

## Editorial

### *Os Grupos de Diagnósticos Homogéneos e as reacções adversas medicamentosas*

Os Grupos de Diagnósticos Homogéneos (GDH) são um sistema de classificação de doentes internados que permite definir, operacionalmente, os produtos de um hospital.

Os GDH tiveram a sua origem e desenvolvimento nos EUA (Universidade de Yale), nos anos 70, e começaram a sua implementação em Portugal nos anos 80, sob a orientação técnica de uma equipa de peritos da área, também provenientes da Universidade de Yale, a partir de um contrato entre o Ministério da Saúde Português e a referida universidade (1).

Esta base de dados, cujas responsabilidade e gestão são da competência do Instituto de Gestão Informática e Financeira (IGIF), tem como principal objectivo o estudo do consumo de recursos hospitalares e recebe dados de todos os hospitais do Serviço Nacional de Saúde, à excepção dos Açores e Madeira.

Alguns dos campos que se podem obter a partir destes dados são: código do hospital, sexo, idade, entidade financeira responsável, causa externa de lesão, diagnóstico de admissão, designação do serviço de admissão, designação de outros serviços durante o internamento (2.º, 3.º e 4.º), código do diagnóstico principal, códigos de outros diagnósticos, códigos de procedimentos, destino após a alta, dias na unidade de cuidados intensivos, tipo de admissão, dias nos serviços, dias de internamento, código de residência.

Estes campos são obtidos a partir dos dados constantes no processo de cada doente, os quais são codificados com base na "Classificação Internacional de doenças – Modificação Clínica" (CID.9. MC).

Se considerarmos que os internamentos hospitalares em Portugal são cerca de um milhão por ano e que a codificação dos GDH inclui códigos específicos para reacções adversas medicamentosas (RAM), somos facilmente induzidos a pensar que aquela base de dados pode ser de grande utilidade para a identificação de reacções adversas medicamentosas.

Assim, numa primeira abordagem e analisando apenas o triénio 1996-1998, constatámos que foi atribuído o código correspondente a "efeito adverso não especificado

## *Neste número*

<b>Editorial</b>	
<b>Os Grupos de Diagnósticos Homogéneos e as reacções adversas medicamentosas</b>	<b>p. 1</b>
<b>Pramipexol: adormecimento súbito</b>	<b>p. 3</b>
<b>Doxiciclina: risco de lesão esofágica</b>	<b>p. 3</b>
<b>Fármacos em Estudo</b>	<b>p. 4</b>

*Pode notificar através do impresso amarelo (médicos) ou azul (farmacêuticos), ou ainda, pelo telefone: 21 798 71 40 por fax: 21 798 71 55 on-line em <http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html> (página da Farmacovigilância).*

devido a medicamento utilizado correctamente" (código 995.2 da CID.9.MC) 416 vezes em 1996, 558 vezes em 1997 e 744 vezes em 1998, no conjunto dos diagnósticos (diagnóstico principal e outros diagnósticos).

Se considerarmos ainda outros códigos que também correspondem a RAM, tais como "choque devido a anestésico administrado correctamente", bem como patologias que são patognomónicas de RAM como "anemia hemolítica devida a exposição a medicamento", "hepatite medicamentosa" ou "ulceração esofágica de causa medicamentosa", os números acima referidos aumentam significativamente.

Patologias como agranulocitose, neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson, colite pseudomembranosa, entre outras, são também situações que são muitas vezes devidas a exposição a medicamentos.

Nesta abordagem inicial podemos identificar, no triénio 1996/1998, 262 casos a que foi atribuído o código 995.2 ("efeito adverso não especificado de medicamento ou substância biológica", em utilização terapêutica correcta e com especificação do grupo terapêutico) como diagnóstico principal, sendo que 50.8% correspondem aos cinco grupos terapêuticos com maior número de casos identificados –

antineoplásicos (20.2%), cardiotónicos glicosidos (16.4%), anticoagulantes (6.5%), analgésicos/antipiréticos (4.6%) e tranquilizantes benzodiazepínicos (3.1%) [Fig. 1].

