

Editorial

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

Os Sistemas de Farmacovigilância surgem, a partir da década de sessenta, na sequência de problemas que surgiram com o uso de fármacos, nomeadamente os milhares de casos de facoméia associados à utilização da talidomida durante a gravidez.

A consciencialização de que os **ensaios clínicos pré-comercialização** não permitem, por razões metodológicas, um conhecimento adequado da segurança dos medicamentos, levou à criação de estruturas que monitorizassem a segurança dos fármacos após a sua comercialização. Em **1963**, a 16.ª Assembleia Mundial da **OMS**, reunida em Genebra, determina a criação de um **Programa Mundial de Monitorização de Reacções Adversas Medicamentosas**.

Em **Portugal**, o **Sistema Nacional de Farmacovigilância** só foi criado em 1992, pelo Despacho Normativo 107/92, segundo o qual aquele Sistema abrangeria a informação relativa às Reacções Adversas Medicamentosas (RAM) notificadas pelas empresas farmacêuticas e pelos profissionais de saúde.

Os primeiros anos do sistema caracterizaram-se pelo esforço devotado à sensibilização de potenciais notificadores, com centenas de acções de divulgação e promoção da notificação espontânea de RAM, não se reflectindo contudo essa actividade no número de notificações recebidas pelo Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF). Um diagnóstico da situação em 1997 revelou: **taxa de notificação espontânea** por milhão de habitantes relativamente baixa; **reduzidos recursos técnicos e científicos** no CNF, impossibilitando o cumprimento das obrigações legais que o enquadramento na U.E. exige; **desconhecimento do Sistema** por parte de inúmeros profissionais de saúde.

Elaborou-se então um **plano de acção** para o **triénio 1997-99**, incluindo algumas medidas conducentes à resolução dos problemas detectados, das quais realçamos:

1. Adequação técnico-científica do Centro Nacional de Farmacovigilância.

Através do recrutamento de recursos científicos e técnicos aptos ao cumprimento das obrigações legais em matéria de farmacovigilância.

Neste número

Editorial	p. 1
Isotretinoína: reacções adversas psiquiátricas	p. 3
Minociclina: risco de hepatotoxicidade e lúpus	p. 3
ISRS (inibidores selectivos da recaptção de serotonina): sintomas de privação	p. 4
Fármacos em estudo	p. 4

2. Edição do Boletim de Farmacovigilância.

Foram editados, até ao momento, seis números do Boletim de Farmacovigilância, os quais foram distribuídos a todos os médicos e farmacêuticos do país. Os boletins têm permitido uma divulgação universal do Sistema a todos os potenciais notificadores, assim como a transmissão de informação sobre fármacos cujo perfil de segurança se encontra sob estudo no CNF.

3. Formação.

A formação tem sido um dos maiores investimentos do Serviço. Assim, para além da formação em exercício a que estão sujeitos todos os profissionais que colaboram no CNF, realçamos: o **mestrado em farmacoepidemiologia** que uma das nossas colaboradoras realiza na Universidade de Erasmus em Roterdão; o **Curso Internacional de Metodologias em Farmacovigilância** (com a colaboração de reputados especialistas da OMS, da Universidade de Erasmus e das Agências de Medicamentos de países da U.E.), destinado a representantes das A.R.S. e às Universidades; estão ainda programados até ao final do presente ano **cursos** destinados aos profissionais de saúde, realizados em colaboração com os departamentos de farmacologia das Universidades de Lisboa, Porto e Coimbra.

4. Criação de Núcleos de Farmacovigilância.

São necessários **recursos científicos** aptos a desempenhar funções nesta área e a criação de redes regionais que **aproximem** o Sistema dos serviços e dos potenciais notificadores.

As **Universidades** constituem relevantes focos de interesse, pois permitem dispor de dois dos instrumentos considerados cruciais para o desenvolvimento do Sistema - a proximidade dos serviços de saúde e a sua capacidade tecnológica. Por outro lado, a colaboração dos meios académicos com o Sistema Nacional de Farmacovigilância confere-lhes a oportunidade de aplicarem os seus conhecimentos ao mundo real. Esta relação biunívoca pode potenciar ganhos efectivos para todos.

O modelo contratual a adoptar com as Universidades caracterizar-se-á por uma grande flexibilidade, tendo em conta as necessidades efectivas da Farmacovigilância em Portugal. A cada um dos **centros** que se vier a constituir corresponderá um contrato-programa a ser financiado por **objectivos** realmente atingidos.

