



Notas do Editor

Divulgam-se neste número dois estudos realizados pelo Sector de Reacções Adversas a Medicamentos do Departamento de Farmacovigilância do INFARMED cujos temas terão interesse geral. O primeiro trabalho ilustra a dinâmica inicialmente modesta mas em franco crescimento da notificação de RAM por parte dos farmacêuticos comunitários e hospitalares, tendo sido apresentado no 32nd European Symposium on Clinical Pharmacy (Valência, Outubro, 2003). O segundo, um estudo descritivo sobre reacções adversas aos COXIB notificadas, foi distinguido com o prémio de melhor poster na área de Registos e Regulamentação Farmacêutica no Congresso Nacional dos Farmacêuticos 2003 (Lisboa, Novembro, 2003). Note-se que, embora este estudo levante de forma interessante a questão dos perfis de reacções adversas dos inibidores selectivos da COX-2 e dos AINE em geral, pelo seu delineamento metodológico, não permite naturalmente retirar qualquer ilação sobre eventuais diferenças de perfis de segurança. Apenas a título de exemplo, entre vários outros viés, basta lembrarmo-nos que a proporção de RAM notificadas referentes a um medicamento de introdução recente no mercado com potencial de utilização bastante alargado será provavelmente muito superior às referentes a medicamentos mais estabelecidos cujas reacções adversas já não motivam surpresa e, como tal, tendem a ser muito subnotificadas. O acompanhamento da literatura é essencial para uma formulação de uma opinião. Deixam-se algumas referências de interesse apenas para motivar alguma reflexão inicial sobre o assunto:

- Brune K, Hinz B. *Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences.* *Scand J Rheumatol.* 2004;33(1):1-6.
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. *Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials.* *BMJ.* 2002 Sep 21;325(7365):619.
- Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, Wells G, Tugwell P. *Celecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review).* In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Towheed T, Wells G, Tugwell P. *Rofecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review).* In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

- Simon LS. *COX-2 inhibition: an advance or only pharmaceutical "hype"?* *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;45(3):209-15.
- Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. *Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis.* *Arch Intern Med.* 2000 Oct 23;160(19):2998-3003.

Finalmente, breves referências à associação entre doença intersticial pulmonar e leflunomida, e entre prolongamento do intervalo QT e quinolonas, potenciais RAM graves mas aparentemente de grande raridade em ambos os casos.

Rui Pombal

O que significam?!

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CPMP	Comité (Europeu) de Especialidades Farmacêuticas (Committee of Proprietary Medicinal Products)
EMEA	Agência Europeia de Avaliação do Medicamento (European Medicines Evaluation Agency)
FI	Folheto Informativo
RAM	Reacção Adversa Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento

Como posso notificar uma reacção adversa?

Impresso RSF
amarelo (médicos), roxo (farmacêuticos) ou branco (enfermeiros)

Departamento de Farmacovigilância do INFARMED
Tel: 217 987 140 - Fax: 217 987 155
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte
Tel: 225 573 990 - Fax: 225 573 971
E-mail: ufn@med.up.pt

OU

Núcleo de Farmacovigilância do Centro
Tel: 239 851 830 - Fax: 239 851 839
E-mail: farmacovigilancia@nfc.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo
Tel: 217 802 120 - Fax: 217 802 129
E-mail: ufs@infarmed.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul
Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339
E-mail: urfsul@ff.ul.pt

