?

Mark only one oval.

- ☐ Consultório Veterinário
- ☐ Clínica Veterinária
- ☐ Hospital Veterinário
- ☐ Veterinário Municipal
- ☐ Por conta própria / Ao domicílio

6. Há quanto tempo exerce a sua actual actividade profissional ?

Mark only one oval.

- ☐ < 1 ano
- ☐ 1-2 anos
- ☐ 3 - 5 anos
- ☐ 6 - 10 anos
- ☐ 11 - 15 anos
- ☐ + 15 anos

2. Observação de Eventos Adversos

Um evento adverso é caracterizado por uma ocorrência médica desfavorável após a exposição a um medicamento, que não é necessariamente causada por esse medicamento. (EMA,2022). Estes eventos adversos podem ser categorizados em reações adversas, falha de eficácia, incidentes ambientais ou qualquer reação nociva nos seres humanos.

7. Entre 2020 e 2021 comunicou algum evento adverso? *

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ n.s/ n.r

8. Se sim, quantas?

Mark only one oval.

- ☐ Apenas 1
- ☐ Entre 2-4
- ☐ Entre 5-10

9. Que tipo de reação reportou?

Sabendo que:

Reação adversa grave: reação adversa que resulte em morte, coloque o animal em risco a vida, resulte numa incapacidade ou incapacidade significativa (que resulte em sinais permanentes ou prolongados no animal tratado)

Reação adversa nao grave: uma reação que é prejudicial e não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas em animais para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de um doença ou modificação da função fisiológica.

Falha de eficácia prevista: Aparente incapacidade de um produto ter a eficácia reconhecida num animal, de acordo com as informações do RCM (bula).

Reação adversa em humano: Quando se verifica uma reação que é prejudicial e não intencional de um medicamento veterinário num humano.

Incidente ambiental: Qualquer dano ambiental verificado após a administração de um medicamento veterinário, a um animal.

Falha de intervalo de segurança: Quando o espaço temporal definido no RCM (bula), entre a última administração de um medicamento veterinário e a produção de géneros alimentícios não se verifica.

(Diretiva 2019/6 do Conselho Europeu)

Mark only one oval.

- ☐ Reação adversa grave
- ☐ Reação adversa nao grave
- ☐ Falha de eficácia prevista
- ☐ Reação adversa em humano
- ☐ Incidente ambiental
- ☐ Falha de intervalo de segurança
- ☐ n.s/ n.r
- ☐ Other: _____

10. Entre 2020 e 2021, considera que já verificou uma falha de eficácia prevista, após administração de um medicamento veterinário ?
(Falha de eficácia prevista: Aparente incapacidade de um produto ter a eficácia reconhecida num animal, de acordo com as informações do RCM (bula))

Mark only one oval.

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Ns.N.r

11. Se sim. Quantas comunicação realizou?

Mark only one oval.

- ☐ Apenas 1
☐ Entre 2-4
☐ Mais de 4
☐ Não comunicou

Utilização da cascata (Off-Label)

A prescrição pela cascata é utilizada na ausência de um medicamento autorizado para uma determinada patologia ou espécie-alvo. É uma situação excepcional que pode ser utilizada para evitar sofrimento do animal e deve obedecer a determinadas regras. (Regulamento 2019/6. Artigo 112-115)

12. Na prescrição de medicamentos, que percentagem representa prescrições "off-label"?

Mark only one oval.

- ☐ Nunca
- ☐ Raramente (<1%)
- ☐ Por Vezes (1% - 5%)
- ☐ Frequentemente (5% - 10%)
- ☐ Muito Frequentemente (> 10%)

13. Alguma vez verificou eventos adversos na utilização "off-label" ?

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ N.s/ N.r

14. Tem conhecimento que, de acordo com o regulamento 2019/6 da União Europeia, qualquer evento adverso e não intencional a um medicamento de uso humano ocorrido num animal tem de ser comunicado?

