



Ministério da Saúde

# boletim de FARMACOVIGILÂNCIA

VOLUME 5 – NÚMERO 3 – 3.º TRIMESTRE 2001



## Editorial

### Gravidez e Fármacos na Internet

Conclui-se agora a discussão sobre medicamentos e gravidez, abordando a segurança das opções terapêuticas em problemas crónicos com impacto na gestação.

No último Número de 2000, apresentou-se um “menu” de ciber-endereços de farmacovigilância. Existem na Net inúmeros sites com interesse para profissionais e/ou público em geral que se concentram em temáticas de saúde e gravidez. Seleccionaram-se quatro com especial interesse para os profissionais de saúde envolvidos na prescrição ou dispensa de medicamentos a grávidas.

• **MOTHERISK**  
<http://www.motherisk.org/>

pesquisa em: inglês, francês



Site do Programa homónimo do Hospital for Sick Children (Toronto, Canadá) com uma publicação paralela parcial em papel (Motherisk Update) na revista Canadian Family Physician. Regularmente actualizado com a resposta fundamentada na evidência a dúvidas colocadas por utilizadores. É abordado todo o tipo de riscos, incluindo as exposições ocupacionais/ambientais ou a vírus, em períodos críticos da embriogénese, por exemplo. As respostas são de tal forma a serem transferíveis para uma tomada de decisão perante casos reais. O seu motor de pesquisa por palavras chave permite aceder a todos os artigos que se vão acumulando na base de dados. Um must. Acesso livre, sem necessidade de inscrição.

• **National Medicines Information Centre Therapeutics Bulletin**  
<http://www.stjames.ie/nmic/>



Site da Agência do Medicamento Irlandesa, já referenciado anteriormente. Em dois números do respectivo Boletim publicados em 1998 e 1999 faz uma revisão de fármacos recomendados na grávida com uma orientação por proble-

## Neste número

Editorial	p.1
Artigo Especial – Gravidez e utilização segura de fármacos – 2ª parte	p.1
Em Foco – Bupropiona: reacções adversas	p.4
Medicamentos e Exames Laboratoriais – Glicemia, creatinina, ácido úrico	p.4

mas na qual se inspirou o Artigo Especial deste dois últimos números.

• **SIMEG**  
<http://www.simeg.com>

línguas: português, inglês



Site português paralelo ao SIMed já referenciado anteriormente. Tem como objectivo auxiliar os profissionais na tomada de decisões que impliquem uma ponderação de risco-benefício do uso de medicamentos em grávidas. Através do preenchimento de um questionário on-line, o visitante tem acesso à opinião de consultores que procurarão esclarecer a sua dúvida específica.

• **TGA - Prescribing Drugs in Pregnancy** língua: inglês  
<http://www.health.gov.au/hfs/tga/docs/html/mip/medicine.htm>



Da Agência Australiana do Medicamento. Lista on-line de fármacos comuns organizados por órgãos e sistemas e classificados de acordo com a categorização australiana de risco (análoga à da FDA, mas com subdivisões da Categoria B que a tornam mais discriminativa e, para alguns medicamentos, mais clara). Uma excelente e sucinta página para consulta.

RP

**FICHA TÉCNICA** **Director:** Dr. António Faria Vaz (FV) **Editor:** Dr. Rui Pombal (RP) **Corpo Redactorial:** Dr.ª Adriana Gamboa (AG), Dr.ª Ana Araújo (AA), Dr.ª Anabela Lima (AL), Dr. António Lourenço (AN), Dr.ª Catarina Godinho (CG), Cecília Lima (CL), Cláudia Bicho (CB), Dr.ª Cristina Rocha (CR), Prof.ª Doutora Cristina Sampaio (CS), Dr.ª Fátima Canedo (FC), Dr.ª Fátima Vaz (FV), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa (RR), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.ª Regina Carmona (RC), Prof. Doutor Vasco Maria (VM); **Conselho Consultivo:** Prof. Doutor J. M. G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J. M. de Sousa Pinto; Dr. J. C. F. Marinho Falcão; Prof.ª Doutora Rosário Brito Correia Lobato; **Redacção e Administração:** INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt.; **Execução Gráfica:** GRÁFICA MAIADOURO; **Depósito Legal n.º** 115699/97. **ISSN** 0873-7118. **Tiragem:** 37.750 exs.