FICHA TÉCNICA • **Directora:** Dr.ª Regina Carmona **Editor:** Dr. Rui Pombal **Apoio Editorial:** Dr.ª Paula Roque **Corpo Redaccional:** Dr.ª Alexandra Pêgo, Dr.ª Ana Araújo, Prof.ª Doutora Cristina Sampaio, Dr. Eugénio Teófilo, Dr.ª Fátima Bragança, Dr.ª Isabel Afonso, Prof. Doutor Jorge Polónia, Dr. Luís Pinheiro, Dr.ª Paula Roque, Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa, Dr. Pedro Marques da Silva, Dr.ª Regina Carmona, Dr.ª Susana Prisca, Prof. Doutor Vasco Maria; **Conselho Consultivo:** Dr. A. Faria Vaz, Dr.ª Ana Corrêa Nunes, 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 Dr.ª 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 **Design e Produção Gráficos:** PROS - Promoções e Serviços Publicitários. **Execução Gráfica:** Gráfica Maiadouro; **Depósito Legal:** 00. 000; **ISSN:** 0873-7118; **Tiragem:** 40.000



Portugal em Acção

Farmacêuticos e Farmacovigilância Que Contributo?

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992 e, tal como em todos os sistemas baseados na notificação espontânea de RAM, depende da contribuição activa de todos os profissionais de saúde. Neste contexto, o papel dos farmacêuticos tem vindo a assumir uma importância crescente, nomeadamente a partir de 1997. Caracterizaram-se os casos de RAM notificados por farmacêuticos ao SNF entre 1 de Janeiro de 1997 e 31 de Dezembro de 2002.

Naquele período (Fig. 1), verificou-se um aumento significativo do número de notificações (uma em 1997, 144 em 2002) num total cumulativo de **413 casos** individuais, representando **17% dos casos notificados por profissionais de saúde e 9% do total de casos notificados ao SNF**. Os doentes do sexo feminino predominam em todos os grupos etários, representando 60% do total, com um pico na sétima década. Os casos graves representam 42% do total (Fig. 2). As SOC (Classes de Órgãos e Sistemas) mais frequentemente envolvidas foram: distúrbios do **estado geral** (22%), **gastrointestinal** (19%) e **pele** (15%) (Fig. 3). Os grupos de medicamentos responsáveis pelo maior número de notificações corresponderem aos grupos farmacológicos mais prescritos.

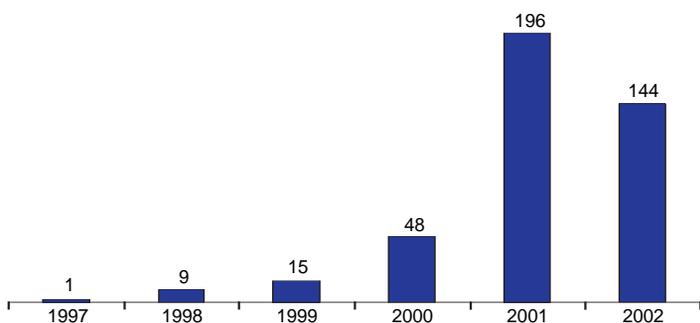


Figura 1. Evolução da distribuição de RAM notificadas anualmente por farmacêuticos ao SNF (1997-2002).

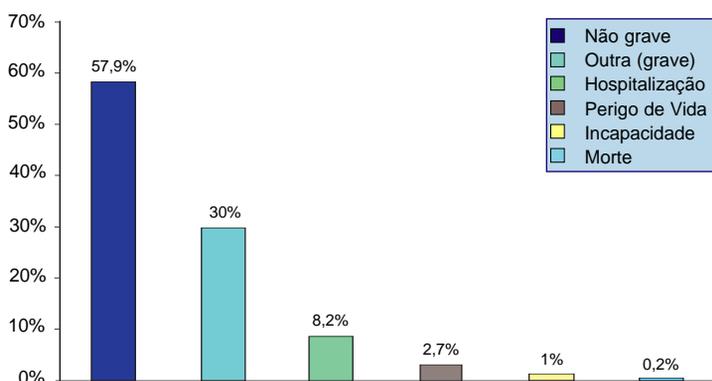


Figura 2. Notificações de RAM por farmacêuticos comunitários e hospitalares (1997-2002): distribuição de gravidade.