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ N.s/ N.r

4. Comunicação

Titular da AIM - Considerado como o detentor do produto.
DGAV - Autoridade Competente Nacional

15. A não comunicação de eventos adversos pode ocorrer com alguma frequência. Qual ou quais das seguintes opções considera ser o motivo? (Pode seleccionar mais que uma opção)

Tick all that apply.

- ☐ A comunicação de um evento adverso é muito burocrático / leva muito tempo
- ☐ Receio de afectar a disponibilidade do medicamento
- ☐ Não vê benefícios em reportar
- ☐ Ausência / demora na resposta por parte da entidade (Titular/DGAV/Distribuidor)
- ☐ Um evento adverso que é do conhecimento do veterinário mas não considera relevante
- ☐ Dificuldade na detecção do evento adverso
- ☐ Todas as anteriores

16. Nas situações em que comunicou um evento adverso. Quanto tempo dispensou no processo?

Mark only one oval.

- ☐ <10 min
- ☐ 10-30 min
- ☐ 30min - 1 hora
- ☐ > 1 hora

17. E nessa situação, comunicou APENAS à autoridade competente (DGAV)?

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não

18. Se não, que outras vias utilizou?

Mark only one oval.

- ☐ Titular AIM/Distribuidor (Titular Autorização introdução no mercado/ representante em PT)
- ☐ EMA (Agência Europeia do Medicamento)

19. Porque razão comunica a outras entidades, para além da autoridade competente ?

Mark only one oval.

- ☐ Recebo "Feedback" de forma mais rápida
- ☐ É mais fácil comunicar
- ☐ Maior proximidade com o delegado comercial
- ☐ N.s/ N.r

20. Considera que a situação pandémica afetou a quantidade de comunicação de eventos adversos?

Mark only one oval.

- ☐ sim
- ☐ Não
- ☐ n.s/n.r

21. Em que sentido a pandemia teve impacto na comunicação de eventos adversos no seu local de trabalho?

Mark only one oval.

- ☐ Mais tempo livre para submeter processo de comunicação de um evento adverso.
- ☐ Aumento do volume de clientes, com a redução de funcionários não permitiu comunicar qualquer evento.
- ☐ Não considerou relevante comunicar.
- ☐ n.s/n.r

5. Feed-back

22. Após comunicação de um evento adverso, obteve resposta do Titular AIM (Laboratório)?

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ N.s/ N.r

23. Após comunicação de um evento adverso, obteve resposta da Autoridade competente (DGAV)?

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ N.s/ N.r

24. Caso tenha respondido SIM, quanto tempo demorou a obter a resposta ?

Mark only one oval.

- ☐ 3 - 6 meses
- ☐ 6-12 meses
- ☐ > 12 meses
- ☐ Ns / N.r

25. Tem conhecimento da emissão de relatórios de farmacovigilância da DGAV?

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Ns / N.r

26. Considera que estes relatórios são claros na transmissão da informação?

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ N.s N.r

27. Tem conhecimento da base de dados de farmacovigilância da União Europeia onde pode consultar o número e a incidência de suspeitas de eventos adversos comunicados a cada ano? (Através do site <https://www.adrreports.eu>)

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não

28. Na sua opinião, considera que o sistema de farmacovigilância veterinária Português necessita de alterações/actualizações?

Mark only one oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ N.s/N.r

29. Se sim, de que forma considera ser prioritário essa alteração/ actualização?

Mark only one oval.

- ☐ Digitalização do processo através da criação de uma plataforma online e/ou dispositivos móveis
- ☐ Maior especificidade nos campos de preenchimento do relatório de farmacovigilância
- ☐ Ambas as anteriores
- ☐ n.s/ n.r

Agradecimento

Muito obrigado pela disponibilidade em preencher este questionário. Caso considere relevante, poderei partilhar consigo as conclusões desta pesquisa assim que estiver concluída. Poderá enviar-me um email para andre_goncalves@me.com a solicitar.

This content is neither created nor endorsed by Google.

Google Forms

Anexos

Anexo I - Documentação administrativa e técnica necessária para submissão do dossier para pedido de AIM.