# Gravidez e Utilização Segura de Fármacos

## 2.ª Parte: Problemas Crônicos

### ••• Ansiedade, Insónia

As **benzodiazepinas** não parecem ser teratogêneos humanos *maior*. Há no entanto alguma evidência, ainda que pouco consistente, da sua possível associação (**1º trimestre**) com lábio leporino e outras malformações, pelo que a realização de uma **ecografia** de nível 2 é importante. Já a **exposição prolongada no último trimestre** se associa de forma mais consistente à síndrome do “bebé mole” e sinais e sintomas de privação, pelo que neste estadió da gestação, se a sua utilização for imprescindível, poderão preferir-se os fármacos de curta duração de acção. Nas mulheres que vêm a fazer terapêutica ansiolítica crónica, a sua suspensão súbita pode levar a síndromes de privação graves, à reagudização do distúrbio de base ou à substituição pelo consumo de etanol. O benefício penderá nestes casos para a **continuação da terapêutica se a patologia subjacente for grave**, eventual substituição por **buspirona** (categoria B da FDA), ou **desmame progressivo**.

### ••• Depressão

Cerca de 10% das mulheres sofrem de depressão durante a gravidez, podendo necessitar de suporte farmacológico, não obstante o **apoio psicológico**.

Apesar de alguns **antidepressivos tricíclicos** serem teratogénicos em animais, não se têm detectado diferenças significativas na ocorrência de malformações em relação à população geral, tornando-os uma razoável opção terapêutica na gravidez segundo alguns autores. Dos inibidores selectivos da recaptação da serotonina, a **fluoxetina** ou a **sertralina** (categoria B da FDA) poderão ser de **primeira escolha** pois já se dispõe sobre estes fármacos de relativamente mais dados de segurança.

Com os antidepressivos, a possibilidade de ocorrência de problemas perinatais como a prematuridade ou o síndrome de privação no recém-nascido, é baixa, transitória e independente da dose.

Em geral, aplicam-se os mesmos **princípios dos ansiolíticos** em relação à **suspensão** de terapêutica prévia à gestação (ver acima).

### ••• Distúrbios Psicóticos

Os **sais de lítio** são indubitavelmente **teratogénicos** quando administrados no primeiro trimestre da gravidez. De qualquer forma, o problema que se coloca sempre é o da **ponderação benefício-risco**, tanto para os neurolépticos de que se tem maior experiência, como o haloperidol, como para os mais recentes, como a clozapina, a olanzapina ou o risperidone. Em geral, não existem estudos apropriados que documentem o risco destes fármacos na gestação humana e/ou a evidência existente é indirecta ou inconsistente. Como para **todos os psicotrópicos**, a generalidade dos autores recomenda uma **abordagem individualizada e atenta, tendo em conta a natureza e a gravidade da doença de base**.

### ••• Epilepsia

Idealmente, o **controlo das crises** deve ser alcançado seis meses antes da concepção. Quando possível, deve tentar-se a **suspensão** da medicação, ou pelo menos a sua conversão para **monoterapia nas doses mais baixas possíveis**. Se tal não for exequível, deverá ter-se em conta que o **risco** de uma malformação congénita induzida pelos antiepilépticos, apesar de significativo, é claramente ultrapassado pelos riscos para

a mãe e para o feto de uma epilepsia não controlada. Note-se ainda que o risco de malformações *minor* em filhos de mulheres epiléticas, mesmo quando não foram expostos a fármacos *in utero*, é mais alto que na população em geral.

O **suplemento de folatos**, sobretudo com o uso do valproato de sódio, um mês antes e durante pelo menos o primeiro trimestre da gravidez, tem revelado interesse na redução de algumas malformações, nomeadamente as relacionadas com o tubo neural.

Após o diagnóstico de gravidez, a medicação não deve ser alterada. Nesta altura poderá ser aconselhado o **diagnóstico pré-natal**, com recurso à ecografia e à amniocentese, para diagnóstico de anomalias associadas aos anticonvulsivantes.

Deve ser efectuada a **monitorização sérica** daqueles, pois ocorrem alterações da farmacocinética durante a gravidez que podem diminuir a sua concentração sérica. A dose deve ser ajustada de acordo com a sua concentração, a frequência das crises e a ocorrência de efeitos acessórios.

Cerca de uma a três semanas antes do parto está recomendada a profilaxia da coagulopatia por deficiência dos factores dependentes da **vitamina K**.

### ••• Enxaqueca

A **terapêutica crónica e profiláctica** deve ser **evitada**. Em último recurso, o propranolol seria o fármaco de escolha, mas tem sido associado a atraso do crescimento intrauterino, bradicardia e hipoglicemia neonatais. As **medidas gerais**, a evicção de desencadeantes como a hipoglicemia e o recurso ao **paracetamol (eventualmente com um antiemético)** constituem a abordagem preferencial das crises. O **uso pontual de AINE** durante a primeira metade da gravidez é em geral seguro. Os **ergotamínicos estão contraindicados** pelos seus efeitos vasoconstritor e uterotónico. Não se dispõe de dados sobre os agonistas serotoninérgicos (sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano), pelo que devem ser evitados.

