



Notas do Editor

Tem a palavra o Director:

A Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) está a concluir o seu processo de reestruturação. Sob a égide da Unidade de Gestão do Serviço Nacional de Farmacovigilância (UG-SNF), foram criados dois grupos operacionais: o de **Deteção de Sinais** e o de **Gestão de Risco**.

A curto prazo, será necessário fortalecer o SNF, por via de um inevitável incremento das notificações espontâneas, a par da implementação de programas que visem a minimização de risco de determinados fármacos. É um desafio exigente e transversal a todos os parceiros envolvidos neste processo.

A DGRM traçou, por isso, um programa de **Formação e Informação**, durante os próximos três anos, especialmente exigente e regular. Neste sentido, já promoveu duas **Manhãs Informativas** e o **I Encontro Nacional de Gestão do Risco e Farmacovigilância**. Nestes eventos, foram abordados os seguintes temas: Planos de Gestão de Risco, SNF, Transmissão Electrónica de RAMs e Relatórios Periódicos de Segurança, entre outros. Em 2009, com a colaboração alargada de todos os profissionais de saúde, o nosso objectivo será naturalmente ampliado.

Mais segurança, melhor saúde pública!

Júlio Carvalho

Ibuprofeno e Ácido acetilsalicílico: Risco de Interação

A administração de pequenas doses de ácido acetilsalicílico (a.a.s.) tem um efeito protector relativamente à doença cardiovascular ao inibir irreversivelmente a isoenzima ciclooxigenase-1 (COX-1), comprometendo assim a agregação plaquetária. Verifica-se que os anti-inflamatórios (AINE) não selectivos inibem igualmente a COX-1, mas através de uma ligação reversível ao centro activo da isoenzima. No entanto, a maioria das substâncias activas pertencentes a este grupo farmacoterapêutico, em doses incluídas no intervalo terapêutico, não inibem completamente aquela isoenzima. Consequentemente, a possível interação competitiva entre o a.a.s. e os AINE não selectivos terá como consequência a diminuição dos efeitos cardioprotectores do a.a.s. quando estes medicamentos são administrados em simultâneo.

Numa análise efectuada pelo Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP), constatou-se que em vários estudos farmacodinâmicos foi observada interação quando foram administrados 400 mg de ibuprofeno em toma única ou em múltiplas administrações, concomitantemente com a.a.s.. Tal efeito não se verificou com outros AINE (diclofenac, paracetamol, rofecoxib). Em estudos experimentais, a administração de uma dose única de 400 mg de ibuprofeno tomada **em simultâneo ou no período de 8 horas antes ou de 30 minutos depois da administração de a.a.s. de libertação imediata** teve como consequência uma redução clinicamente significativa do efeito do a.a.s. na inibição da formação de tromboxano e consequentemente na diminuição do efeito antiagregante plaquetário.

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: Júlio Carvalho **Editor:** Rui Pombal **Apoio Editorial:** Alexandra Pêgo **Corpo Redactorial:** Ana Araújo, Cristina Rocha, Fátima Bragança, João Ribeiro Silva, Madalena Arriegas, Paula Roque, Pedro Marques Silva. **Colaboração na Edição:** Adélia Noronha. **Conselho Consultivo:** Vasco Maria, Luísa Carvalho, Hélder Mota Filipe (Conselho Directivo do INFARMED, I.P.); Comissão de Avaliação de Medicamentos. **Redacção e Administração:** INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa, Tel. 217 987 100, Fax. 217 987 316, correio electrónico: 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/reacoes_adversas/fichas_notificacao/index.html

Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (Farmacovigilância) do INFARMED I.P.

Tel: 217 987 140 - Fax: 211117541

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte

Tel: 225 513 681 - Fax: 225 513 682

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: ufvt@sapo.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339

E-mail: urfsul@ff.ul.pt

Apesar da **implicação clínica** desta interacção **não** estar **completamente esclarecida**, a mesma é potencialmente relevante devido à possibilidade de o efeito cardioprotector do AAS poder ser atenuado quando este medicamento é usado na prevenção secundária do enfarte do miocárdio e do AVC.

