

Editorial

SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA E GERAÇÃO DE SINAIS

O principal objectivo do sistema de notificação espontânea é a geração de sinais que levem à identificação precoce dos possíveis problemas decorrentes da utilização de medicamentos, permitindo, nomeadamente, a caracterização detalhada do perfil de segurança dos mesmos.

A **geração de sinal** constitui o primeiro passo no processo de identificação e caracterização de **novas reacções adversas medicamentosas (RAM)** e visa a **prevenção da morbi-mortalidade** potencialmente associada à utilização dos medicamentos.

Para atingir os seus objectivos, o sistema necessita de ser altamente sensível, ou seja, **deverá ser activado perante uma suspeita mínima**. Por outro lado, e para que possa gerar hipóteses em tempo útil, **deverá dispor da informação relevante o mais precocemente possível**. Deste modo, o médico notificador **deverá reportar rapidamente toda e qualquer suspeita de RAM grave ou não descrita** que lhe pareça razoavelmente fundada. Na dúvida, é preferível uma **actuação por excesso** do que por defeito, na medida em que o sistema dispõe dos mecanismos necessários para garantir a especificidade dos efeitos adversos identificados, quer através da validação dos casos individuais, quer através de metodologias próprias dos estudos epidemiológicos que seguidamente serão realizados.

Validação das RAM

A avaliação de causalidade entre um determinado medicamento e um caso ou conjunto de casos de um dado efeito adverso pode ser particularmente difícil. Alguns elementos clínicos revelam-se úteis no processo de validação, permitindo ajuizar da maior ou menor força de associação entre o efeito adverso notificado e o medicamento suspeito (ver Quadro).

A nível do **Centro Nacional de Farmacovigilância**, o **processo de validação** é desenvolvido por profissionais médicos que utilizam um método padronizado, com recurso a algoritmos e analisando criticamente todos os dados disponíveis. A informação necessária para a correcta validação dos casos é complementada pela consulta de bases de dados de RAM nacionais e internacionais e de dados relativos à utilização dos medicamentos suspeitos.

Neste número

Editorial	p. 1
Análogos dos nucleosídeos: esteatose hepática e acidose láctica	p. 2
Nifedipina de curta duração: revisão do perfil de segurança	p. 3
Insulinas, hipoglicemia e capacidade de condução	p. 3
Fenolftaleína: prescrição médica obrigatória	p. 4
Fármacos em estudo	p. 4

Elementos a valorizar no processo de validação da RAM

- Características da RAM descrita (**sintomas e sinais**).
- Relação **temporal** entre o início da terapêutica e o aparecimento do efeito adverso.
- Evolução das manifestações adversas após a **suspensão** do tratamento.
- Exclusão de causas **alternativas** para o efeito observado.
- Resposta à **reexposição** (acidental ou intencional) ao fármaco suspeito.
- Resultados de testes laboratoriais e outros **exames** realizados.
- Descrição **prévia** dos efeitos adversos observados (de acordo com o tempo de comercialização).

Quanto maior for a **força da associação** entre o efeito adverso observado e o fármaco suspeito, e quanto menor for a ocorrência espontânea dos sintomas adversos na população geral, menor será o número de casos necessários para gerar o sinal¹. De facto, e tratando-se de um efeito adverso raro, bastaria a ocorrência de duas ou três notificações de suspeita de RAM associada a um determinado medicamento para constituir um sinal que justifica uma confirmação posterior². Alguns autores têm mesmo sugerido que, nos casos em que se verifica uma associação forte entre o efeito adverso descrito e um determinado fármaco e em que estão bem documentados a melhoria após a suspensão e o reaparecimento do quadro após a reexposição, uma única ocorrência poderia ser suficientemente conclusiva quanto à associação suspeitada³.

Métodos de geração de sinal

A geração de sinal é um processo de avaliação sistemática e regular dos dados disponíveis, resultantes das notificações espontâneas, com o objectivo de identificar possíveis problemas relacionados com a segurança dos medicamentos. A intervalos regulares são feitas **listagens de novas notificações** de RAM recebidas. Estas listagens são analisadas por um **painel de peritos** que se pronuncia sobre a validade dos dados e sobre a possibilidade de se estar perante um problema de segurança dos medicamentos em causa. Este sistema apresenta contudo algumas limitações, nomeadamente, o número limitado de dados que é passível de ser analisado por cada perito e a falta de consistência na análise, com variações intra- e interindividuais significativas, na medida em que essa análise se baseia no julgamento subjectivo e na experiência individual.