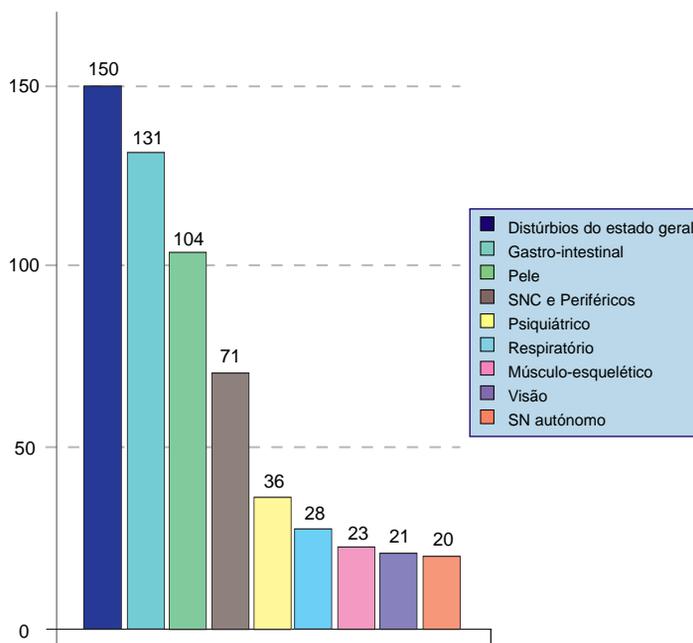


Figura 3. Notificações de RAM por farmacêuticos comunitários e hospitalares (1997-2002): distribuição por SOC.

Estes resultados são ilustrativos do fenómeno de subnotificação, bem documentado a nível mundial. Considerando que as farmácias são responsáveis pela dispensa de 85% de todos os medicamentos, seria esperado um número mais elevado de notificações de RAM por parte dos farmacêuticos comunitários. Dado que estes detêm junto da população uma posição privilegiada e que o farmacêutico hospitalar integra uma equipa multidisciplinar de saúde, ambos têm ainda margem para otimizar esta responsabilidade, apesar de já desempenharem um papel preponderante na área da Farmacovigilância (Fig. 4).

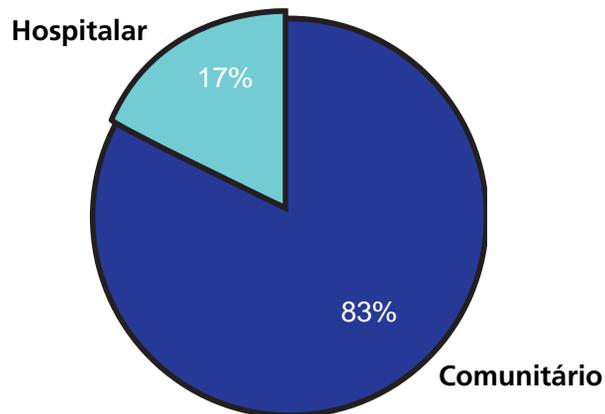


Figura 4. Notificações de RAM por farmacêuticos comunitários e hospitalares (1997-2002).

Torna-se assim necessário e imperativo que as instituições envolvidas na Farmacovigilância actuem no sentido de motivar os farmacêuticos para a notificação de RAM, nomeadamente apostando na sua formação nesta área.

Susana Prisca, Ana Araújo, Fátima Bragança, Luís Pinheiro, Regina Carmona

Cardiotoxicidade Associada às Quinolonas

Em Outubro de 1999, a grepafloxacina foi retirada do mercado voluntariamente pelo respectivo titular de AIM, após a notificação de casos fatais de alterações graves do ritmo cardíaco. A grepafloxacina seria responsável pelo prolongamento do intervalo QT através do bloqueio dos canais de K⁺ cardíacos. Foram notificados também, para fluoroquinolonas mais recentes, casos de **prolongamento do intervalo QT** e arritmias cardíacas. O Grupo de Trabalho Europeu sobre Farmacovigilância acordou as alterações seguintes aos textos dos RCM das quinolonas:

- **CIPROFLOXACINA**

Nenhum texto a ser incluído no RCM

- **LEVOFLOXACINA**

Secção 4.8 (nos efeitos cardiovasculares)

Muito raramente: prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.9)

Secção 4.9

De acordo com estudos de toxicidade realizados em animais ou estudos de farmacologia clínica realizados com doses supraterapêuticas, os sinais mais importantes esperados após a sobredosagem aguda com comprimidos de levofloxacina são sintomas do sistema nervoso central como, confusão, tonturas, perda de consciência e convulsões, aumento do intervalo QT, assim como reacções gastrointestinais como náuseas e erosões da mucosa. No caso de sobredosagem, deverá ser feito tratamento sintomático. Deverá ser realizada monitorização electrocardiográfica, devido à possibilidade do prolongamento do intervalo QT. Poderão ser administrados antiácidos para protecção da mucosa gástrica. Hemodiálise, incluindo diálise peritoneal e DPCA, não são procedimentos eficazes para a remoção de levofloxacina do organismo. Não existe antídoto específico.

- **MOXIFLOXACINA, SPARFLOXACINA**

Advertência ou contra-indicação em doentes com factores de risco como a síndrome QT congénita, hipocaliémia, ou a tomarem outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT.

- **NORFLOXACINA**

Secção 4.8 (nos efeitos cardiovasculares)

Muito raramente: prolongamento do intervalo QT.

- **OFLOXACINA**

Nenhum texto a ser incluído no RCM

Actualmente, não existe evidência do aumento do risco do prolongamento do intervalo QT para a **enoxacina, fleroxacina, perfloxacina e rufloxacina**.

Reacções Adversas aos Inibidores Selectivos da COX-2 Notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância

A notificação de reacções adversas medicamentosas contribui para a definição do perfil de segurança dos medicamentos. Esta informação é particularmente importante nos medicamentos mais recentes, pelas naturais limitações da amostra, nos ensaios clínicos pré-comercialização. A caracterização das suspeitas de RAM a inibidores selectivos da COX-2 (COXIB) é também relevante por estes fármacos se inserirem nos anti-inflamatórios não esteróides (AINE), um dos grupos de medicamentos mais utilizados a nível mundial.

Caracterizaram-se as notificações de RAM a COXIB, comparando-as com o total das RAM a AINE notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) entre Janeiro 1993 e Dezembro 2002 (excluíram-se os casos notificados no âmbito de ensaios clínicos).

Identificaram-se **155 notificações a COXIB**. O número de casos a celecoxib (52%) foi semelhante ao de rofecoxib (48%). A maioria das notificações (81%) foram enviadas directamente pelos profissionais de Saúde e 19% chegaram via titular de AIM. Os casos a COXIB representaram **39% do total** de 401 notificações a **AINE**. Estes, por sua vez, representaram cerca de 11% do total das notificações de RAM recebidas no SNF no período considerado (Fig. 1). Em 2001 registou-se o maior número de notificações a COXIB e a AINE mas foi elevado também o número total de casos reportados no SNF. Este ano caracterizou-se por um grande número de acções de formação na área da Farmacovigilância, pela activação das Unidades de Farmacovigilância, para além de ter sido o primeiro ano de presença de COXIB no mercado.

