



Notas do Editor

A subnotificação por parte dos profissionais de saúde continua a ser um problema característico do nosso sistema de farmacovigilância. O ponto da situação relativo ao perfil de notificação das RAM de um medicamento de uso muito específico e restrito disso faz renovado exemplo e apelo para uma participação mais activa de todos nós na (re)definição pós-comercialização dos perfis de segurança dos fármacos que usamos.

Depois dos alertas para os cuidados especiais na prescrição de coxibes em doentes com patologia cardiovascular significativa, basicamente, até ao momento, nihil novi quanto aos clássicos AINE não selectivos. Impõe-se a prudência habitual quanto ao seu perfil de segurança sobejamente conhecido. Face à evidência que vem emergindo desde o Women's Health Initiative no virar do milénio, os novos dados do Million Women Study não são particularmente surpreendentes, mas nem por isso menos relevantes. Na estação que já se avizinha, relembra-se o perfil de segurança da vacina da gripe, a propósito de interacção com medicamentos de metabolização hepática.

Continua-se a secção especial sobre reacções adversas a plantas medicinais. Para melhor situar o leitor, mencionam-se as designações latina e inglesa de cada agente fitoterapêutico e os usos mais frequentes, estes sem qualquer pretensão de valoração de eficácia/efectividade, tão só meramente descrita. O número de citações na Medline dá uma ideia da magnitude da investigação que começa a publicar-se, reportando-se à data da elaboração do Boletim. Sempre que mencionadas na literatura, salientam-se potenciais interacções com medicamentos. Veja-se o caso do alho e do abacate que interagem com os anticoagulantes em sentidos opostos.

Na "farmacopeia padrão", o uso de produtos vegetais não é obviamente irrelevante, antes pelo contrário. A encerrar este número, faz-se um ponto da situação relativamente aos medicamentos contendo óleo de soja ou de amendoim como excipiente ou princípio activo, no que toca a potenciais reacções alérgicas.

O que significam?!

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CHMP	Comité de Medicamentos de uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use)
EMEA	Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)
FI	Folheto Informativo
RAM	Reacção Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento

FICHA TÉCNICA • Director: Dr.ª Regina Carmona **Editor:** Dr. Rui Pombal **Apoio Editorial:** Dr.ª Alexandra Pêgo **Corpo Redactorial:** Dra Alexandra Pêgo, Dra Ana Araújo, Prof.ª Doutora Cristina Sampaio, Dr. Eugénio Teófilo, Dra Fátima Bragança, Dra Isabel Afonso, Dra Isabel Sobral, Dr. João Ribeiro Silva, Prof. Doutor Jorge Polónia, Dr. Luís Pinheiro, Dra Paula Roque, Dr. Pedro Marques da Silva, Dra Regina Carmona, Dra Susana Gonçalves, Prof. Doutor Vasco Maria **Conselho Consultivo:** Dr. A. Faria Vaz, Dr.ª Ana Corrêa Nunes, Prof. Doutor J.M.G. Toscano Rico; Prof. Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J.M. 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. 217 987 100, Fax. 217 987 316, correio eletrónico: infarmed@infarmed.pt **Design e Produção Gráfica:** nsolutions - design e imagem, lda. **Execução Gráfica:** Tipografia Peres **Depósito Legal:** 115 099/97 **ISSN:** 0873-7118 **Tiragem:** 40.000



Portugal em Acção

Como posso notificar uma reacção adversa?

Impresso RSF

amarelo (médicos), **roxo** (farmacêuticos) ou **branco** (enfermeiros)

Também online em:

www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/reaccoes_adversas/fichas_notificacao/index.html

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

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

Reacções adversas ao Infiximab notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância

O infiximab é um anticorpo monoclonal anti-TNF, aprovado na UE para tratamento da artrite reumatóide, doença de Crohn e espondilite anquilosante. Sendo um fármaco inovador, de utilização restrita e especializada, a monitorização contínua de segurança é particularmente importante para melhor identificar os riscos inerentes à sua utilização. Com o objectivo de quantificar e caracterizar as notificações de reacções adversas graves ao infiximab recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) **entre Janeiro 1999 e Dezembro 2004**, foi efectuada uma análise dos casos espontâneos incluídos na base de dados do SNF. As principais variáveis estudadas foram: idade e sexo do doente, origem da notificação, indicação terapêutica, tipo de RAM e critério de gravidade.

