



## Notas do Editor

A informação de e para os profissionais de saúde acerca do risco de RAM e das medidas para o reduzir é essencial para todas as actividades de gestão do risco. O impacto da comunicação do risco poderá reflectir a efectividade das actividades de farmacovigilância. Esta temática motivou um estudo apresentado pelo Departamento de Farmacovigilância do INFARMED na 22<sup>nd</sup> ICPE International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Na mesma reunião foi ainda apresentado um outro estudo que teve como objectivo avaliar o impacto da criação dos Centros Regionais de Farmacovigilância no seio do Sistema Nacional português de Farmacovigilância. O objectivo da criação daquelas unidades, em 2000, era promover a formação dos profissionais de saúde e a divulgação do sistema junto dos mesmos, de forma a incrementar as taxas de notificação de reacções adversas. De ambos os trabalhos se dá conta neste número, no qual se destacam ainda: a síndrome da íris flácida associada à cirurgia das cataratas em pacientes a fazer tansulosina, o risco de malformação palato-labial associado à lamotrigina no primeiro trimestre de gravidez, a fibrose sistémica nefrogénica como RAM rara mas significativa em insuficientes renais submetidos a imagiologia por ressonância magnética nuclear com contraste com gadolínio, e ainda, um brevíssimo destaque sobre o perfil de segurança de um grupo de agentes imunoestimulantes de longo historial de utilização mas de efectividade clínica controversa.

## Doente programado para cirurgia de cataratas e a fazer Tansulosina concomitantemente? Atenção à Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

A tansulosina (antagonista dos receptores adrenérgicos alfa1) está aprovada para o tratamento dos sintomas do tracto urinário inferior associados a hiperplasia benigna da próstata. Nalguns doentes em tratamento ou previamente tratados com tansulosina, foi observada a ocorrência de uma entidade clínica denominada de Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS), durante a **cirurgia de cataratas por facoemulsificação**. De acordo com os dados actuais, o fármaco mais frequentemente associado à IFIS tem sido a tansulosina. No entanto, **alguns casos de IFIS com outros antagonistas**

## O que significam?!

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>CHMP</b>	Comité de Medicamentos de uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use)
<b>EMEA</b>	Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)
<b>FI</b>	Folheto Informativo
<b>RAM</b>	Reacção Adversa Medicamentosa
<b>RCM</b>	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 Sobral, Dr. João Ribeiro Silva, Prof. Doutor Jorge Polónia, Dra Madalena Arriegas, 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

## 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](http://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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

### Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte

Tel: 225 573 990 - Fax: 225 573 971

E-mail: [ufn@med.up.pt](mailto: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](mailto:ufs@infarmed.pt)

### Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339

E-mail: [urfsul@ff.ul.pt](mailto:urfsul@ff.ul.pt)

**dos receptores adrenérgicos alfa1** têm sido igualmente reportados.

Assim, a informação de segurança dos medicamentos que contêm tansulosina será actualizada de modo a incluir as seguintes advertências: *Foi observada Síndrome de Íris Flácida Intra-operatória ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome" - IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) durante a cirurgia às cataratas, em alguns doentes em tratamento ou recentemente tratados com tansulosina. A IFIS pode conduzir a um aumento das complicações dos procedimentos durante a cirurgia. O início da terapêutica com tansulosina em doentes para os quais se encontra programada uma cirurgia às cataratas não é recomendado.*

Está documentado que a **descontinuação da tansulosina uma a duas semanas antes da cirurgia às cataratas poderá ser útil**. No entanto, não se encontram estabelecidos o real benefício e o momento óptimo para a suspensão da terapêutica antes da cirurgia. Durante a **avaliação pré-operatória** deve ser investigado se os doentes estão a ser ou foram tratados com tansulosina, por forma a garantir a tomada de medidas apropriadas para lidar com a IFIS durante a cirurgia.

**Madalena Arriegas**

### Erratum

No último número (vol. 10 nº 2), pág. 4, onde se lê Sofia Guimarães, dever-se-á ler Sofia Magalhães.

**PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:**

[www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA)

## Utilização de Lamotrigina no início da gravidez: associação com risco aumentado de Lábio leporino



Uma análise recente de dados provenientes de um registo de mulheres grávidas que utilizaram medicamentos anticonvulsivantes (*North American Antiepileptic Drug Registry in the US and Canada*) sugere um aumento do risco de ocorrência de fenda palatina/fenda labial associado à utilização de lamotrigina no 1º trimestre da gravidez. Verificou-se com efeito que, entre as crianças cujas mães utilizaram lamotrigina em monoterapia durante o período inicial da gravidez (n=564), cinco nasceram com **fenda palatina/fenda labial**, o que se traduziu numa **incidência de 8,9/1000**, a qual é significativamente superior à taxa esperada de 0,37/1000. Já a incidência global de **malformações congénitas major não** foi superior à esperada. Embora estes resultados não tenham sido confirmados por outros estudos, a informação sobre os medicamentos que contêm lamotrigina irá ser actualizada de modo a incluir estes últimos dados de segurança.

Por outro lado, a interrupção súbita do tratamento da epilepsia pode conduzir ao aumento de crises epilépticas que poderão ter consequências graves, quer para a mãe quer para o feto. Consequentemente, o possível risco de malformações congénitas associadas à utilização de lamotrigina deverá ser avaliado tendo em conta a doença da mãe. As doentes grávidas ou que pretendam engravidar e que estejam a fazer este anticonvulsivante indicado no tratamento da epilepsia e na doença bipolar, deverão aconselhar-se com o seu médico.

## Lisados Bacterianos utilizados como Estimulantes do Sistema Imunitário Destaques do Perfil de Segurança



O efeito terapêutico dos lisados bacterianos utilizados no tratamento e prevenção de infecções bacterianas recorrentes do tracto respiratório baseia-se na estimulação do sistema imunitário das mucosas. Após absorção e processamento dos antigénios presentes nestes medicamentos, pretende-se que ocorra uma estimulação específica e inespecífica do sistema imunitário, com aumento das células produtoras de IgA, aumento de IgA e/ou IgG no soro, aumento da actividade fagocitária, aumento da produção de interferão gama, aumento da produção de interleucinas e diminuição da reacção inflamatória pulmonar.

A escolha do lisado bacteriano mais adequado deverá depender da idade e perfil clínico do doente e do tipo de tratamento ou profilaxia desejada, já que existem no mercado diversas alternativas terapêuticas com igualmente diversas composições. As estirpes mais frequentes nestes imunoterápicos são: *Staphylococcus aureus*, *Neisseria catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. As indicações terapêuticas englobam o tratamento coadjuvante de fase aguda, o tratamento de infecções crónicas e/ou recorrentes e a profilaxia de infecções do tracto respiratório e otorrinolaringológico. As patologias para as quais estes medicamentos são indicados são principalmente bronquites, rinites, sinusites, otites, amigdalites e faringites, entre outras. Todavia, tal como referido no *Prontuário Terapêutico 6* (Fevereiro 2006), apesar de existirem alguns trabalhos publicados com resultados favoráveis, **é necessária evidência adicional** para se poderem tirar ilações conclusivas sobre a sua utilidade clínica.

Os lisados bacterianos podem ser utilizados em qualquer idade, a partir dos 6 meses, existindo no mercado formulações para crianças.

As formulações para adulto podem ser utilizadas no idoso. No entanto estes medicamentos **não devem ser utilizados** em indivíduos com **doença auto-imune** pré-existente (risco de exacerbação da doença de base), com **gastrenterite aguda**, ou em caso de **hipersensibilidade** a qualquer um dos constituintes. Teoricamente, existe o risco de diminuição do efeito terapêutico quando administrado concomitantemente com imunossuppressores. Os **efeitos indesejáveis** descritos para este tipo de imunoterápicos englobam distúrbios gastrintestinais, reacções cutâneas, irritação faríngea, cefaleias, vertigens, agravamento de tosse pré-existente, fadiga.

Qualquer suspeita de reacção adversa poderá ser notificada ao INFARMED através do preenchimento de uma ficha de notificação, por telefone ou por correio electrónico. A colaboração de todos os profissionais de saúde é imprescindível para a contínua actualização do conhecimento do perfil de segurança destes e de outros medicamentos.

*Maria Susana Gonçalves*

## O Impacto da Comunicação do Risco: a propósito da Osteonecrose da Mandíbula associada à administração de Ácido Zoledrónico



Efectuou-se uma revisão das bases de dados portuguesa e europeia de RAM na sequência da identificação, em Abril de 2005, a partir da literatura e das notificações espontâneas de RAM, de um sinal de osteonecrose e osteomielite da mandíbula em doentes tratados com bifosfonatos. A maioria desses casos estava associada à administração de ácido zoledrónico em doentes com neoplasia maligna. Para alertar os profissionais de saúde para este potencial problema de segurança, uma *Dear HealthCare Professionals Letter (DHCP)* foi enviada em Agosto de 2005 ao nível de todos os estados-membros da UE.