Parte 1 - Informações administrativas

Incluindo o nome e designação das respetivas substâncias ativas, dosagem, forma farmacêutica, modo e vias de administração. Também deve ser descrita a apresentação final do produto, incluindo a embalagem (como amostra ou mock-ups), autorização de fabrico, resumo das características do produto e resumos críticos e detalhados das propriedades químicas/ biológicas/ farmacêuticas, segurança/resíduos e documentação de ensaios pré-clínicos/ clínicos.

Parte 2 – Informação farmacêutica

Engloba propriedades físico-químicas, biológicas ou microbiológicas, devem estar discriminados os dados relativos ao processo de fabrico, caracterização das propriedades, procedimentos e requisitos de controlo de qualidade, estabilidade, bem como a descrição da composição, do desenvolvimento e apresentação do MV. Os testes e controlos feitos às substâncias ativas, no produto intermédio e produto final também devem constar na documentação. Adicionalmente a informação da cadeia de fabrico, mencionando todos os processos que o medicamento é alvo até ao produto final, Estudos de estabilidade em tempo real e acelerada, de forma a definir o prazo de validade do medicamento. (Comissão europeia, 2018)

Parte 3

Parte 3.1 - execução de ensaios de segurança e de resíduos.

A segurança do medicamento e, no caso de medicamentos para uso em animais de consumo, estudos da presença de resíduos. A informação acerca da segurança deve incluir a identificação precisa do princípio ativo, estudos farmacológicos de farmacodinâmica e farmacocinética. Nos estudos toxicológicos devem ser apresentados estudos adicionais para toxicidade em administração única e administração repetida, tolerância das espécies e deve incluir, também, a toxicidade a nível reprodutivo, genotoxicidade, carcinogenicidade, segurança do utilizador e a avaliação do risco ambiental.

Parte 3.2 - Avaliação do risco ambiental

Tem como propósito verificar potenciais efeitos nefastos que a utilização do medicamento pode provocar no ambiente e identificar medidas cautelares que podem ser necessárias para reduzir esses riscos. A avaliação é conduzida em duas fases. A primeira fase é obrigatória e deve indicar a potencial exposição do ambiente ao produto e o nível de risco associado a qualquer exposição. Sendo a segunda fase surge quando os resultados da primeira fase indicam que o produto apresenta potencial risco de exposição no ambiente. O requerente terá de avaliar o(s) potencial(ais) risco(s) que o medicamento veterinário poderá causar no ambiente. Podendo ser necessárias posteriores investigações para calcular o impacto do produto nos sistemas aquíferos, solo, água, ar e organismos que não são o alvo da utilização do medicamento veterinário.

Parte 4 - Testes de eficácia

Representados pelos ensaios pré-clínicos e clínicos. Estes são necessários para estabelecer a atividade farmacológica e a tolerância do produto. Neste estudo são também avaliados os parâmetros de farmacodinâmica, farmacocinética e desenvolvimento de resistência, este último só deverá ser incluído, caso seja pertinente para o MV, nas espécies para os quais o

Anexo II - Elementos e documentos adicionais para comprovação de segurança e eficácia de um medicamento veterinário.

A. Elementos e documentos

O processo respeitante aos estudos de segurança e eficácia deve conter uma introdução que defina o assunto e especifique os testes efetuados nos termos do disposto nas partes 3 e 4, bem como um resumo e referências bibliográficas pormenorizadas. O resumo deve incluir uma análise objetiva de todos os resultados obtidos e conduzir a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento veterinário imunológico em questão. Deve ser indicada e justificada a omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados.