Os **Núcleos de Farmacovigilância** terão que obrigatoriamente articular-se com os Serviços de Saúde da área que lhes tiver sido adstrita e deverão demonstrar capacidade para a prossecução das seguintes **funções**:

1. Receber, valorizar, processar e **validar notificações espontâneas** de reacções adversas a medicamentos, sob estrita confidencialidade.
2. Divulgar e **promover a notificação** de reacções adversas medicamentosas.
3. Desenvolver **métodos de avaliação** das notificações de reacções adversas recebidas, e de **geração de sinais**.
4. Realizar **estudos de farmacoepidemiologia** no âmbito do Sistema Nacional de Farmacovigilância, quando solicitados.
5. Submeter ao INFARMED o **resultado das actividades** citadas e colaborar com o Centro Nacional de

Farmacovigilância na preparação de **informação** relevante para outros núcleos ou Autoridades Internacionais.

O **Centro Nacional de Farmacovigilância** é o órgão coordenador do Sistema Nacional de Farmacovigilância e o órgão técnico-científico do **INFARMED** nesta área. As suas **funções** são:

1. **Coordenar** as actividades dos Núcleos de Farmacovigilância.
2. Definir, desenhar e desenvolver **sistemas de informação** e as **bases de dados** do Sistema Nacional de Farmacovigilância.
3. **Validar** a informação contida nas bases de dados de reacções adversas.
4. Receber, avaliar e emitir **informação sobre reacções adversas** causadas por produtos que possam pôr em risco a Saúde Pública.
5. Representar a nível internacional o Sistema Nacional de Farmacovigilância e colaborar com os Centros Nacionais de Farmacovigilância de **outros países** (especialmente da U.E.), com a Agência Europeia do Medicamento e com a OMS.
6. Realizar ou coordenar **estudos** sobre a segurança de medicamentos.
7. Informar os titulares de **autorização de introdução no mercado** sobre notificações de RAM suspeitas que ocorram com os seus produtos.
8. Dar **formação** na área da farmacovigilância, em colaboração com as Universidades e outras entidades públicas ou privadas.

Para a concretização de todos estes projectos aguardamos, para breve, a publicação da **portaria regulamentadora do Sistema Nacional de Farmacovigilância** que permita a sua efectivação.

A. Faria Vaz

Isotretinoína - Reacções Adversas Psiquiátricas

A isotretinoína é um retinóide indicado no **tratamento de formas graves de acne resistentes à terapêutica habitual** (antibioticoterapia sistémica), nomeadamente *acne conglobata* e acne nódulo-quístico. Embora não se conheça o mecanismo de acção exacto deste fármaco, parece que ele inibe a função e diferenciação das glândulas sebáceas e a queratinização folicular, de uma forma dependente da dose.

A duração do tratamento varia de doente para doente e em função da dose diária, mas normalmente a remissão do acne é conseguida com um **ciclo de tratamento de 15 a 20 semanas**. Em caso de recidiva poderá ser efectuado um novo ciclo com isotretinoína, devendo fazer-se um **intervalo de pelo menos 8 semanas** antes do reinício do tratamento.

A maioria das reacções adversas associadas ao uso deste fármaco são idênticas às descritas para a hipervitaminose A, sendo ainda de salientar que se trata de um fármaco **terato-**

génico, pelo que está contraindicado em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar durante o tratamento.

Recentemente, uma reavaliação do perfil de segurança deste fármaco, realizada pela FDA, revelou vários casos de **síndrome depressivo (615 casos), alguns dos quais acompanhados de ideação suicida, por vezes fatal (em 12 casos)**, em doentes sob terapêutica com isotretinoína. Na realidade, desde a sua introdução no mercado em 1982, têm sido descritos casos de manifestações psiquiátricas em doentes tratados com este fármaco. A análise dos dados disponíveis nos EUA e nos países da União Europeia permitiu verificar que, nalguns dos casos relatados, estas reacções adversas se manifestaram **mesmo algum tempo após a suspensão ou o fim da terapêutica**. Relativamente à depressão, o início dos sintomas verificou-se **em média 1,5 meses após a instituição da terapêutica**, tendo a situação **revertido favoravelmente em cerca de metade** dos casos com a suspensão da isotretinoína.