Recentemente, têm sido realizados estudos com o recurso a sistemas informáticos, o que permite tratar grandes volumes de informação de uma forma automática, rápida e consistente. Encontra-se actualmente em desenvolvimento, no **Centro de Monitorização de RAM de Uppsala** (Suécia), um projecto que utiliza uma rede neuronal e os princípios do método Bayesiano. Esta rede produz uma matriz de nós interligados que permite escrutinar constantemente todas as notificações registadas e cruzar informação relativa aos efeitos adversos observados e aos possíveis fármacos associados. Estudos preliminares sugerem que a sensibilidade e a especificidade deste método parecem ser elevadas.

No **Centro Nacional de Farmacovigilância** temos vindo a desenvolver um método que irá permitir a **geração automática do sinal** na base de dados de RAM. Esse método baseia-se na utilização de um score resultante da análise e ponderação de um conjunto de factores, nomeadamente: i) a gravidade da RAM; ii) a descrição da RAM no Resumo das Características do Medicamento; iii) o grau de certeza na imputação do efeito adverso observado a um determinado medicamento; iv) o tempo de comercialização do medicamento; v) a ocorrência espontânea do efeito observado na população geral.

A notificação rápida, por parte dos profissionais de saúde, de todas as suspeitas de RAM grave ou não descrita no RCM, constitui um requisito fundamental para o funcionamento eficiente do sistema. Por outro lado, e na medida em que a validade do sinal depende em grande parte da qualidade das notificações, é importante que sejam fornecidos todos os elementos relevantes para uma adequada validação do caso notificado. Deste modo, os profissionais de saúde estarão a contribuir decisivamente para o conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos e para a melhoria da qualidade de vida dos seus doentes.

VM

Referências Bibliográficas

- 1 Auriche M, Loupi E. Does proof of causality ever exist in pharmacovigilance? *Drug Saf* 1993; 9: 230-235.
- 2 Begaud B, Moride Y, Tubert-Bitter P, Cheslerie A, Haramburu F. False-positives in spontaneous reporting: should we worry about them? *Br. J. Clin Pharmacol* 1994; 38: 401-404.
- 3 Temple RJ, Jones JK, Crout JR. Adverse effects of newly marketed drugs. *N. Engl J. Med.* 1979; 300: 1046-1047.

Análogos dos Nucleosidos: Esteatose Hepática e Acidose Láctica

A ocorrência de esteatose hepática e acidose láctica associada à terapêutica com análogos dos nucleosidos já é conhecida há alguns anos. Esta associação foi inicialmente descrita para a didanosina e posteriormente foram relatados casos com outros análogos dos nucleosidos, nomeadamente a zalcitabina e a zidovudina. Recentemente, na análise dos primeiros dados de segurança pós-comercialização da estavudina e da lamivudina, foram detectados vários casos de acidose láctica e esteatose hepática, alguns deles fatais. Hipoteticamente tem sido postulado que estas reacções poderão ser atribuídas a toxicidade mitocondrial.

Face aos dados mais recentes houve necessidade de se realizar uma análise cuidada deste tipo de reacções. A **maioria dos casos** ocorreu em doentes do **sexo feminino, obesos** ou sob terapêutica **concomitante com outros análogos nucleosídicos**. Na generalidade, estas reacções manifestaram-se **tardamente** após o início da terapêutica e foram **muitas vezes fatais**.

Com base nesta avaliação, e tendo em conta a gravidade das reacções adversas em causa, o risco de mortalidade, especialmente para a acidose láctica, e a utilização frequente de combinações destes fármacos, considerou-se necessário introduzir no RCM de todos os análogos dos nucleosidos aprovados nos países da União Europeia as seguintes informações:

• EFEITOS INDESEJÁVEIS

Foram descritos casos de **acidose láctica**, habitualmente associados a **hepatomegalia grave e esteatose**

hepática em doentes em terapêutica com análogos dos nucleosidos.

• PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Foram descritos casos de acidose láctica (na ausência de hipoxemia) habitualmente associados a hepatomegalia grave e esteatose hepática em doentes em terapêutica com análogos dos nucleosidos.

O tratamento com análogos dos nucleosidos deve ser interrompido em caso de aumento rápido dos níveis das aminotransferases, hepatomegalia progressiva ou acidose metabólica/láctica de etiologia desconhecida.

Deverá ter-se particular atenção quando se administram análogos dos nucleosidos a qualquer doente (em especial mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outro factor de risco conhecido para doença hepática. Estes doentes deverão ser cuidadosamente vigiados.

Estas alterações do RCM estão já em implementação em Portugal. Estes produtos continuarão em monitorização pelo Centro Nacional de Farmacovigilância pelo que, se tiver conhecimento de reacções semelhantes às descritas ou outras, agradecemos que as notifique.

AL

NOMES COMERCIAIS DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSIDOS COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: DIDANOSINA - VIDEX®; ESTAVUDINA - ZERT®; LAMIVUDINA - EPIVIR®; ZALCITABINA - HIVID®; ZIDOVUDINA - AMBRODIL®; APOZIDOVUDINE®; RETROVIR®; ZERA®; ZIDOVOL®, ZIDOVUDINA ANDROMACO®; LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA - COMBIVIR®.