**Percentagem de diagnósticos codificados como "Diagnóstico principal" segundo a CID.9.MC com o código 995.2 ("unspecified adverse effect of drug, medicinal and biological substance", em utilização terapêutica correcta), por grupos terapêuticos 1996-1998**

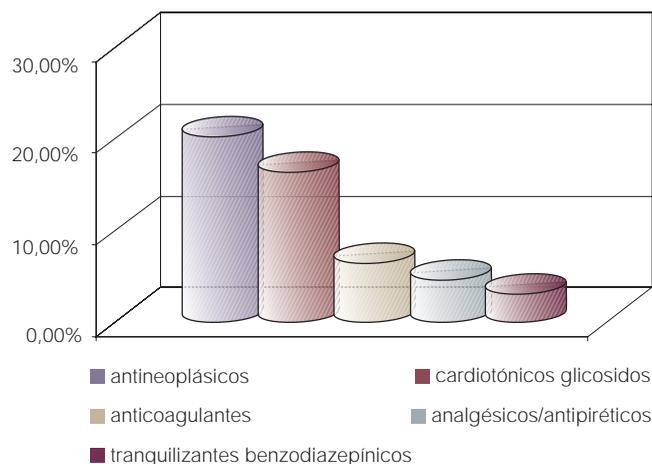


Fig. 1

Nestes números não estão incluídos os códigos E930-E949 que correspondem a "efeitos adversos provocados por medicamentos e substâncias biológicas em uso terapêutico correcto", nem todos os que incluem outras situações que também correspondem a reacções adversas, tais como os diagnósticos patognomónicos acima referidos.

Verificámos ainda o número de dias de internamento em que o diagnóstico principal foi também codificado com o referido código 995.2, durante o mesmo período de tempo, (1996/1998) e que foi de 415 em 1996, 892 em 1997 e 786 em 1998 [Fig. 2].

**Número de dias de internamento em que o diagnóstico principal foi codificado segundo a CID.9.MC com o código 995.2 ("unspecified adverse effect of drug, medicinal and biological substance", em utilização terapêutica correcta) nos anos de 1996 a 1998**

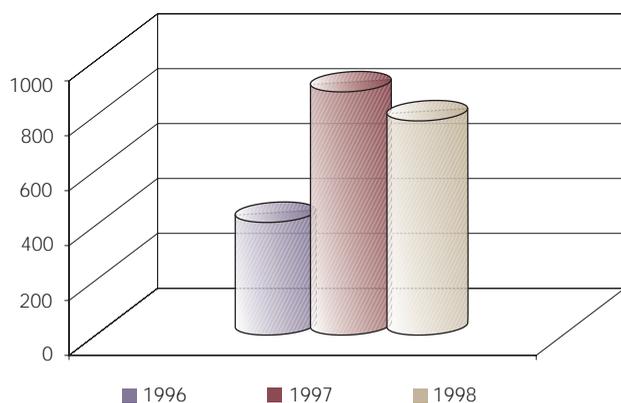


Fig. 2

Podemos concluir do que ficou dito que a base de dados dos GDH pode ser uma fonte importante para o estudo de RAM.

Todavia várias questões se colocaram nesta primeira abordagem:

- A constatação de que os registos de códigos atribuídos a RAM têm vindo a aumentar nos últimos três anos corresponderá a um aumento real das RAM em Portugal, ou antes a mais casos diagnosticados, ou simplesmente ao aumento do número de médicos codificadores nos hospitais?
- Verificámos também que há hospitais que contribuem com um número muito maior de notificações sobre RAM do que outros de idênticas dimensão e número de internamentos. Que factores poderão contribuir para este facto?
- Verificámos que os grupos terapêuticos que originam maior número de RAM são os antineoplásicos e cardiotónicos glicosidos, em primeiro lugar, seguidos de anticoagulantes, analgésicos/antipiréticos e tranquilizantes benzodiazepínicos. São estes grupos responsáveis pela maioria das RAM, ou estamos perante um viés de observação em que determinados serviços hospitalares e/ou médicos estão mais sensibilizados para a identificação destes casos?

Estas são apenas algumas das questões levantadas por uma primeira utilização da base de dados dos GDH. No entanto, parece indiscutível que esta se constitui como uma fonte de dados cuja potencialidade reside no manancial de estudo e exploração, não só no âmbito da Farmacovigilância como em outras áreas que agora se começam a delinear.

Ressalta daqui também a importância de uma codificação efectuada da forma mais correcta e alargada possível, a fim de que o sistema dos GDH se possa tornar uma fonte de dados importante e cientificamente válida.

É sabido que a carga burocrática que sobrecarrega os serviços médicos e seus profissionais não favorece a disponibilidade para tarefas que implicam o preenchimento de "mais um papel" – neste caso a ficha de codificação dos GDH. Pensamos, no entanto, que muitas vezes essa disponibilidade não é maior pela dificuldade em constatar, de forma directa e inequívoca, a utilidade da tarefa e os efeitos práticos da mesma.

No caso presente não resta dúvida que os GDH se constituem como um património de dados em crescimento que pode tornar-se uma das bases para a elaboração de estudos e trabalhos científicos, com uma dimensão talvez dificilmente ultrapassável a curto e a médio prazo em Portugal.