A partir da pesquisa das bases de dados efectuada seis meses antes e seis meses depois da comunicação de risco aos profissionais de saúde efectuada através daquela *DHCP letter*, utilizando como palavras-chave os termos MEDRA *osteonecrosis*, *osteomyelitis* e *aseptic bone necrosis*, verificou-se que, dos 505 casos identificados em Portugal, **21% haviam sido recebidos antes e 79% depois da DHCP letter**, em consonância com os **dados globais europeus: 30% e 70%, respectivamente**.

O aumento de notificações de RAM poderá ser explicado pela **maior consciencialização do risco resultante da comunicação de segurança** aos profissionais de saúde. Esta, enquanto parte de um plano de minimização/gestão do risco, é da maior importância. Mais, a medição do impacto da comunicação do risco sobre as notificações de RAM e sobre uma utilização mais segura dos medicamentos é crucial para sabermos se os nossos esforços vão na direcção certa.

*Madalena Arriegas, Fátima Bragança, Regina Carmona, Inês Clérigo, Alexandra Pego, Paula Roque, João Ribeiro da Silva, Isabel Sobral.*

*Resumo editado a partir de comunicação apresentada na 22nd ICPE International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management Lisboa, 24-27 Agosto 2006*

*"Has risk communication a direct impact on pharmacovigilance activities?"*



# Pharmacovigilance Regional Centres The Suitable Model for Small Countries?

Gonçalves S, Araújo A, Clérigo I, Lemos M, Queiroz S, Teófilo E, Silva J, Carmona R  
Pharmacovigilance Department, INFARMED, Portugal

## ABSTRACT

A Study on the evolution of the Reporting Rate per District was performed. A strong relationship between Healthcare Professionals training activities and the Reporting Rate was found. It appears that the four Regional Pharmacovigilance Centres present different evolution patterns, and only one of them seems to have contributed to a significant increase on the Reporting Rate in their influence area.

lution patterns, and only one of them seems to have contributed to a significant increase on the Reporting Rate in their influence area.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors have no conflict of interests to declare.

## BACKGROUND

The Portuguese Pharmacovigilance System was established in 1992. In 2001, 4 Regional Pharmacovigilance Centres (RPCs) were created with the main purposes of promoting healthcare professionals (HPs) training and divulging the Pharmacovigilance System, in order to increase the reporting rate.

## OBJECTIVES

The aim of this study was to analyse the impact of the creation of RPCs in the Portuguese Pharmacovigilance System.

## METHODS

An observational retrospective study of all spontaneous reports of ADRs occurring in Portugal and received from HPs between 1996 and 2005, either by Pharmacovigilance System Headquarters only (1996-2000) or by the RPC and Headquarters (2001-2005), was performed.

The evolution of reporting rates (RepR) (number of reports per million inhabitants) of serious ADRs, the geographical distribution of RepR and the number of ADR reports received following training activities were studied, using descriptive statistics and linear regression.

## RESULTS

Although a linear increase in the RepR of serious ADR was observed between 1996-2000 and 2001-2005, this evolution was more relevant in the second period.



Fig. 1 - Evolution of the Reporting Rate between 1996 and 2000 (Reports per Million Inhabitants) (Source: INFARMED)

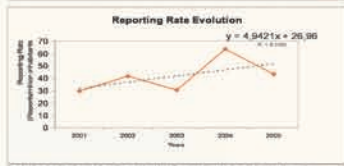


Fig. 2 - Evolution of the Reporting Rate between 2001 and 2005 (Reports per Million Inhabitants) (Source: INFARMED)

A strong relationship between the number of HP trained and the number of reports received was observed, as expected, more so in the North RPC.



Fig. 3 - Relation Between Number of Health Professionals Involved in Training Activities and Evolution of the Reporting Rate of Serious ADR (Reports per Million Inhabitants) (Source: INFARMED)

The intensive training of HPs resulted in a major increase in the RepR of serious ADRs, which influences the growing pattern observed nationally in the period 2001-2005.