Analisaram-se **66 notificações** (1,3% do total do SNF), 9 provenientes de médicos e as restantes enviadas pelo titular de AIM. Verifica-se predominio do sexo feminino (68,2%), mais evidente nos doentes com artrite reumatóide (83,3%). No que diz respeito às RAM obser-

►vadas, 31,8% dos casos correspondem a **quadros infecciosos** (18,2% **tuberculose**), 22,7% são **quadros alérgicos** e 6,1% **reação lupus-like**. Quanto à gravidade, em 40,9% dos casos ocorreu **hospitalização** e **12,1%** dos casos foram **fatais**, com relações diversas com a toma do fármaco.

Os resultados são ilustrativos do risco de infecção, já anteriormente identificado, em particular tuberculose, nos doentes tratados com infliximab. Sendo este fármaco prescrito e dispensado exclusivamente a nível hospitalar por profissionais particularmente informados e sensibilizados, o papel do titular de AIM tem-se revelado da maior importância, o que é demonstrado pela elevada taxa de notificação da indústria farmacêutica, face à reduzida participação dos profissionais de saúde. Contudo, dada a especificidade deste agente terapêutico, seria fundamental, e mesmo esperado, um maior número de notificações, continuando a verificar-se elevada subnotificação, uma das principais limitações dos sistemas de notificação espontânea.

Ana Araújo

Terapêutica Hormonal de Substituição: novos dados do Million Women Study



No ano 2000 foi divulgada informação relativa à interrupção do estudo Women's Health Initiative (WHI). Este estudo veio confirmar que a terapêutica hormonal de substituição (THS) não previne doenças cardíacas, podendo eventualmente até aumentar este risco durante o primeiro ano de utilização. Neste estudo verificou-se ainda um aumento do risco de cancro de mama.

Em 2002 foram divulgados os resultados do estudo Million Women Study, os quais vieram confirmar as conclusões de estudos anteriores relativamente ao **risco acrescido de cancro da mama**, verificando-se que este é substancialmente **mais elevado na THS de associação** (estrogénios mais progestagénios, quer em regime sequencial, quer contínuo) comparativamente à terapêutica isolada (com estrogénios). Verificou-se também que a tibolona aumenta o risco de cancro da mama, mas numa percentagem menor que a THS de associação.

Actualmente, novos dados foram divulgados ainda sobre este estudo, demonstrando que existe um **risco acrescido de cancro do endométrio** em utilizadoras da **THS a longo prazo, apenas com estrogénios ou tibolona**, quando comparado com não utilizadoras de THS. Estes dados demonstram também que há uma diminuição significativa do risco de cancro do endométrio quando é adicionado um progestagénio (caso o progestagénio seja adicionado diariamente, o risco mantém-se abaixo do risco existente para as mulheres não utilizadoras de THS). No caso da tibolona verificou-se que o risco é dependente da utilização, não sendo significativo numa utilização inferior a 3 anos, mas aumentando significativamente após o terceiro ano de utilização.

Assim, considerando que os diferentes tipos de THS (em associação ou isolada) demonstram ter efeitos diferentes no risco de cancro da mama ou do endométrio, ambos os tipos de risco deverão ser ponderados na decisão terapêutica, tendo em conta o caso individual de cada mulher e com pleno conhecimento por parte da mesma. Devem ainda ser considerados os factores de risco, em cada momento, bem como as preferências pessoais da mulher.

Importa reter que:

- No **tratamento dos sintomas da menopausa**, os **benefícios resultantes da utilização de curto prazo da THS ultrapassam os riscos para a maioria das mulheres**.

- Em qualquer das situações, é considerada boa prática clínica a utilização da **menor dose efectiva, pelo menor período tempo possível**, bem como a **revisão**, pelo menos **anual**, da necessidade de manter o tratamento.

- Nas mulheres **pós-menopáusicas com mais de 50 anos** de idade e que tenham um risco acrescido de fractura óssea, a **THS** só deverá ser utilizada como alternativa para a prevenção de osteoporose, **nos casos de intolerância ou contra-indicação para outras terapêuticas**.

Isabel Brito Afonso

- Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.

- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risk and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33.

Segurança Cardiovascular dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides Não Selectivos



Em Junho de 2005 o Infarmed divulgou o início da avaliação europeia da segurança cardiovascular dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) não selectivos, em que se incluíram diclofenac, etodolac, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, meloxicam, nabumetona, naproxeno e nimesulida. Esta avaliação surgiu na sequência de uma anterior avaliação da segurança cardiovascular da classe dos inibidores selectivos da COX-2, da qual resultaram aliás recomendações que se mantêm inalteradas (ver n.º anterior do Boletim).