Nifedipina de Curta Duração: Revisão do Perfil de Segurança

Na sequência de dados recentes que sugeriam que alguns antagonistas dos canais de cálcio poderiam estar associados a um risco aumentado de problemas cardiovasculares e de mortalidade (Held *et al.*, 1989; Goldbourt *et al.*, 1993; Furberg *et al.*, 1995; Opie e Messerli, 1995; Pahor *et al.*, 1995; Yusuf, 1995; Koenig *et al.*, 1996), a segurança deste grupo de fármacos esteve em avaliação a nível europeu. Face aos dados existentes, foi decidido que a avaliação deste risco se restringiria à nifedipina, nas formulações de curta duração. **Não parece haver razões que sustentem qualquer modificação na utilização das formulações de longa duração, particularmente no tratamento da hipertensão arterial** (Alderman *et al.*, 1997; McMurray e Murdoch, 1997).

Em Portugal, e em consonância com o procedimento europeu, o Centro Nacional de Farmacovigilância reavaliou o perfil de segurança da **nifedipina de curta duração**, de que resultaram algumas alterações ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) que em baixo se discriminam. Destacam-se a contraindicação no angor instável e no enfarte do miocárdio recente, e o risco isquémico indutível pela sua utilização no tratamento da hipertensão arterial, sendo fortemente desaconselhável a sua utilização nas crises hipertensivas.

CONTRAINDICAÇÕES

- Angina de peito instável.
- Enfarte agudo do miocárdio recente (até às primeiras 4 semanas).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Doença Isquémica Cardíaca

Dados epidemiológicos parecem mostrar que a nifedipina de curta duração no tratamento da doença isquémica

cardíaca pode estar associada a um aumento da mortalidade e morbidade, principalmente em doses elevadas. O tratamento com nifedipina de curta duração pode exacerbar a angina de peito.

Não existe evidência de que a nifedipina de curta duração seja benéfica na prevenção secundária do enfarte do miocárdio.

Hipertensão Arterial

O tratamento com nifedipina de curta duração pode induzir uma descida súbita da pressão arterial, com flutuação marcada dos valores tensionais, taquicardia reflexa, estimulação simpática e compromisso circulatório em órgãos nobres.

INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS

A nifedipina de curta duração poderá ser utilizada, entre outras, nas seguintes indicações:

- Hipertensão arterial;
- Angina de peito crónica estável e angina vasoespástica (angina de Prinzmetal ou variante).

Está contraindicada na angina de peito instável e no enfarte agudo do miocárdio recente (até às primeiras 4 semanas).

POSOLOGIA

A dose máxima diária não deve exceder os 60 mg.

NOMES COMERCIAIS DE NIFEDIPINA DE CURTA DURAÇÃO COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: ADALAT 50; ADALAT 10; ANGIPINA 10; ANGIPINA 5; BESIPIINA; CARDIOFAR; COMPACOR; FEDANGIL; MEBORILAN; MEDIPINA; NIFEDATE; NIFEDEX; NIFEDIN; NIFEDIPINA CAPS; NIFUCALMA; ZENUSIN.

Insulinas, Hipoglicemia e Capacidade de Condução

Na sequência da avaliação da informação sobre segurança relativa a uma **insulina lispro** aprovada para todos os Estados Membros da União Europeia, foram valorizados **alguns casos de acidentes de viação** possivelmente relacionados com episódios de hipoglicemia ocorridos durante a terapêutica com esta insulina. A insulina lispro é um análogo da insulina humana obtida por recombinação genética a partir de E. coli. Quando comparada com a insulina convencional, tem um rápido início de acção (aproximadamente 15 minutos) e uma curta duração de acção (2 a 5 horas).

O Comité de Especialidades Farmacêuticas da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) concordou com a actualização do Resumo das Características do Medicamento (RCM) da referida insulina, tendo sido proposta também a elaboração de um *Core European Wording of Insulin Driving Warnings*, ou seja, a harmonização a nível europeu das recomendações de segurança constantes no RCM de **todas as insulinas quanto à condução de veículos e utilização de máquinas**. A questão da harmonização destas recomendações de segurança foi também discutida e aprovada pelo Grupo Europeu de Farmacovigilância. A nível nacional, foram consultados os Colégios de Endocrinologia, de Medicina Interna e de Medicina Geral e Familiar, da Ordem dos Médicos, assim como a Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Os pareceres recebidos revelaram-se favoráveis.

Assim, deverá ser a seguinte a redacção do capítulo referente a **EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUÇÃO E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS**:

- No Resumo das Características do Medicamento - **RCM** (entregue aos profissionais de saúde pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado):

"A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou utilização de máquinas)."