Regina Carmona\*, Carlos Matias Dias \*\*

(1) Fonte: IGIF (GDHs)

\* Médica do Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED

\*\* Médico de Saúde Pública do Observatório Nacional de Saúde (ONSA)

## Pramipexol: Adormecimento Súbito

O pramipexol, derivado da benzotiazolamina, é um agonista dopaminérgico não ergolínico. Em estudos *in vitro* demonstrou ter uma elevada especificidade de ligação e actividade intrínseca a nível dos receptores D<sub>2</sub>-dopamínicos, implicados na fisiopatologia do parkinsonismo. A afinidade e selectividade para estes receptores é superior à de outros agonistas dopaminérgicos como a bromocriptina e o pergolide.

Foi aprovado na União Europeia (UE) pela primeira vez em Outubro de 1997 para o tratamento de sinais e sintomas da doença de Parkinson em estado avançado, em associação com a levodopa, portanto no decurso da doença, quando a acção da levodopa conduz a períodos "off" ou se torna menos eficaz e surgem flutuações no efeito terapêutico. À data da elaboração do presente artigo, não se encontra ainda comercializado em Portugal, apesar de já o ser em diversos Estados-membros.

Desde o seu lançamento no mercado em Julho de 1997 nos EUA, cerca de 100.000 doentes a nível internacional utilizaram este medicamento, 10% dos quais na UE. Dados sobre a segurança do pramipexol, recentemente divulgados à Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) pelos titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), referem a ocorrência de 20 casos de adormecimento súbito nos EUA, catorze dos quais durante a condução de veículos e 9 deles envolvendo acidentes de viação.

Não foi possível ainda estabelecer um padrão na ocorrência deste efeito adverso. Estes episódios poderão ocorrer em qualquer altura após o início do tratamento e com qualquer dose no intervalo terapêutico recomendado. Alguns doentes não detectaram qualquer sinal prévio ao adormecimento, tal como sonolência excessiva. Nos casos em que essa informação é conhecida, não ocorreram novos episódios de adormecimento súbito após a redução da dose ou suspensão do tratamento.

Considera-se, pois, importante alertar os profissionais de saúde para a possibilidade de ocorrência de adormecimento súbito, efeito adverso raro mas potencialmente imprevisível, que pode pôr em risco a vida do doente e de outras pessoas. Assim, recomenda-se o seguinte:

- ✓ Os doentes sob terapêutica com pramipexol devem ser firmemente advertidos no sentido

de não conduzir e de evitar outras actividades potencialmente perigosas, como a utilização de máquinas;

- ✓ Devido à possibilidade de efeitos aditivos, é recomendada particular atenção no caso do doente estar medicado com outros sedativos ou ingerir bebidas alcoólicas;
- ✓ A incidência de sonolência encontra-se aumentada para doses superiores a 1,5 mg/dia.

Na sequência destes acontecimentos, foi acordado entre os titulares de AIM e a EMA, o reforço da informação sobre a segurança deste medicamento, sendo considerada necessária e urgente a alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo nas secções 4.2 *Posologia e modo de administração*, 4.4 *Advertências e precauções especiais de utilização*, 4.5 *Interacções medicamentosas e outras*, 4.7 *Efeitos sobre a condução e utilização de máquinas*, e 4.8 *Efeitos indesejáveis*.

Se tiver conhecimento de algum caso de adormecimento súbito em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos, agradecemos que notifique o Centro Nacional de Farmacovigilância. 99-Ago-31

CR

### BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA

- American Society of Health-System Pharmacists. *American Hospital Formulary Service Drug Information 1999*. Bethesda: AHFS; 1999.
- Parfitt K. *Martindale: the complete drug reference*. 32th ed. Tauton, Massachussets: Pharmaceutical Press; 1999.
- European Medicines Evaluation Agency. *European Public Assessment Report (EPAR) on Pramipexole*. Disponível em: <http://www.eudra.org/emea.html>
- European Medicines Evaluation Agency. *Public Statement on Sifrol®, Daquiran®, Mirapexin® (pramipexole)-sudden onset of sleep (EMA/20642/99 e EMA/23380/99)* (EMA- <http://www.eudra.org/emea.html>)

NOMES COMERCIAIS DE PRAMIPEXOL COM AIM EM PORTUGAL: *Daquiran®*, *Mirapexin®*, *Sifrol®*.

## Doxiciclina: Risco de Lesão Esofágica

A doxiciclina (derivada quimicamente da oxitetraciclina) é um antibiótico de largo espectro, aprovado em Portugal para o tratamento de uma grande variedade de patologias infecciosas, nomeadamente como primeira linha na uretrite, cólera, brucelose, doença de Lyme e diversas *rickettsioses*<sup>1</sup>.