O CHMP avaliou os dados disponíveis sobre a segurança cardiovascular dos AINE não selectivos, incluindo ensaios clínicos, estudos epidemiológicos e dados de notificação espontânea, tendo revisto a evidência actualmente disponível relativamente aos riscos trombóticos (em particular enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral). Dependendo embora da revisão que se encontra ainda a decorrer relativamente a outras questões de segurança, o CHMP considerou não haver actualmente fundamento para quaisquer alterações às recomendações para doentes e prescritores.

Assim:

- A prescrição dos AINE não selectivos deve ser baseada nos respectivos perfis de segurança (por exemplo no que toca aos potenciais riscos gastrointestinais), conforme descritos na informação do medicamento (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo), assim como nos factores de risco individuais.

- Todos os doentes devem tomar a menor dose eficaz durante o mais curto período de tempo possível, para permitir o controlo da indicação terapêutica para a qual foram prescritos.

Risco de potenciais interacções entre Medicamentos metabolizados por Via Hepática e a Vacina da Gripe

Tem-se assistido nos últimos anos a um aumento da utilização da vacina da gripe, como forma de prevenção de surtos desta doença, particularmente em grupos de risco, como idosos, doentes crónicos e doentes imunodeprimidos. Em qualquer um destes grupos, a polimedicação é frequente, sendo necessário analisar o risco de possíveis interacções.

Vários estudos têm descrito casos de toxicidade de medicamentos (semelhantes a sobredosagem), **como a fenitoína, a varfarina e a teofilina**, após imunização anti-gripal^{1,2,3}. Em Portugal, na base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância, existe pelo menos um caso que pode ser enquadrado neste contexto:

- *Doente do sexo masculino, com 86 anos, medicado há vários anos com pentoxifilina, que desenvolveu, após imunização contra a gripe, sintomas de sobredosagem (vómitos, vertigens e sonolência).*

Suspeita-se que o mecanismo pelo qual se desenvolve este tipo de interacções envolve a **inibição do citocromo P450 3A4**, diminuindo a *clearance* de medicamentos administrados concomitantemente. No entanto, nem todos os estudos apoiam esta teoria, e alguns sugerem que, pelo menos a interacção da varfarina com a vacina da gripe se deverá mais a uma alteração na síntese de factores de coagulação do que a uma inibição enzimática⁴. Embora a idade avançada seja um factor de risco para este tipo de inibição enzimática, verifica-se uma grande variabilidade individual, sendo que, independentemente do grau de inibição, a eficácia da vacina não parece diminuir⁵.

Em geral, a vacina da gripe não está associada a interacções clinicamente relevantes. No entanto, estes estudos sublinham a possibilidade de que a vacina da gripe possa interagir com alguns medicamentos, destacando-se aqueles que, por terem uma margem terapêutica estreita, a sua acumulação no organismo pode originar uma reacção adversa.

Os profissionais de saúde devem estar alertas para sinais de toxicidade de medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 3A4 após administração da vacina da gripe (até 28 dias). Se possível, deve aumentar-se a frequência de monitorização da terapêutica anticoagulante. Recomenda-se também a informação aos doentes sobre sinais de toxicidade, particularmente dos anticonvulsivantes.

Em qualquer dos casos, os doentes devem reportar ao seu médico qualquer sintoma após a imunização contra a gripe. Qualquer suspeita de interacção entre a vacina da gripe e outros medicamentos deve ser comunicada ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através da Notificação de Reacção Adversa a Medicamentos.

O potencial risco de interacção não deverá todavia ser motivo para não ser administrada a vacina da gripe aos doentes com indicação.

Susana Gonçalves

1. Poli D, Chiarugi L, Capanni M, et al. Need of more frequent International Normalized Ratio monitoring in elderly patients on long-term anticoagulant therapy after influenza vaccination. *Blood Fibrinolysis* 2002; 13; 297-300.
2. Robertson WC. Carbamazepina toxicity after influenza vaccination. *Pediatr Neurol* 2002; 26; 61-63.
3. Meredith CG, Christian CD, Johnson RF, et al. Effects of influenza virus vaccine on hepatic drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37; 396-401.
4. Stockley IH (Ed), *Stockley's Drug Interactions*. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005.
5. Hayney M, Buck J. Effect of age and degree of immune activation on cytochrome P450 3A4 after influenza immunization. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1235-123

Destaques do Perfil de Segurança da Vacina da Gripe

Contra-indicações

- Hipersensibilidade a qualquer dos componentes, incluindo ao ovo/proteínas de galinha e à gentamicina.
- Adiar a vacinação em doentes com doença febril ou infecção aguda.