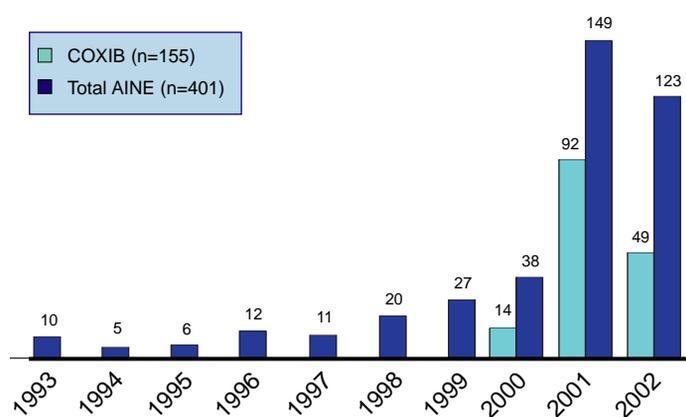


Figura 1. Número anual de notificações: COXIB e total de AINE

O **sexo feminino** representou em todos os grupos etários a maioria dos casos (74% no grupo dos COXIBS e 72% nos AINE em geral). O sexo masculino está representado em todos os grupos etários nos AINE em geral, mas nos COXIB surge apenas a partir da quarta década.

Nos casos graves de RAM a COXIB (55%) e a AINE (59%) ocorreu **hospitalização** em **31% e 37%** dos casos, respectivamente.

As SOC (Classes de Órgãos e Sistemas) mais atingidas associadas a COXIB e a AINE reportam-se a: organismo como um todo, gastrointestinal, pele, sistema nervoso central e periférico, cardiovascular, vascular, respiratório, urinário, fígado e vias biliares, plaquetas e coagulação (Fig. 2). Na SOC gastrointestinal, a RAM predominante foi a **dor abdominal**, enquanto nas SOC pele e organismo como um todo destacaram-se os **exantemas e edemas**.

Em conclusão, os casos a COXIB parecem ser relevantes no total das notificações a AINE. Os resultados sugerem similitude entre as RAM a COXIB e a AINE, em termos de gravidade, necessidade de hospitalização e SOC mais atingidas, destacando-se as reacções alérgicas e as gastrointestinais.

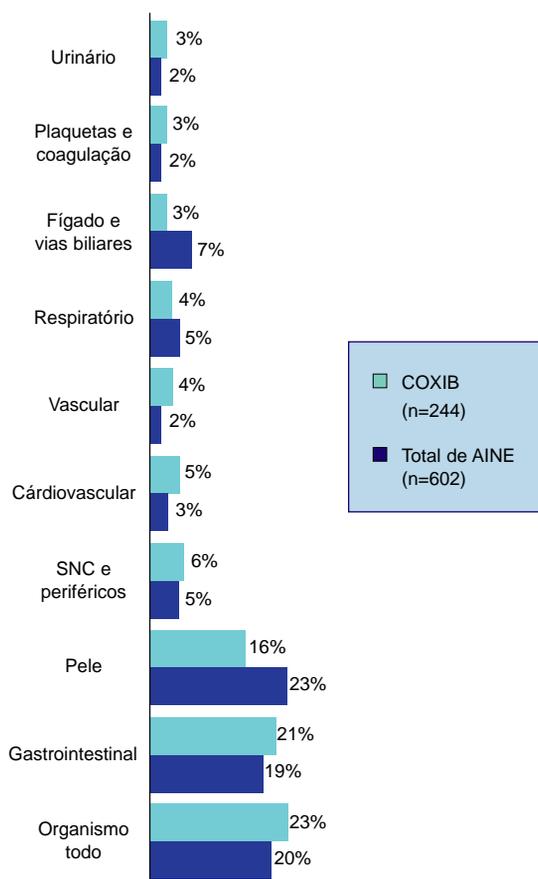


Figura 2. Distribuição de RAM e COXIB e a AINE na sua totalidade por SOC (1993-2002). A cada notificação pode corresponder mais do que uma SOC descrita

Em conclusão, os casos a COXIB parecem ser relevantes no total das notificações a AINE. Os resultados sugerem similitude entre as RAM a COXIB e a AINE, em termos de gravidade, necessidade de hospitalização e SOC mais atingidas, destacando-se as reacções alérgicas e as gastrointestinais.

Traduzindo embora um aumento significativo no número de notificações, a taxa de notificação nos dois últimos anos 2001-2002, situou-se nos 130, **ainda abaixo do rácio desejável de 250 notificações por 10⁶ habitantes/ano**. Os Sistemas de Farmacovigilância são cruciais na avaliação da segurança dos medicamentos. Ao notificar RAM o profissional de Saúde colabora activamente para a sua utilização mais segura.