B. Estudo laboratoriais

Para cada estudo, devem apresentar-se os elementos que se seguem:

1. Resumo;
2. Denominação do organismo que efetuou os estudos;
3. Protocolo experimental pormenorizado, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados, e informações como a espécie ou raça dos animais, categorias de animais, origem dos mesmos, sua identificação e número, condições em que foram instalados e alimentados (referindo designadamente a ausência de quaisquer microrganismos patogénicos e/ou anticorpos específicos e a natureza e quantidade dos aditivos eventualmente presentes na sua alimentação), a dose, via, calendário e datas de administração, bem como a descrição e justificação dos métodos estatísticos utilizados;
4. No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram sujeitos a tratamento;
5. No que respeita aos animais tratados, se for o caso, indicação sobre se receberam o produto ensaiado ou outro produto autorizado na Comunidade;
6. Todas as observações e resultados gerais e individuais obtidos (bem como médias e desvio-padrão), favoráveis ou desfavoráveis. Os dados devem ser apresentados com o pormenor suficiente para que possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor. Os dados brutos devem ser apresentados em tabelas. A título explicativo ou ilustrativo, os resultados podem ser acompanhados de reproduções de registos, fotomicrografias, etc.;
7. Natureza, frequência e duração das reações adversas observadas;

8. Número de animais retirados prematuramente dos estudos e respetivos motivos;
9. Análise estatística dos resultados, caso tal seja necessário para o programa de ensaios, e a variância dos dados;
10. Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;
11. Todas as informações relativas aos medicamentos veterinários (para além do medicamento estudado) cuja administração foi necessária no decurso do estudo;
12. Uma análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

C. Estudos de campo

As informações sobre os estudos de campo devem ser suficientemente pormenorizadas para que permitam uma apreciação objetiva. Devem incluir o seguinte:

1. Resumo;
2. Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
3. Local e data de administração, código de identificação associado ao nome e morada do proprietário do(s) animal(ais);
4. Especificação do protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados e informações como a via e o calendário da administração, a dose, as categorias de animais, a duração da observação, a resposta serológica e outras investigações efetuadas nos animais após a administração;
5. No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram sujeitos a tratamento;
6. Identificação dos animais tratados e de controlo (coletiva ou individual, conforme adequado), designadamente: espécies, raças ou variedades, idade, peso, sexo e estado fisiológico;
7. Breve descrição do método de criação e alimentação, com indicação da natureza e quantidade de quaisquer aditivos presentes na alimentação animal;
8. Todos os elementos relativos às observações, rendimentos e resultados (incluindo médias e desvio-padrão); caso se tenha procedido a testes e medições individuais, devem apresentar-se os dados individuais;
9. Todas as observações e resultados dos estudos, favoráveis ou desfavoráveis, com indicação de todas as observações e resultados dos testes objetivos de atividade necessários para a avaliação do medicamento; devem especificar-se as técnicas utilizadas e a importância de eventuais variações nos resultados deve ser explicada;
10. Efeitos no rendimento dos animais;
11. Número de animais retirados prematuramente dos estudos e respetivos motivos;

12. Natureza, frequência e duração das reações adversas observadas;
13. Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;
14. Informações completas sobre os medicamentos (exceto o objeto de estudo) administrados prévia ou concomitante mente com o medicamento testado ou durante o período de observação; indicações sobre quaisquer interações observadas;
15. Uma análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

Anexo III - Dados a incluir no relatório de gestão de sinais

Os dados a introduzir devem incluir os seguintes campos:
Informações administrativas:

- Nome do(s) medicamento(s) veterinário(s),
- titular da autorização de introdução no mercado,
- substância(s) ativa(s).

Por sinal: uma entrada que especifique a espécie e o(s) termo(s) preferido(s) VeDDRA ou o tipo de acontecimento(s) adverso(s), o número cumulativo de casos, com um breve resumo da análise dos casos e a conclusão sobre a avaliação (propondo a refutação do sinal ou o encerramento da monitorização). Para sinais que são considerados sob monitorização apertada e que já foram submetidos mais de seis meses antes da data de vencimento, a entrada de sinal existente deve ser atualizada até à data de vencimento com um resumo dos casos novos e semelhantes recebidos desde a última atualização.

Para sinais sob monitorização rigorosa durante um longo período (por exemplo, mais de 2 anos), a interrupção da monitorização rigorosa pode ser proposta no momento da apresentação anual (ou seja, na data de vencimento) com uma justificação pormenorizada. Os sinais refutados de apresentações anuais anteriores sem novas informações relevantes disponíveis não precisam de ser novamente apresentados.