Consequentemente, o PhVWP concluiu ser necessário incluir informação sobre o risco desta interacção no RCM e FI dos medicamentos contendo ibuprofeno e a.a.s., o que a Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos implementou em Outubro de 2008: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/ALTER_TIPO2_SEGURANCA

Margarida Guimarães

Risco de Fibrilhação Auricular associado à utilização de Ácido Pamidrónico

Na sequência de uma avaliação efectuada pelo Grupo Europeu de Farmacovigilância, verificou-se que o risco de fibrilhação auricular associado ao tratamento com bifosfonatos parece baixo e a **relação benefício/risco permanece favorável**. O RCM deste medicamento passou a ter a seguinte redacção na *Secção 4.8. Efeitos indesejáveis*:

Quando os efeitos do zoledronato (4 mg) e pamidronato (90 mg) foram comparados num ensaio clínico, o número de efeitos adversos de fibrilhação auricular foi mais elevado no grupo do pamidronato (12/556, 2,2%) do que no grupo do zoledronato (3/563, 0,5%). Previamente, foi observado num ensaio clínico, na investigação de pacientes com osteoporose pós-menopáusia, que os pacientes tratados com zoledronato (4 mg) tiveram um aumento da taxa de efeitos adversos graves de fibrilhação auricular comparado com o placebo (1,3% comparado com 0,6%). O mecanismo que envolve a incidência aumentada de fibrilhação auricular no tratamento com zoledronato e pamidronato é desconhecido.

Margarida Guimarães

Estudo de RAM numa Unidade de Neonatologia



Os dados de eficácia e segurança de medicamentos relativos à população pediátrica são geralmente escassos porque as autoridades reguladoras do medicamento e a indústria farmacêutica não avaliam estes parâmetros de forma rotineira nestes doentes. No entanto, a utilização de medicamentos fora do âmbito do seu licenciamento (*off label*) nas crianças está disseminado, o que pode conduzir a um aumento do risco de toxicidade. Adicionalmente, a actividade farmacológica dos medicamentos em crianças é diferente da dos adultos podendo conduzir a um padrão de eventos adversos diferente, tornando esta faixa etária, em particular os recém-nascidos, num grupo muito vulnerável. A **incidência de RAM** em hospitais pediátricos é superior à incidência encontrada nos hospitais gerais e na comunidade e é muito elevada nas **unidades de cuidados neonatais**, onde pode chegar a atingir valores de **10 a 30%**.

Objectivos:

Estudar frequência e características das reacções adversas a medicamentos utilizados na população pediátrica internada na Unidade de Neonatologia (UN) do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria (HSM).

Linhas gerais da metodologia:

O estudo teve uma componente descritiva observacional e uma componente analítica do tipo caso-controlo. A amostra foi constituída pelos recém-nascidos internados na UN, durante Abril, Maio e Junho de 2004. Foi realizada a análise comparativa entre o grupo de doentes que sofreram RAM e o grupo de doentes que não sofreram. O protocolo deste estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do HSM.

Resumo dos Resultados:

A amostra foi constituída por 32 (37,2%) doentes do sexo feminino, com idade média à data de internamento de 8,2 dias, idade gestacional média de 33,0 semanas, índice de Apgar médio ao 1º e 5º minuto de 7,6 e 9,2, peso médio à nascença de 2.014,4 g, duração média do episódio de internamento de 15,3 dias e nº médio de medicamentos administrados anterior ao episódio de internamento de 3,5. Não houve admissões devido a RAM durante o período de observação.

A incidência de episódios de RAM por 100 doentes.dias de internamento foi de 1,7 (IC_{99%} 0,8 a 2,6) e a incidência de episódios de RAM por 100 doentes.dias de exposição a medicamentos foi de 1,7 (IC_{99%} 0,8 a 2,7). A incidência de **doentes com RAM por 100 doentes.dias de internamento foi de 1,4** (IC_{99%} 0,5 a 2,2) e a incidência de doentes com RAM por 100 doentes.dias de exposição a medicamentos foi de 1,4 (IC_{99%} 0,6 a 2,3). Foram detectadas 22 RAM em 18 doentes (8 ♂), com uma média de **1,2 RAM por doente**.