### ••• Dependência Nicotínica

A nicotinoterapia de substituição (pastilhas ou adesivos) ou a terapêutica com bupropiona **não** deve ser instituída durante a gravidez. No entanto, pensa-se que uma exposição inadvertida de curta duração durante o primeiro trimestre não causará provavelmente dano ao feto. Por outro lado, há autores que consideram que a utilização cuidadosa de adesivos de nicotina em mulheres previamente grandes fumadoras (**> 20 cigarros/dia**) **poderá ter uma relação benefício-risco positiva**.

### ••• Asma

O tratamento da asma na mulher grávida não varia, na sua essência, do tratamento da mulher não grávida: beta-agonistas, **cromoglicato de sódio**, **nedocromil**, **brometo de ipratrópio**, corticóides inalados. Pela maior disponibilidade de dados de segurança, serão possivelmente de preferir **terbutalina** ou **salbutamol** no caso dos beta-agonistas, e **beclometasona**, para a corticoterapia.

As **xantinas reservar-se-ão** para **segunda linha** e evitar-se-ão **no último trimestre**, devido ao risco de irritabilidade e apneia neonatal.

O uso de **corticosteróides sistémicos**, quando necessários nas **exacerbações**, parece ser seguro na gravidez; pode no entanto aumentar o risco de diabetes gestacional e, segundo alguns autores, induzir hipertensão.

Devido à sua introdução relativamente recente, os **antagonistas dos leucotrienos** (montelukast, zafirlukast) não serão opções de escolha na grávida, embora a sua utilização não pareça ser, em princípio, teratogénica.

### •• Hipertensão Crónica

A hipertensão está associada a cerca de 5-10% das gestações. As situações de difícil controlo com medidas não farmacológicas podem ser tratadas com **metildopa**. **A hidralazina e o propranolol são boas alternativas de segunda linha**. O propranolol deve ser suspenso 1 a 2 semanas antes do parto (risco de bradicardia e hipoglicemia neonatais) e, embora menos eficaz, pode ser substituído nessa altura por hidralazina.

Tem surgido evidência de que os antagonistas do cálcio, nomeadamente a nifedipina, poderão ser seguros na gravidez, mas são necessários mais estudos (risco de hipóxia fetal por hipotensão materna).

Os diuréticos são de evitar, devido ao risco de distúrbios electro-líticos no feto e trombocitopenia.

O uso **de inibidores da enzima de conversão da angiotensina** e de **inibidores da angiotensina** está **contraindicado** na gravidez pela sua demonstrada teratogenicidade, nomeadamente nos 2º e 3º trimestres. Em princípio, uma curta exposição acidental no início da gravidez não trará problemas, mas a mudança para outro anti-hipertensor deverá ser feita logo que a gestação seja diagnosticada.

### •• Miscelânea

#### • ACNE

Retinóides teratogénicos; isotretinoína oral de elevado risco.

#### • ANESTESIA LOCAL

Em geral segura.

#### • CONECTIVOPATIAS

Corticosteróides orais (dose mais baixa eficaz), se indispensáveis. (Hidroxi)cloroquina a evitar; suspender imunossuppressores e DMARDs.

#### • DIABETES MELLITUS

Insulina deverá substituir antidiabéticos orais (risco de hipoglicemia fetal/neonatal).

#### • DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Suplementação com ferro, polivitamínico e ácido fólico. Manutenção com sulfasalazina ou, se já previamente instituída, melsalazina ou olsalazina. Corticosteróides rectais, ou mesmo orais (dose mais baixa eficaz), se necessário. Antidiarreicos, espasmolíticos e imunossuppressores não recomendados.

#### • HIPERPROLACTINEMIA

A utilização de bromocriptina poderá ser indispensável para permitir a própria fertilidade.

#### • HIPO/HIPERTIROIDISMO

Tiroxina: categoria A. Antitiroideus: risco comprovado de bócio neonatal.

**A exposição inadvertida, durante a gravidez, a um fármaco de perfil pouco conhecido ou a um conhecido teratogéneo e, sobretudo, o respectivo desfecho, devem ser notificados.** A notificação deste tipo de ocorrências constitui um importante instrumento para a monitorização da segurança de medicamentos na gravidez e decorrente apoio aos prescritores, dados os problemas éticos e metodológicos inerentes à realização de estudos nesta área.