Precauções especiais de utilização

- Tal como com todas as vacinas injectáveis, devem estar disponíveis observação e tratamento médico adequados no caso de se verificar, se bem que raramente, uma reacção anafiláctica.
- Não administrar, em nenhuma circunstância, por via intravascular.

Interacções medicamentosas

- Pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas.
- A vacinação deve ser efectuada em membros diferentes. Os efeitos adversos podem ser intensificados.
- A resposta imunológica pode ser diminuída se o doente estiver sob imunodepressão endógena ou iatrogénica.

Interacções com testes de diagnóstico

- Após a vacinação antigripal foram registados resultados falsos positivos em testes serológicos utilizando o método ELISA para detecção de anticorpos contra HIV1, vírus da hepatite C e, em especial, HTLV1. A técnica de Western Blot clarifica os resultados. As reacções falsas positivas transitórias poderão dever-se às IgM induzidas pela vacinação.

Gravidez e aleitamento

- Pode considerar-se a utilização desta vacina a partir do segundo trimestre de gravidez. Recomenda-se administrar a vacina a mulheres grávidas em situações clínicas em que a gripe aumente o risco de complicações, independentemente da idade da gravidez.
- Pode ser utilizada durante o aleitamento.

Efeitos indesejáveis

Frequentes (>1/100, <1/10):

Reacções locais: rubor, edema, dor, equimose, induração. Reacções sistémicas: febre, mal-estar, arrepios, fadiga, cefaleias, sudação, mialgia, artralguas. Estas reacções desaparecem geralmente em 1-2 dias, sem qualquer tratamento.

Pouco frequentes (>1/1000, <1/100):

Reacções cutâneas generalizadas incluindo prurido, urticária e exantema inespecífico.

Raros (>1/10.000, <1/1000):

Nevralgia, parestesias, convulsões, trombocitopenia transitória. Foram notificadas reacções alérgicas que, em casos raros, induziram choque.

Muito raros (<1/10.000):

Vasculite com envolvimento renal transitório. Distúrbios neurológicos, tais como encefalomielite, nevrite e síndrome de Guillain-Barré.

Precauções especiais de conservação

Deve ser conservada entre +2°C e +8°C (no frigorífico), protegida da luz. Não congelar.

Nota: A seroprotecção é geralmente obtida em 2 a 3 semanas. A duração da imunidade pós-vacinal a estirpes homólogas ou aparentadas às da vacina pode variar, mas é habitualmente de 6 a 12 meses.

Plantas Medicinais de A a Z reações adversas descritas

- **Abacate** (*Persea americana*) [avocado]
 - interação com os anticoagulantes (diminuição do efeito)

N.º citações Medline (human side effects): 58
Principais usos descritos: analgésico; osteoartrrose
- **Alcachofra** (*Cynara scolymus*, *C. cardunculus*) [artichoke]
 - dermatite de contacto, rinite, asma alérgicas

N.º citações Medline (human side effects): 10
Principais usos descritos: antioxidante, dispepsia funcional, intoxicação alcoólica aguda, hiperglicemia, hipercolesterolemia
- **Alçaçuz** (*Glycyrrhiza glabra*, *G. uralensis*, *G. pallidiflora*) [liquorice]
 - hipocalcemia, retenção hidrossalina, hipertensão, letargia, parésias

N.º citações Medline (human side effects): 278
Principais usos descritos: dispepsia, tosse
- **Alecrim** (*Rosmarinus officinalis*) [rosemary]
 - dermatite de contacto, broncospasmo, convulsões, abortivo
 - redução da absorção do ferro da dieta

N.º citações Medline (human side effects): 15
Principais usos descritos: dispepsia, hipertensão, artrose
- **Alfafa** (*Medicago sativa*) [alfalfa]
 - interferência na síntese de anticorpos (crianças, idosos, imunodeficientes)?
 - pancitopenia
 - casos de infecção a *S. enterica*, *E. coli* e *Listeria*, por contaminação das sementes ou rebentos

N.º citações Medline (human side effects): 31
Principais usos descritos: anti-inflamatório, hipercolesterolemia
- **Alho** (*Allium sativum*) [garlic]
 - reações alérgicas, dispepsia, tonturas, queimaduras (aplicação tópica)
 - interação com anticoagulantes (hemorragia)
 - interação com saquinavir (redução de níveis plasmáticos)

N.º citações Medline (human side effects): 256
Principais usos descritos: dislipidemia; hipertensão; antiplaquetário; antineoplásico?; otalgia
- **Aloés** (*Aloe vera*, *A. barbadensis*, *A. ferix*, *A. perryi*) [aloe]
 - tópico**
 - sensação de queimadura após aplicação em pele com abrasão;
 - dermatite de contacto
 - sistémico**
 - diarreia, cólicas
 - hepatite tóxica aguda, nefrotoxicidade, melanosis coli, risco de cancro do cólon

N.º citações Medline (human side effects): 46
Principais usos descritos: feridas e queimaduras, psoríase; catártico

Nota: Os principais usos referidos são os mais frequentemente descritos na literatura, independentemente da evidência da sua eficácia.