O tracto gastrointestinal é um dos sistemas orgânicos com maior prevalência de reacções adversas medicamentosas<sup>2</sup>. A ocorrência de lesão esofágica induzida por certos fármacos, sobretudo alguns antibióticos e bifosfonatos, é uma situação reconhecida de há longos anos<sup>2,3</sup>. A ulceração esofágica é a reacção adversa mais descrita<sup>4</sup>.

Esta situação tem sido vulgarmente associada com a ingestão de cápsulas. Numa recente revisão de 81 notificações espontâneas de lesão esofágica com tetraciclinas (96% das quais relativas à doxiciclina), mais de 80% dos casos envolveram a formulação em cápsulas (as lesões esofágicas foram 22 vezes mais frequentes com as cápsulas do que com comprimidos) e os seguintes sais: cloridrato/hiclato e polifosfato sódico. A maior facilidade de aderência das cápsulas à superfície do esófago foi a razão apontada<sup>5</sup>.

Os dados disponíveis na Base de Dados de Reacções Adversas Medicamentosas da Organização Mundial de Saúde mostram, também, que a maior parte das notificações de lesão esofágica se relacionam com os sais de fosfato, cloridrato e hiclato, embora não tenham sido especificadas as formas farmacêuticas envolvidas (comprimidos ou cápsulas). O mono-hidrato de doxiciclina foi relacionado com a menor proporção da totalidade deste tipo de reacções adversas notificadas e não foram registados casos de lesões esofágicas associados com carragenato de doxiciclina.

Em Portugal, o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) do Infarmed recebeu, até à data, apenas três notificações de reacções adversas associadas à utilização de doxiciclina: dois casos relacionados com comprimidos (ulceração esofágica; vômitos e *pseudotumor cerebri*) e outro caso em que não foi possível identificar a forma farmacêutica (cefaleias, diarreia e náuseas). Este assunto tem sido objecto de análise a nível do Grupo Europeu de Farmacovigilância da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos e, conseqüentemente, do CNF.

De modo a reforçar a segurança na utilização deste medicamento e desta forma contribuir potencialmente para a diminuição da ocorrência de lesões esofágicas, o CNF considera necessário alertar os profissionais de saúde para as seguintes medidas:

- Este fármaco não deve ser prescrito a doentes com patologia esofágica de natureza obstrutiva, tais como estenose ou acalasia.
- Os doentes devem ser instruídos a tomar as cápsulas com um copo cheio de água, na posição ortostática, a permanecerem nesta

posição durante pelo menos 30 minutos após a toma e a não tomarem o medicamento antes de deitar.

- No caso de ocorrerem sintomas tais como disfagia ou dor retrosternal, deverá ser considerada a interrupção do fármaco e investigada uma eventual lesão esofágica.
- O tratamento dos doentes com refluxo esofágico conhecido deverá ser objecto de atenção especial. 99-Set-30

AG

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nirmal Joshi MD, Debra Q Miller MD. Doxycycline Revisited. Arch Intern Med 1997 July 14; 157:1421-1427
2. Bateman DN. Gastrointestinal disorders. In: Davies DM, editor. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th ed. Oxford; 1991; 230-244
3. Kathleen Parfitt, editor. Martindale: The complete drug reference. 32th ed. Taunton, Massachusetts: Pharmaceutical Press; 1999
4. Van Klinger B. Penicillins, cephalosporins and tetracyclines. In: Side Effects of Drugs Annual 7. Amsterdam: Excerpta Médica; 1983; 71
5. Champel V, Jonhville-Bera AP, Bera F, Autret E. Therapie 1997 Nov-Dez; 52(6): 587-9

NOMES COMERCIAIS DE DOXICICLINA COM AIM EM PORTUGAL: *Actidox®*, *Biocina®*, *Doryx®*, *Doxylets 100®*, *Doxytrex®*, *Pluridoxina®*, *Sigadoxin®*, *Tuazil®*, *Vibramicina®*.

#### Nota do Editor

No número anterior do Boletim (vol. 3, n.º 2), encontra-se incluído por lapso, na lista de nomes comerciais de corticosteróides nasais e de inalação, a designação "Rontilina". Em vez deste, deverá ler-se o respectivo nome comercial correcto: *Rontilona®*.

## Fármacos em Estudo\*

• albumina • amoxicilina + ácido clavulânico • anorexígenos • aprotinina • benfluorex • bromocriptina • cânfora • contraceptivos orais • corticosteróides intranasais e de inalação • dipiridamol • doxiciclina • ebrotidina • imunoglobulinas IV • inibidores da protease • inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) • inibidores da transcriptase reversa • interferão  $\alpha$ -2b • lorazepam • meloxicam • nefazodona • nevirapina • nimesulide • pramipexol • rituximab • terapêutica hormonal de substituição • tiomersal • trovafloxacina • vigabatrim

\* 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).