### BIBLIOGRAFIA (1ª E 2ª PARTES)

- Addis A, Dolovich LR, Einarson TR, Koren G. Can we use anxiolytics during pregnancy without anxiety? Canadian Family Physician 2000;46:549-51.
- Cowl CT *et al.* Physician's drug handbook, 9th Ed. Springhouse: Springhouse Corporation; 2001.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998 Sep26; 317(7162):839-43.
- Einarson A, Selby P, Koren G. Discontinuing antidepressants and benzodiazepines upon becoming pregnant: beware of the risks of abrupt discontinuation. Canadian Family Physician 2001;47:489-90.
- Einarson, A, Ho, E, Koren G. Can we use metronidazole during pregnancy and breastfeeding? Putting an end to the controversy. Canadian Family Physician 2000;46:1053-4.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001 Apr 7;357(9262):1076-9.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. New England Journal of Medicine 1998;338(16):1128-36.
- Kulin NA, Pastuszak A, Koren G. Are the new SSRIs safe for pregnant women? Canadian Family Physician 1998;44:2081-3.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook 7th Ed. Hudson: Lexi-Comp; 1999.
- Lalkin A, Loebstein R, Addis A, Koren G. Therapeutic approach to hypertension during pregnancy. Canadian Family Physician 1998;44:1245-7.
- Lalkin A, Magee L, Addis A, Loebstein R, Koren G. Acid-suppressing drugs during pregnancy. Canadian Family Physician 1997;43:1923-4.
- Mazzotta P, Gupta A, Addis A, Maltepe C, Koren G, Magee L. Pharmacologic treatment of nausea and vomiting during pregnancy. Canadian Family Physician 1998;44:1455-57.
- Rubin, P. Prescribing in pregnancy. London: BMJ Books; 2000.
- Saling E, Schreiber M, al-Taie T. A simple, efficient and inexpensive program for preventing prematurity. J Perinat Med 2001;29(3):199-211.
- Snowden HM, Renfrew MJ, Woolridge MW. Treatments for breast engorgement during lactation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD000046
- Treatment of Common Medical Problems in Pregnancy Part I. The National Medicines Information Centre 3(3). Available at URL at: <http://www.stjames.ie/nmic/vol3-3.html>
- Treatment of Common Medical Problems in Pregnancy Part II. The National Medicines Information Centre 3(4). Available at URL at: <http://www.stjames.ie/nmic/vol3-4.html>
- URL: <http://www.health.gov.au/hfs/tga/docs/html/mip/medicine.htm>
- URL: <http://www.motherisk.org/>
- Walter L, Kent A. Drug use during pregnancy and lactation. Update in Maternity Care 2000 Mar;27:35-53
- With proper care, successful pregnancy likely in women with epilepsy. Drugs & Therapy Perspectives 2000 Feb 28; 15(4):5-8.
- Wright L, Thorp J, Kuller J, Shrewsbury RP, Ananth C, Hartmann K, et al. Transdermal nicotine replacement in pregnancy: maternal pharmacokinetics and fetal effects. Obstet Gynecol 1996; 179(5):1090-4.

# Notifique!

**Rui Pombal  
Catarina Godinho**

# Bupropiona: Reacções Adversas

A anfebutamona ou bupropiona - *Zyban*<sup>®</sup> - é um inibidor selectivo da recaptção neuronal das catecolaminas (noradrenalina e dopamina), com efeito mínimo na recaptção das indolaminas (serotonina) e sem efeito de inibição da monoaminoxidase. O *Zyban*<sup>®</sup> foi autorizado em Portugal em Maio de 2000 como **auxiliar da cessação tabágica**, em associação com aconselhamento para motivação, em indivíduos dependentes de nicotina.

Recentemente, foram publicadas na *homepage* do INFARMED duas Notas Informativas relativas a problemas de segurança associados à bupropiona e alterações daí decorrentes aos respectivos RCM (Resumo das Características do Medicamento) e FI (Folheto Informativo). Alertava-se para as **contraindicações** da bupropiona (**bulimia ou anorexia nervosa, doentes a fazer qualquer outro medicamento que contenha bupropiona, doentes com história actual ou prévia de convulsões, ou com situações de risco - tumor do SNC, supressão abrupta de álcool ou de benzodiazepinas**) e respectivas **precauções especiais**, com o objectivo de minimizar o risco de ocorrência de reacções adversas graves, especialmente convulsões. Salientavam-se nomeadamente a **titulação da dose** para os doentes em geral (150 mg nos primeiros 6 dias, passando ao 7.º dia para 150 mg bdiários), e a ponderação especial do risco-benefício nos casos como: antecedentes pessoais de convulsões, alcoolismo, tratamento com medicamentos que baixem o limiar convulsivo (**antidepressivos, anti-histamínicos sedativos, antipalúdicos, antipsicóticos, esteróides sistémicos, quinolonas, teofilina, tramadol**).