Apesar dos dados disponíveis actualmente, torna-se **difícil o estabelecimento de uma relação causal definitiva** entre a terapêutica com isotretinoína e a ocorrência de depressão, psicose, ideação suicida e suicídio, dado que o acne e os problemas dermatológicos que o acompanham podem condicionar por si só ansiedade e/ou depressão. Têm sido descritos outros **factores de confundimento**, nomeadamente antecedentes pessoais do foro psiquiátrico, relação com períodos de *stress* emocional e psicológico, administração concomitante de outros fármacos, co-morbilidade (diabetes e anorexia) e antecedentes psiquiátricos familiares relevantes. É de salientar, no entanto, que houve casos de suicídio em que não foi detectado nenhum destes factores.

Este fármaco continuará assim, em monitorização pelo Centro Nacional de Farmacovigilância mas, perante as potenciais consequências destes efeitos adversos, o **Resumo das Características do Medicamento (RCM)** dos produtos com este princípio activo foi já **alterado** de modo a incluir as seguintes informações nas secções respectivas:

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Foram relatados casos de depressão, psicose e, raramente, tentativa de suicídio e suicídio, durante o tratamento

*com isotretinoína ou mesmo algum tempo após a sua descontinuação. É necessário particular cuidado em doentes com **história de depressão**. Todos os doentes devem ser **vigiados** relativamente ao desenvolvimento de sinais de depressão e, se necessário, devem ser submetidos a tratamento adequado.*

EFEITOS INDESEJÁVEIS

*Foram relatados casos de **depressão, psicose e, raramente, tentativa de suicídio e suicídio**, durante o tratamento com isotretinoína ou mesmo algum tempo após a sua descontinuação.*

Em Portugal não foi notificada nenhuma reacção adversa semelhante às descritas. Se tiver conhecimento de reacções deste tipo ou outras associadas a este fármaco, agradecemos que as notifique ao Centro Nacional de Farmacovigilância.

AL

NOMES COMERCIAIS DE ISOTRETINOINA (USO SISTÊMICO) COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: ROACCUTAN®.

Minociclina - Risco de Hepatotoxicidade e Lúpus

A minociclina é uma tetraciclina semi-sintética de largo espectro, muito utilizada como antibiótico de primeira linha no tratamento do acne. Apontam-se-lhe habitualmente algumas **vantagens** sobre as outras tetraciclinas, como: absorção mais rápida, não afectada pelos alimentos; menor frequência de administração, devido a uma semivida mais longa; menos efeitos secundários gastrointestinais; possibilidade de eficácia em casos de resistência às tetraciclinas em geral.

Em 1996, perante a suspeita de reacções adversas graves – hepatotoxicidade e lúpus eritematoso sistémico (LES) – com frequência superior à das restantes tetraciclinas, foi revisto, no Reino Unido, o perfil de segurança da minociclina. Assim, as **reacções adversas hepáticas** e as **reacções lupus-like** associadas à minociclina são raras (16 e 11 casos, respectivamente, notificados no Reino Unido, até 1994), mas podem ocorrer com maior frequência do que com outras tetraciclinas. Por outro lado, para as tetraciclinas em geral, estas reacções ocorrem no intervalo de 6 meses desde o início da terapêutica (81% nas primeiras 2 semanas), enquanto que para a minociclina apenas metade dos casos ocorreram nos primeiros 6 meses.

Com base na avaliação realizada, foi decidido **limitar o uso da minociclina a tratamentos de 6 meses**, os quais só devem ser **continuados se** for observada uma **resposta satisfatória** do acne e se as provas de **função hepática** se mantiverem dentro dos intervalos da normalidade.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) da minociclina irá sofrer as seguintes alterações, nas secções respectivas:

POSOLOGIA*

*O tratamento do acne deve ser mantido durante um período **mínimo de 6 semanas** e, de preferência, **não** deverá prolongar-se por um período **superior a 6 meses**. A manutenção da terapêutica para além dos 6 meses exige particular atenção para o eventual aparecimento de sinais ou sintomas de hepatite ou de lúpus eritematoso sistémico (LES). Em caso de **suspeita**, a terapêutica deverá ser imediatamente **suspensa**.*

CONTRAINDICAÇÕES

*Contraindicada em doentes com **insuficiência hepática**.*

EFEITOS INDESEJÁVEIS

*Tal como com as outras tetraciclinas, tem ocorrido aumento nos valores dos testes de função hepática e alguns casos de **hepatite** e de falência hepática aguda.*

* Acne 100 mg por dia.

Fátima Canedo

BIBLIOGRAFIA:

- Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E – Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *BMJ* 1996; 312: 169-172.
- Ferner RE, Moss C – Minocycline for acne. First line antibacterial treatment of acne should be tetracycline or oxytetracycline. *BMJ* 1996; 312: 138.