- No Folheto Informativo - **FI** (incluso na embalagem do medicamento):

"Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo). Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:

- ter frequentes episódios de hipoglicemia;
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes."

CR

Fenolftaleína: Prescrição Médica Obrigatória

A fenolftaleína é utilizada como **laxante** em alguns produtos farmacêuticos de prescrição médica não obrigatória, sendo a dosagem média diária recomendada de 50 a 200 mg por via oral.

A fenolftaleína foi avaliada quanto à sua toxicidade e ao seu potencial carcinogénico e mutagénico no âmbito do Programa Nacional de Toxicologia (NTP) dos Estados Unidos da América, no princípio da década de noventa. Os dados preliminares desses estudos¹, publicados em 1995, indicavam que haveria um **potencial carcinogénico em ratos e roedores**, tendo sido objecto de análise pelo Comité de Avaliação de Carcinogenicidade no Centro de Avaliação e Investigação da Food and Drug Administration (FDA). A maioria dos peritos concluiu que a fenolftaleína seria provavelmente genotóxica para os roedores, mas seriam necessários dados adequados para o demonstrar em seres humanos. Em Maio de 1996, a FDA recomenda a realização de estudos complementares em carta enviada às empresas que comercializavam esses produtos nos Estados Unidos. No ano seguinte, anuncia que dispõe de novos dados que aparentemente confirmariam os seus resultados tornados públicos anteriormente e propõe a alteração do estatuto dos produtos contendo fenolftaleína, **revogando o estatuto de medicamentos de prescrição médica não obrigatória**.²

Na União Europeia, foram analisados os estudos anteriormente mencionados por um grupo *ad-hoc* nomeado pela Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), vindo a colocar-se uma série de dúvidas metodológicas quanto aos modelos utilizados na investigação, nomeadamente:

- Em **dosas extremamente elevadas**, muito superiores às usadas em seres humanos, a fenolftaleína demonstrou ser carcinogénica em ratos e ter uma pequena actividade genotóxica *in vivo*.

- Alguns dos modelos utilizados (células embrionárias do hamster sírio) teriam **inúmeros problemas metodológicos**, sendo considerados inadequados para a avaliação do risco para a saúde humana.

A conclusão do grupo *ad-hoc* é que os dados actualmente existentes não permitem concluir da existência dos riscos mencionados em humanos, muito embora, e tendo em conta as limitações metodológicas apresentadas, se possa concluir existir esse risco potencial nos modelos apresentados (ratos e roedores).

As conclusões deste grupo foram posteriormente apresentadas e analisadas no Comité de Especialidades Farmacêuticas da EMA, a qual recomendou a todos os Estados Membros da União Europeia que, **na ausência de dados adequados** para uma avaliação científica do risco, será prudente restringir a disponibilidade dos produtos contendo fenolftaleína. Em Portugal, os produtos contendo fenolftaleína passam a ser de **prescrição médica obrigatória**.

A. Faria Vaz

Referências Bibliográficas

¹ NTP TR 455, no. 95-3390. USA: National Institute of Health.

² Laxative Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment to the Final Monograph. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Federal Register 62(169). September 2, 1997.

NOMES COMERCIAIS DE FENOLFTALEINA (ASSOCIAÇÕES) COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: AGARLAX®; AGAROL®; BYL®; CAROID®; DOCE ALÍVIO®; LAXATINA®; LAXOLEN®.

Fármacos em Estudo*

• abacavir • amoxicilina + ácido clavulânico • anestésicos halogenados • anfotericina B • anorexígenos • anti-histamínicos não sedativos • aprotinina • associações de analgésicos (salicilatos, pirazolona, paracetamol, em associação com cafeína) • bromocriptina • cânfora • carvedilol • cetorolac • cisapride • contraceptivos orais • **diidropiridinas de curta duração** • dipyridamol • droperidol • **fenolftaleína** • fluoroquinolonas • G-CSF (filgrastim, lenograstim, molgramostim) • glipizida • IECA • inibidores da protease • inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) • **insulina** • interferão β -1b • iotrolan • irinotecan • isotretinoína • meloxicam • metadona • mibefradil • minociclina • nicotina • **nucleosidos (análogos)** • olanzapina • pancreatina • paracetamol • piroxicam • sertindole • tamoxifeno • tamsulosina • terapêutica hormonal de substituição • ticlopidina • tramadol • vigabatrim • vitamina K • zafirlukast • zolpidem

* Em destaque os fármacos abordados neste número. A lista corresponde aos fármacos que se encontram presentemente a ser alvo especial de estudo (monitorização/informação) por parte do Centro Nacional de Farmacovigilância. Aqueles fármacos, no entanto, não correspondem necessariamente a produtos com problemas que venham a implicar alguma alteração nos respectivos Resumos das Características do Medicamentos (RCM) ou nas Autorizações de Introdução no Mercado (AIM).