Anexo IV - Formulário comunitário veterinário para notificação de suspeita de reação adversa destinado a veterinários e profissionais de saúde.

DATA DA SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA/...../.....	Tempo entre a administração e a reação em minutos, horas ou dias	Número de tratados _____ Número reagindo _____ Número de mortos _____	Duração da reação adversa em minutos, horas e dias
DESCRIÇÃO DO EVENTO (<i>Problema de segurança em animais ou Problema de segurança em humanos/Falha na eficácia prevista/Problemas de intervalo de segurança/Problemas ambientais – Por favor, descreva:</i> Indique, também, se a reação foi tratada, como, com o quê e qual foi o resultado.			
OUTROS DADOS RELEVANTES (ANEXE FOLHAS ADICIONAIS SE FOR NECESSARIO p. ex.: investigações realizadas ou a decorrer, uma cópia do relatório médico para os casos em humanos)			
CASO HUMANO Se o caso notificado se refere a um ser humano, por favor, complete os detalhes da exposição a seguir			
• Contacto com animal tratado ☐ • Ingestão oral ☐ • Exposição tópica ☐ • Exposição Ocular ☐ • Exposição a injeção ☐ dedo ☐ mão ☐ articulação ☐ outro ☐ • Outro (deliberado....) ☐ Dose de exposição:			
Se não concorda que o seu nome completo e endereço sejam enviados ao titular da AIM, se for pedida mais informação, p. f., assinale com uma cruz ☐			
Data: _____ Local: _____ Nome e assinatura do notificante: _____			
Ponto de Contacto (telefone) (se diferente do número na página 1)			

Formulário a ser enviado à Direção Geral de Alimentação e Veterinária Campo Grande, 50. 1700-093 LISBOA Faxe 217 808 251 farmacovigilancia.vet@dgav.pt				CONFIDENCIAL <i>Somente para uso oficial</i> Número de Referência		
Telefone 217 808 221 Endereço Web dg.v.min-agricultura.pt						
IDENTIFICAÇÃO		<u>NOME E ENDEREÇO DO NOTIFICANTE</u>		NOME E ENDEREÇO/ REF. DO PACIENTE <i>(de acordo com a lei nacional)</i>		
Problema de Segurança em animais ☐ em humanos ☐ Falha na eficácia prevista ☐ Problemas de Intervalo de Segurança ☐ Problemas ambientais ☐		Veterinário ☐ Farmacêutico ☐ Outro ☐ N.º de telefone: N.º de faxe:				
PACIENTE(S) <i>Animal(ais)</i> ☐ <i>Humanos</i> ☐ <i>(para humanos, preencha, abaixo, apenas a idade e o sexo)</i>						
Espécie	Raça	Sexo	Estado	Idade	Peso	Razões para o tratamento
		Fêmea ☐ Macho ☐	Esterilizado ☐ Gestante ☐			
MEDICAMENTO(S) VETERINÁRIO(S) ADMINISTRADO(S) ANTES DA SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA <i>(se foram administrados mais medicamentos que as colunas disponíveis, por favor, copie este formulário)</i>						
Nome do medicamento veterinário administrado	1	2	3			
Forma farmacêutica e dosagem (ex.: comprimidos de 100 mg)						
Número de AIM						
Número de lote e validade						
Via/local de administração						
Dose/Frequência						
Duração do tratamento/ Exposição Data do início Data do fim						
Quem administrou o medicamento veterinário? (veterinário, proprietário, outro)						
Pensa que a reação é devida a este produto?	Sim ☐ / Não ☐	Sim ☐ / Não ☐	Sim ☐ / Não ☐			
O titular da AIM foi informado?	Sim ☐ / Não ☐	Sim ☐ / Não ☐	Sim ☐ / Não ☐			

Anexo V - Formulário “Yellow card” para comunicação de eventos adversos em formato papel, no sistema de farmacovigilância inglês.