NOMES COMERCIAIS DE MINOCICLINA COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: CIPANCIN®, EVITIL®, MINITETRA®, MINOCIN®, MINOTREX®.

ISRS (Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina) - Sintomas de Privação

Os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) – fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina –, e antidepressivos relacionados – nefazodona (uma fenilpiperazina), venlafaxina (inibidor da recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina) –, têm vindo a ser estudados quanto à ocorrência de sintomas de privação na sequência da interrupção do tratamento.

O **risco** de reacções de privação parece ser **maior** com os compostos de **menor semivida**, como a paroxetina e a venlafaxina, mas esta poderá não ser a única explicação. De facto, a fluvoxamina, cuja semivida é semelhante à da paroxetina e que como ela é capaz de inibir o seu próprio metabolismo (embora em menor grau), parece estar associada a um risco mais baixo. Actualmente coloca-se a hipótese de que a afinidade da paroxetina para os receptores muscarínicos poderá ser um factor adicional a ter em conta na explicação do maior risco que lhe é atribuído. Os dados disponíveis para a nefazodona são escassos, mas esta deverá ser objecto de especial atenção dada a sua curta semivida. Quer a **fluoxetina**, quer o seu metabolito activo, têm uma **semivida longa**, o que pode levar a que as manifestações de privação sejam mais tardias e dificilmente reconhecidas como tal.

Entre as reacções mais vulgarmente referidas contam-se as perturbações do equilíbrio (tonturas, vertigens e ataxia) e digestivas (náuseas e vómitos), sintomas de tipo gripal (fadiga, astenia, mialgias), perturbações sensoriais (parestésias) e perturbações do sono (insónia, sonhos intensamente vividos). Também foram referidas ansiedade, agitação e irritabilidade.

Os sintomas manifestam-se geralmente **entre um e três dias após a interrupção do tratamento**, tendo-se verificado que, nos casos da paroxetina e da venlafaxina, não é de excluir a ocorrência de sintomas de privação durante o período de desmame gradual, o qual deve ser observado com todos os ISRS (com a possível excepção da

fluoxetina, dado o seu longo tempo de semivida). Os sintomas são geralmente **ligeiros ou moderados e transitórios**, resolvendo-se habitualmente no espaço de **duas semanas**. No caso de sintomas de maior gravidade, verifica-se que a reintrodução do medicamento seguida de uma redução ainda mais lenta da dose é geralmente eficaz.

Em Portugal, a informação respeitante a sintomas de privação contida no Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos vários ISRS não é uniforme, estando o Centro Nacional de Farmacovigilância a trabalhar no sentido de introduzir o mais rapidamente possível as alterações consideradas necessárias.

Assim, no capítulo PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO deverão passar a ser fornecidas as seguintes informações:

Foram relatados sintomas de privação com a suspensão do tratamento com ISRS. Os sintomas mais comuns incluem tonturas, parestesias, cefaleias, ansiedade e náuseas, sendo geralmente de intensidade ligeira a moderada e de curta duração. A fim de prevenir a ocorrência destes sintomas deve evitar-se a interrupção súbita do tratamento, recomendando-se um período de diminuição gradual da dose até à retirada completa do medicamento.

No caso da fluoxetina, e dado o seu tempo de semivida de eliminação prolongado, não parece justificar-se a recomendação de desmame gradual da medicação, embora não seja de excluir a possibilidade de ocorrência de sintomas de privação.

Ana Peres

NOMES COMERCIAIS DE **ISRS (E ANTIDEPRESSIVOS RELACIONADOS)** COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: **FLUOXETINA:** DIGASSIM®, NODEPE®, PROZAC®, PSIPAX®, TUNELUZ®; **FLUVOXAMINA:** DUMYROX®, LUVOX®; **PAROXETINA:** AROPAX®, CALMUS®, DEPREXINE®, OXEPAR®, SEROXAT®; **SERTRALINA:** ZOLOFT®; **NEFAZODONA:** NEFADAR®, SERZONE®; **VENLAFAXINA:** BITURAL®, EFEXOR®.

Fármacos em Estudo*

• 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 • dipiridamol • droperidol • glimepirida • **inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS)** • interferão β -1b • iotrolan • irinotecan • **isotretinoína** • lorazepam • meloxicam • **minociclina** • nicotina • pancreatina • paracetamol • piroxicam • sertindole • tamoxifeno • tamsulosina • terapêutica hormonal de substituição • terfenadina • ticlopidina • tiomersal • tramadol • vigabatrim • 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 dos Medicamentos (RCM) ou nas Autorizações de Introdução no Mercado (AIM).