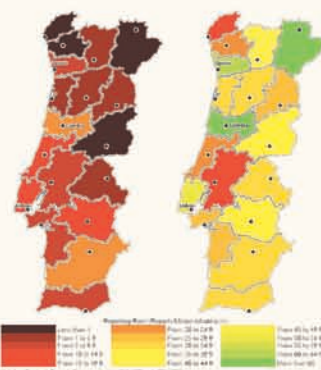
Region	Growth
North	28.47
Centre	-29.95
Lisbon/Tagus Valley	1.26
South	5.84
Azores Islands	-11.58
Madeira Island	0.00
National	2.68

Fig. 4 - Linear Regression and Coefficient of the Reporting Rate per 100,000 Inhabitants (Source: INFARMED)

For all other regions an increase similar or inferior to the national average or even a decrease was observed.

The highest RepR in 1996-2000 were observed in the south and central coastal and, in 2001-2005

in the centre and northern hinterland.



The steepest increase was observed in the Oporto and Coimbra districts (both headquarters of RPC). In Lisbon (other RPC headquarters and the district with more central hospitals) only a very slight increase, below the national average, was noticed.

The area with the smallest increase over the national average was the South, which can be due either to the recent implementation of the RPC or to headquarters existence outside of the influence area.

## CONCLUSIONS

Although the creation of RPC contributed to the increase of the RepR from 1996-2000 to 2001-2005, it was mainly due to the North RPC and strongly related to intensive training of HPs. For all other regions the implementation of RPC did not account for a significant increase in the RepR in Portugal. After 5 years of experience, these data call for a benefit-cost re-evaluation of this decentralized model.

Poster apresentado na  
22nd ICPE International  
Conference on  
Pharmacoepidemiology  
and Therapeutic Risk  
Management  
Lisboa, 24-27 Agosto 2006



A fibrose sistémica nefrogénica (NSF) é uma doença fibrosante que ocorre geralmente nos indivíduos com doença renal terminal. Caracteriza-se pelo espessamento e induração, mais ou menos simétrica, da pele, com hiperpigmentação, nódulos e pápulas dos membros inferiores e superiores, adquirindo por vezes o aspecto de *casca de laranja (escleromixedema)*. O processo fibrótico envolve os tecidos profundos (com espessamento dos tendões e tecidos periarticulares que pode condicionar limitação grave dos movimentos articulares e contracturas de flexão) e a derme, razão pela qual começou por ser designada como dermatopatia fibrosante nefrogénica (NFD).

As lesões nos membros afectados são clinicamente muito semelhantes às da fascíte eosinofílica mas, ao contrário desta, atingem mais comumente as **extremidades distais** (mãos e pés), por vezes o tronco, mas nunca a face e o pescoço.

Apesar do envolvimento **músculo-esquelético** e, em alguns casos, dos órgãos internos (**pulmão, tecido cardíaco**), não há síndrome de Raynaud, nem autoanticorpos (ainda que em alguns casos se detectem ANA de padrão habitualmente homogéneo). A biópsia muscular revela um aumento no número de miofibroblastos e a cutânea, um incremento dos dendrócitos CD34+. Aliás, o padrão histopatológico da pele é muito particular, com feixes espessos de colagénio, deposição de mucina e proliferação de fibroblastos e fibras elásticas, mas **sem sinais de inflamação** (característica clara desta entidade).

A larga maioria dos doentes afectados, com idades médias **cerca dos 50 anos**, tem doença renal terminal em diálise. A causa da NFD é desconhecida: não foram identificados quaisquer agentes ou factores causadores, nomeadamente fármacos ou características particulares da solução dialítica. Alguns autores sugerem a possível intervenção de um fibrócito circulante (CF), um leucócito de origem medular recentemente identificado que expressa uma combinação única de marcadores leucocitários e de antigénios, mas também colagénio de tipos I e III. Estas células, capazes de expor TGF- $\beta$ , participam na cicatrização fisiológica e estão intimamente relacionadas com o processamento da fibrose em vários órgãos e sistemas. É, assim, provável que um possível **alergénio** (um medicamento ou um agente de contraste), ao depositar-se nos tecidos periféricos, seja capaz de desencadear a activação deste tipo celular e uma resposta de tipo fibrogénica (doença renal > deposição de alergénio > libertação e reacção cruzada do CF > resposta fibrótica dependente de TGF- $\beta$ ).

De facto, desde há algum tempo que os produtos de contraste com **gadólíno** (em particular o Omniscan<sup>®</sup>), usados na **ressonância magnética**, têm sido relacionados com o aparecimento, **duas a quatro semanas depois da realização do exame**, de alguns casos (25 até ao momento) de fibrose sistémica nefrogénica, em insuficientes renais (com acidose metabólica).