Fátima Bragança, Susana Prisca, Ana Araújo, Luís Pinheiro, Regina Carmona

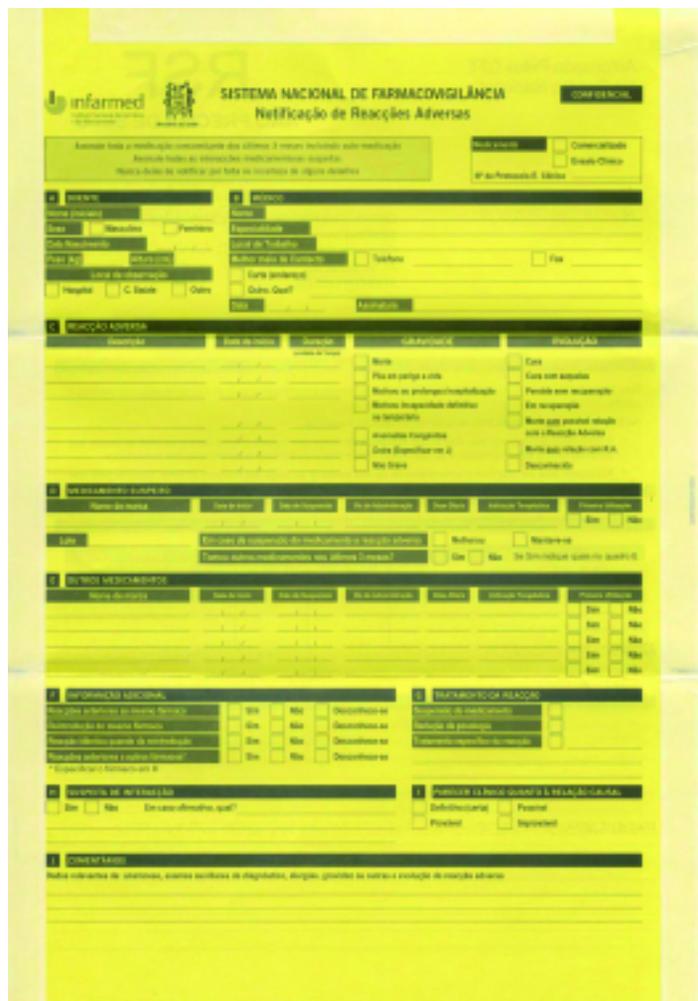
Leflunomida e Doença Pulmonar Intersticial

O **Arava®** (leflunomida) está indicado no tratamento de doentes adultos com artrite reumatóide activa, como um “medicamento anti-reumático modificador da doença” (MARMD). Em Janeiro último, a filial japonesa do titular de AIM, divulgou exclusivamente para o Japão, um conjunto de novas precauções relativas à utilização deste medicamento, na sequência da detecção de várias situações graves do foro respiratório (doença pulmonar intersticial) naquele país. Em Portugal, bem como em toda a Europa, o Arava® dispõe de AIM desde 1999, não tendo o Sistema Nacional de Farmacovigilância recebido até à data qualquer notificação de RAM do foro respiratório associadas a este medicamento.

A **doença pulmonar intersticial** é uma reacção adversa já conhecida para o Arava®, encontrando-se referida no RCM* como um efeito indesejável **muito raro** (0,01% dos doentes, ou menos). No entanto, atendendo a estes casos recentes, o INFARMED, em articulação com as restantes agências europeias do medicamento, está a acompanhar com atenção redobrada toda a avaliação de segurança relativa a este assunto.

***Resumo das Características do Medicamento acessível em:**
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Arava/Arava.htm>

Consulte online:
http://www.infarmed.pt/pt/noticias_eventos/noticias/nt_28_01_2004_esclarecimento.html



Ficha de Notificação de RAM (Médicos)