**Veterinary
Medicines
Directorate**

Department for Environment, Food and Rural Affairs

Veterinary Medicines Directorate
FREEPOST KT 4503, Woodham Lane,
New Haw, Addlestone, Surrey KT15 3BR
Tel No: +44 (0)1932 338427

This form should be completed in BLOCK LETTERS and sent to the FREEPOST address above whenever a suspected adverse reaction or lack of efficacy is observed in animals during or after the use of a veterinary medicine. Adverse reactions in animals following use of human medicines under the cascade can also be reported.

PHARMACOVIGILANCE UNIT: ADVERSE EVENT REPORTING FORM
Be green, report online! Go to www.gov.uk/report-veterinary-medicine-problem

All Reporters MUST complete this section

Names of products suspected to be involved in adverse event	Product number (on label)*	Batch number	Date product administration started	Date product administration ended	Amount administered	Site and route administered

*The product number is preceded by VM or EU Please continue on separate sheet if you need more space

Have the product manufacturers been informed? YES ☐ NO ☐

The VMD will process your personal data in accordance with the VMD's personal information charter at www.gov.uk/government/organisations/veterinary-medicines-directorate/about/personal-information-charter, which includes a link to the VMD's privacy notice. We ask for contact details so we can get in touch if we need more information. If you do not want us to contact you, please tick this box ☐

Name and address of the person sending this form to the VMD

Postcode:

Email Address:

Contact Tel No:

Reporter role (please circle): Owner / Vet / VN / SQP / Pharmacist

Name and postcode of vet involved (if different from reporter)

Postcode:

Date:

Your reference (animal ID)

Details of animal suspected adverse event(s)

No. of animals treated on this occasion No. of animals reacting or not responding No. of deaths No. of animals recovered

Who administered products (e.g. vet, owner) Previous use of product in this animal(s) YES ☐ NO ☐ Previous reaction / lack of efficacy to product by this animal(s) YES ☐ NO ☐

Date reaction / lack of efficacy observed	Species/breed	Weight kg	Age	Sex (M/F)	Nature of reaction / lack of efficacy. Continue on a separate sheet if needed

Time to onset of adverse event symptoms

Duration of adverse event symptoms

Details of any products given concurrently, including when they were given (products not suspected to be responsible for adverse event)

Previous vaccination history (if immunological product involved)

Post mortem and/or laboratory tests: Have any post mortems or relevant diagnostic tests been performed? YES ☐ NO ☐
If YES, please attach copies or forward to VMD in due course.

Immediate treatment given (if any)

Reasons for using products being reported.

Comments: If you have any comments or further information, please continue on a separate sheet.
Receipt of this form will be acknowledged.

Anexo VI – Formulário “Yellow card” para comunicação de eventos adversos em formato digital, no sistema de farmacovigilância inglês.

 Veterinary Medicines Directorate

Online form

Animal Adverse Reaction Reporting

This screen is for recording information about the products involved. Please enter as much information as possible and when complete, click on "Add". Fields marked with a * are required. If more than one product was involved, you will have the opportunity to add further products on the next screen by pressing the 'Add Another Product' button.

Product details

Product Name:*			
MA No:			
Batch/Lot No:			
Batch/Lot Expiry Date:	Year 2021	Month 1	Day 1
Administration Start Date:*	2021	Month 1	Day 1
	Please select correct year and if possible the month and day		
Person Who Administered Product	Please Select		
Administration Route	Please Select		
Administration Duration:			
Administration Duration Unit:	Please Select		
Dose Details:			
Reason For Using Product:			
Do you think this product contributed to the adverse signs observed?:*			

Anexo VII - Entrevista realizada à Veterinary Medicines Directorate

De: Adverse Events adverse.events@vmd.gov.uk  
Assunto: RE: Veterinary Pharmacovigilance thesis
Data: 17 de agosto de 2022 às 18:33
Para: André Gonçalves andrefmg20@gmail.com
Cc: Adverse Events adverse.events@vmd.gov.uk

AE

Dear André Gonçalves,

Thanks for getting in touch again with the VMD. Please see below the responses to your questions regarding veterinary pharmacovigilance in the UK.