O gadólíno (Gd-DTPA) foi introduzido como produto de contraste paramagnético imagiológico em 1998, estando arrolado com **efeitos adversos esporádicos e pouco significativos** (cefaleias, náuseas, dor e sensação de frio no local da punção, tonturas, vasodilatação e redução do limiar convulsivo) e é habitualmente considerado seguro, mesmo em doentes com disfunção renal.

Apesar de, num indivíduo com função renal normal, os produtos de contraste com gadólíno serem rapidamente depurados da circulação (com uma semivida de cerca de 2 horas), no insuficiente renal crónico, a sua semivida está muito prolongada e pode atingir as 30 a 120 horas. Nesta situação é, pois, possível que ocorra a desestabilização e posterior **dissociação do complexo Gd-ligando, com o aparecimento de gadólíno livre**. Na insuficiência renal, a acidose metabólica e o atraso marcado da depuração do complexo cria condições particulares favorecedoras do processo. O gadólíno livre é pouco solúvel, **pode precipitar** com sais com aniões (caso do fosfato, normalmente elevado nos dialisados), **depositar-se no interstício** dos músculos, osso, fígado, pele e outros órgãos e **desencadear a infiltração por células mediadoras da resposta fibrogénica**, do tipo do CF.

Face a esta nova realidade e à inexistência de um qualquer tratamento efectivo:

- É fundamental **estar atento e reportar** quaisquer possíveis casos de NSF/NFD (em particular a presença de doenças fibrosantes sistémicas *atípicas*, tanto na forma de apresentação, como no conjunto das suas manifestações clínicas), nomeadamente em doentes que tenham tido exposição ao gadólíno;
- Usar com **extremo cuidado**, e só em caso de absoluta indicação, produtos de contraste imagiológico com gadólíno (em especial quando forem usadas doses elevadas) **em doentes com insuficiência renal** (taxas de filtração glomerular  $\leq 15$  ml/mm ou em diálise);
- Nos insuficientes renais, logo após a exposição ao produto de contraste, **instituir precocemente a diálise** (que permite taxas de excreção de gadólíno superiores a 70-80%), se bem que não haja provas definitivas acerca da utilidade desta medida na prevenção ou na melhoria da NSF/NFD.
- Dados e informações adicionais acerca da fibrose sistémica nefrogénica podem ser obtidos no sítio do International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR): [www.icnfd.org](http://www.icnfd.org)

Pedro Marques Silva

## Plantas Medicinais de A a Z reacções adversas descritas



### • **Cacau** (*Theobroma cacao*) [cocoa]

- alergia
- diminuição do limiar convulsivo?

N.º citações Medline: 10

Principais usos descritos: emoliente (lábios e mãos), estimulante, diurético

### • **Caju** (*Anacardium occidentale*) [cashew nut]

- abrasão cutânea

N.º citações Medline: 31

Principais usos descritos: diurético, antisséptico, esfoliante

### • **Calêndula** (*Calendula officinalis*) [marigold]

- alergia (incluindo anafilaxia)
- redução da absorção do ferro da dieta

N.º citações Medline: 4

Principais usos descritos: cicatrização de feridas, inflamação ocular, dispepsia

### • **Camomila** (*Matricaria chamomilla*) [chamomile]

- reacções alérgicas (incluindo dermatite de contacto e anafilaxia)
- diminuição da absorção gástrica de medicamentos

- vómitos (em altas doses)
- potenciação dos anticoagulantes?

N.º citações Medline: 21

Principais usos descritos: anti-inflamatório, dispepsia, antiespasmódico (GI, ginecológico)

### • **Cânfora** (*Cinnamomum camphora*) [camphor]

- irritação cutânea
- convulsões
- hiper/hipotensão (?)

N.º citações Medline: 33

Principais usos descritos: antisséptico, analgésico, anti-inflamatório, ansiolítico

Nota1: Os principais usos referidos são os mais frequentemente descritos na literatura, independentemente da evidência da sua eficácia. A sua menção **não** implica qualquer tipo de indicação terapêutica ou recomendação de uso por parte desta publicação.

Nota2: O nº de citações Medline destina-se apenas a dar uma ideia sobre a magnitude das publicações sobre reacções adversas associadas ao produto. Utilizaram-se como palavras-chave: "human side effect(s)", "toxicity in humans", "adverse reaction(s)".