Até 30 de Junho de 2001, o Centro Nacional de Farmacovigilância recebera, através do sistema de notificação espontânea, 13 notificações de reacções adversas suspeitas associadas à bupropiona. A quase totalidade das reacções (Quadro I) encontra-se descrita no RCM.

REACÇÃO ADVERSA	N.º
Confusão	4
Urticária	3
Tremor	2
Xerostomia	2
Ansiedade	1
Insónia	1
Vertigem	1
Alterações de comportamento*	1
Prurido	1
Angor	1
Arritmia cardíaca	1
Diabetes	1
Atraso no início da micção	1
<i>total</i>	<i>20</i>

\*não especificadas

**QUADRO I. Reacções adversas à bupropiona comunicadas ao CNF até 2001-06-30.**

É importante notar que as reacções adversas suspeitas não são necessariamente causadas pelo *Zyban*<sup>®</sup>, podendo estar relacionadas com outros factores, nomeadamente com

a **privação da nicotina** (cujos sintomas são também reconhecidos como efeitos adversos associados à bupropiona), outras doenças ou medicação concomitante.

Estima-se que a nível mundial cinco milhões de doentes tenham utilizado, até ao momento, este medicamento. Em Portugal, cerca de 1500 doentes estiveram expostos à bupropiona, enquanto por exemplo, no Reino Unido, a população exposta ronda os 419.000 doentes. Neste país tinham sido recebidas, até 31 de Março de 2001, cerca de 5000 notificações de reacções adversas suspeitas através do *Yellow Card Scheme*. As reacções mais frequentemente reportadas estão descritas no RCM e, na generalidade, coincidem com as RAM notificadas ao CNF.

Assim como com todos os medicamentos com AIM recente, o perfil de segurança do *Zyban*<sup>®</sup> encontra-se em monitorização intensiva, pelo que se tiver conhecimento de reacções adversas associadas a este medicamento, por favor notifique-as. 2001/Jul

**Ana Araújo**

## BIBLIOGRAFIA:

- Nota informativa do INFARMED - "Bupropiona - *Zyban*" - de 2 de Maio de 2001.
- Nota informativa do INFARMED - "Bupropiona - *Zyban*" - de 6 de Junho de 2001.
- URL: <http://www.open.gov.uk/mca/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/zyban4.pdf>
- URL: <http://www.open.gov.uk/mca/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/zybancur.pdf>
- URL: <http://www.open.gov.uk/mca/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/zymod.pdf>

## MEDICAMENTOS E EXAMES LABORATORIAIS EFEITOS DE MEDICAMENTOS EM PARÂMETROS LABORATORIAIS DE DIAGNÓSTICO\*

### GLICEMIA EM JEJUM

- **Falsa ↑**: paracetamol (com a técnica de glucose oxidase ou hexoquinase)
- ↑: contraceptivos orais combinados, corticosteróides, diuréticos, fenitoína, fenotiazinas, isoniazida, lítio
- ↓: beta-bloqueantes, clofibrato, IMAO, salicilatos

### CREATININEMIA

- ↑: ácido ascórbico, barbitúricos, diuréticos

### DEPURAÇÃO (CLEARANCE) DA CREATININA

- ↓: aminoglicosídeos, anfotericina B, corticosteróides, diuréticos

### URICEMIA

- ↑: aspirina (em baixas doses), beta-bloqueantes, diuréticos, etambutol, pirazinamida, rifampicina, vincristina
- **Falsa ↑**: ácido ascórbico, levo-dopa, paracetamol
- ↓: aspirina (em altas doses), clofibrato, cumarínicos, fenotiazinas

### URICOSURIA

- ↑: alopurinol, aspirina (em altas doses),
- ↓: aspirina (em baixas doses), diuréticos, pirazinamida

\* Esta lista não é exaustiva. Seleccionaram-se as interacções mais frequentemente descritas e/ou com maior impacto clínico, de entre fármacos e exames de uso comum em Portugal. Fontes principais: *Clinical Laboratory Tests: Values and Implications 3rd Ed.* (Springhouse); *Drug Information Handbook 7th Ed. (Lexi-Comp)*; *Handbook of Diagnostic Tests (Springhouse)*; *Physician's Drug Handbook 9th Ed. (Springhouse)*;