- what's the size of your pharmacovigilance team? How many people do you have to receive and manage adverse events that are reported?
The team is composed by 11 people. The Head of Team, 6 scientific assessors/inspector, and 4 administrative officers. Of these we have 3 assessors and 3 administrative officers in charge of receiving and managing the adverse event reports.
- What's the time frame between receiving an adverse event and concluding the process?
Our current requirements are that the adverse events considered to be serious have to be processed by the VMD within 15 days after receiving the report.
- Do you usually give feed-back to the person that submitted the adverse event or do you simply publish the regular pharmacovigilance report with all the information gathered?
We will not give individual feedback to the reporters on their case, but we may contact them if further information is needed. We do publish annual reports with summarised information.
- In your opinion, what's the main reason that people don't communicate an adverse event?
We believe that the main reasons could be, amongst others:
 - adverse event was not considered to be serious or is an already known adverse event
 - causality not evident
 - time it takes to report
 - lack of feedback from regulators or feeling that there will be no regulatory action
 - likelihood of product being withdrawn, which could be a problem in some sectors (poultry, fish, bees)
- Do Veterinary courses in universities have any lectures or modules about pharmacovigilance in their curriculum? Or does VMD lecture pharmacovigilance at universities?
Each Vet School will have its own curriculum so you would need to check with particular Universities if it includes pharmacovigilance and to what extent. The VMD gives a lecture at some Vet Schools in the UK to vet students in their clinical years of training. This includes a few slides on PhV (e.g. what it is, what you can report (AEs and SLEEs etc.), who can report, what we do with the data and why it is important etc.) and a worked clinical scenario example. To note, we currently don't go to all Vet Schools in the UK – although we attend all those who have accepted our offer. The VMD has also held a two week Extra-Mural Studies placement in 2021 and 2022 (for about six students each time) where we have provided more detail regarding the work of the VMD, including PhV.
- Do veterinary surgeons receive any pharmacovigilance courses provided by VMD or do they have to take them privately?
VMD does not provide any specific pharmacovigilance training for vets at the moment.
- In your opinion, do you think there's any improvement needed to increase adverse events communications by veterinary surgeons?
Under-reporting is a known global issue, which can potentially be improved in many different ways. In the UK, the reporting figures are good compared to other countries, although under-reporting is still considered to be an issue. Specifically some sectors such as fish, poultry, pig or bee sectors have very low reporting figures. The VMD is always looking for ways to improve reporting and encourage vets, nurses and other specialists, as well as owners and farmers to report any adverse events seen after the administration of a product to an animal. We try to raise awareness of the importance of pharmacovigilance in all veterinary sectors.
- Do you think the UK Pharmacovigilance system is up to date or can you suggest some ways it could be improved?
Although the UK pharmacovigilance system is up to date and using current international standards on all the pharmacovigilance activity that we do at the VMD, there is always room for improvement. The whole pharmacovigilance system is not only reliant on the individual reports that we receive. In the UK this system relies also on regular activity from both the Marketing Authorisation Holders and the VMD as the Regulatory Authority, to detect any changes on the benefit-risk balance of the approved products. We are currently in the process of moving into a Signal Management approach, similar to that of other regulators, such as the EMA. This will place more emphasis on the continuous signal detection activity throughout the year and early identification of issues that would require further regulatory action to mitigate for any possible risks identified. Further changes and improvements will be investigated in the future once we gain more experience with the new approach.

Please do not hesitate to contact us again if you require further information.

Best wishes,
Miguel.