Alergia ao Amendoim e medicamentos

Face à recomendação emanada, em Julho de 2003, pela Comissão Europeia, acerca do risco de reações alérgicas de tipo variado (predominantemente de tipo respiratório) e de gravidade variável (alguns casos fatais), em doentes sensíveis à soja e/ou amendoim, vale a pena recordar o seguinte:

Recentemente, num coorte de crianças em idade pré-escolar, a alergia ao amendoim esteve relacionada com antecedentes familiares do mesmo tipo de alergia, com o consumo de soja pelo lactente, com o aparecimento precoce de manifestações alérgicas (cutâneas ou respiratórias) e com a exposição a preparações tópicas com óleo de amendoim¹. Do artigo ressalta o facto de o consumo de soja estar associado (de forma independente) à alergia ao amendoim. Dessa forma, confirmam-se os dados iniciais que apontavam para a **reação cruzada entre o amendoim, a soja e outros legumes**², possivelmente relacionada com a homologia existente entre as respectivas fracções proteicas³ e a exposição a um epitopo comum da célula T1.

Estudos recentes demonstraram que o óleo de amendoim refinado contém, mesmo assim, baixos teor de proteína⁴ que determina a síntese de IgE em doentes alérgicos e a resposta positiva em testes cutâneos ou nos testes com leucócitos (e libertação de histamina) - recordar que as condições de fabrico do óleo refinado, apesar de permitir a remoção das macromoléculas polares, não exclui a presença de proteínas no produto final, às vezes abaixo do limiar de detecção. A presença de baixos níveis de proteína pode, pois, causar sensibilização.

Níveis extremamente baixos de alergénio são suficientes para favorecerem a síntese *in vitro* de IgE e determinarem a produção de citocinas pró-inflamatórias, aliás de forma similar ao referido para a albumina do ovo, em que pequenos péptidos (aminoácidos 323 a 339) são suficientes para induzirem síntese de IgE no modelo murino de sensibilização alérgica. Os óleos podem-se constituir como adjuvantes imunológicos favorecedores da resposta alérgica à proteína.

Face ao substrato biológico enunciado, o Committee on Safety of Medicines, apesar de reconhecer a insuficiente evidência acerca do assunto em questão, recomendou que **“os doentes alérgicos ao amendoim não devem usar medicamentos com óleo de amendoim”**, facto, aliás, extensivo aos “doentes alérgicos à soja”. É, por isso, fundamental divulgar esta informação – e, eventualmente, o juízo que a enforma – e implementá-la, correcta e adequadamente nos RCM de todos os medicamentos com óleos de soja ou de amendoim (como excipiente ou princípio activo), independentemente da formulação galénica e da via de administração.

Pedro Marques da Silva

1. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):977-85.
2. Barnett D, Bonham B, Howden ME. Allergenic cross-reactions among legume foods—an in vitro study. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Mar;79(3):433-8.
3. Sicherer SH, Sampson HA, Burks AW. Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic dilemma. *Allergy*. 2000 Jun;55(6):515-21.
4. Olszewski A, Pons L, Moutete F, Aimone-Gastin I, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL. Isolation and characterization of proteic allergens in refined peanut oil. *Clin Exp Allergy*. 1998 Jul;28(7):850-9.

O Que Notificar?

Todas as suspeitas de reações adversas **graves**, mesmo as já descritas. Os critérios de gravidade incluem:

- Causar a morte
- Pôr a vida em risco
- Motivar hospitalização
- Prolongar hospitalização
- Resultar em incapacidade persistente ou significativa
- Suspeita de anomalia congénita ou malformação
- O profissional de saúde considera tratar-se de uma RAM grave apesar de não obedecer a nenhum dos critérios acima referidos.

Todas as suspeitas de reações adversas **não descritas** (desconhecidas até à data) mesmo que não sejam graves.

Todas as suspeitas de **aumento da frequência** de RAM (graves e não graves).