Miguel Escribano



Miguel Escribano | Head of Pharmacovigilance Team | Authorisations Division
Alternative email: adverse.events@vmd.gov.uk | Phone: 01932 338491



The [VMD Information Hub](#) contains communications on current and future regulatory changes

Anexo VIII - Página de internet “eSubmission” para envio de relatório periódico de segurança



Home

Human eSubmission

- eCTD v3.2
- eCTD EU M1 specification

Veterinary eSubmission

eSubmission expert group

eSubmission expert group documents

External Links

Systems:

- Common Repository
- eAF
- eASMF
- ePMF
- CESP Delivery
- eSubmission Gateway & eSubmission Web Client
 - Delivery file UI
 - eSubmission Gateway
 - PAM submission form

PSUR Repository

- Industry access
- NCA access

Projects:

- eCTD v4.0
- DADI (eAF)
- Paediatric submissions
- SPOR
- eSignatures

eSubmission Gateway and eSubmission Web Client

eSubmission Gateway and eSubmission Web Client

The eSubmission Gateway and the [eSubmission Gateway Web Client](#) are electronic submission channels that allow the applicants to submit documents supporting all types of applications for human and veterinary medicines to the Agency securely over the internet in structured and non-structured formats. The web-based Gateway Web Client may be more suitable for small and medium-sized companies, however it is available for all applicants. The Gateway and the Web Client users will benefit from an automated confirmation of the technical validation feedback and an automated upload to the Agency's eCTD review system. The use of the eSubmission Gateway and the Web Client is mandatory for all human and veterinary submissions.

It is mandatory to use XML delivery files for submissions via the eSubmission Gateway and the Web Client.

News

28-01-2022

A new version of the eSubmission Gateway XML delivery file is now available

An updated version of the eSubmission Gateway XML delivery file user interface is now available. This update has introduced a large number of changes to the delivery files for Veterinary submissions reflecting the requirements/changes from the VMP-Reg (e.g. addition of new submission types, removal of submission types/submission units that are no longer relevant, update of available business units in relation to submission types for which no 'new applications' can be made once the new legislation is in force and addition of new values for Submission format dropdown menu).

Users should note that the delivery files created prior to the new release will not work after the go live.

18-01-2022

A new version of the eSubmission Gateway XML delivery file is now available

An updated version of the eSubmission Gateway XML delivery file user interface is now available. This update has introduced a small change to the delivery file (addition of new submission description 'Raw data pilot submission' for MAA 'additional information' (human domain only)). Further information on the Raw data pilot submissions will be published soon and this new submission description should only be used when it has been previously agreed that the product is taking part in the pilot.

Previously created delivery files should continue to work, however, it is always recommended to clear the cookies and the cache to ensure that the system works correctly .

11-03-2021

A new version of the eSubmission Gateway XML delivery file is now available

An updated version of the eSubmission Gateway XML delivery file user interface is now available. This update has introduced changes to the delivery file (addition of 'nitrosamine related' radio button for initial variation submissions (human domain only) and renaming the 'Customer Reference' field to 'purchase order number' for all relevant submission types and submission units (H&V).

Users should note that the delivery files created **prior to the new release** will **not work** after the go live.

08-03-2021

A new version of the eSubmission Gateway XML delivery file for veterinary changes is now available

An updated version of the eSubmission Gateway XML delivery file user interface for veterinary MRL and referral submissions is now available. This update has introduced changes to the delivery file (changes in the available submission units and mandatory use of customer number and Purchase Order number).

Users should note that the delivery files created **prior to the new release** will **not work** after the go live.

19-11-2020

A new version of the eSubmission Gateway XML delivery file is now available

An updated version of the eSubmission Gateway XML delivery file user interface is now available. This update has introduced multiple changes ranging from new fields to changing previously optional fields to mandatory fields and a major change for Paediatric submissions by completely transforming the delivery files for these types of submissions as we are preparing to extend the Common Repository to contain Paediatric submissions.

Users should note that the **delivery files created prior to the new release will not work after the go live.**

User Guidance

- [User guide to XML delivery file creation](#) (28.01.2022) **Updated**
- [Presentation on changes to the XML delivery file](#) (19.11.2020)
- [Presentation on changes to the Paediatric XML delivery file](#) (11.11.2020)
- [Presentation on changes to the XML delivery file – Veterinary ASMF](#) (27.02.2020)