Em relação às 22 RAM detectadas, a maioria (59,1%) consistiu em alterações laboratoriais, nomeadamente aumento dos valores séricos de **ureia e creatinina**, cuja classificação em termos de MedDRA corresponde à classe *Investigações*. As outras classes foram as *Doenças respiratórias, torácicas e mediastinais* (13,6%), as *Doenças do metabolismo e nutrição* (9,1%), e as *Doenças de carácter geral e condições relativas ao local de administração* (9,1%).

No que diz respeito aos fármacos envolvidos, a classe de fármacos mais frequentemente associada foram os **aminoglicosídeos (50% dos casos)**. Individualmente, a gentamicina foi considerada como o fármaco suspeito de causar 27,3% dos casos, a netilmicina responsável por 13,6% e 2 dos casos (9,1%) foram atribuídos a estes dois fármacos, com utilização sequencial. Os outros fármacos foram o poractante alfa (tensioactivos surfactantes pulmonares) com 2 casos, a hidroclorotiazida, a heparina, os soros e soluções electrolíticas, a dopamina, a vancomicina, a imunoglobulina humana normal, o fentanilo, o conjunto dos três fármacos ranitidina, ampicilina e netilmicina (administrados concomitantemente) e a glucose a 10% em solução, todos com uma frequência relativa de 4,5%.

No que concerne à gravidade das RAM detectadas, **27,3% foram consideradas graves**, sendo que destas, **9,1% puseram a vida do doente em risco** e 18,2% foram consideradas clinicamente relevantes. Não houve nenhuma morte atribuída à ocorrência de RAM. As RAM graves consistiram num caso de edema agravado atribuído à utilização de soros e soluções electrolíticas, um caso de aumento da pressão arterial associado à dopamina, um caso de insuficiência respiratória atribuído ao fentanil, 2 casos de pneumotórax com a utilização de poractante alfa e um caso de aumentos dos valores séricos de ureia, creatinina e potássio com a gentamicina.

Das RAM não graves, a maioria (11 em 16) consistiu em aumento dos valores séricos de ureia e creatinina atribuídos à utilização de aminoglicosídeos. As restantes consistiram em casos isolados de trombocitopenia atribuída à heparina, diminuição dos valores séricos de sódio atribuído à hidroclorotiazida, hiperglicemia atribuída à imunoglobulina humana normal, mancha eritematosa atribuída à netilmicina, ranitidina e ampicilina, utilizadas concomitantemente, e edema generalizado atribuído ao soro glicosado a 10%.

Das RAM detectadas, foram consideradas (graus de probabilidade OMS) como **prováveis 31,8%**, como possíveis 31,8%, como improváveis 31,8%, tendo havido 1 caso (4,5%) considerado como inclassificável, devido a ausência de informação completa. **86,4%** das RAM foram do tipo **esperado** e 13,6% do tipo não esperado. Em relação à sua classificação farmacológica, **77,3%** das RAM foram do **tipo A**, 13,6% do tipo B e 9,1% do tipo F.

Das RAM ocorridas, 63,6% exigiram alteração da terapêutica instituída e 18,2% exigiram tratamento médico. As RAM observadas levaram, em média, **cerca de 1,3 dias a manifestar-se**, tendo a sua **duração média** sido de **6,6 dias**. As RAM graves demoraram menos tempo a manifestar-se e mais tempo a resolver, do que as RAM não graves.

Os **doentes que sofreram RAM** apresentaram, em relação aos doentes que não sofreram RAM:

- **inferior idade** à data de internamento (0,6 vs 10,7 dias), $OR=6,4$ (IC_{99%} 0,9 a 143,6);
- **inferior idade gestacional** (29,7 vs 33,6 semanas), $OR=19,9$ (IC_{99%} 1,9 a 4.332,7);
- **inferior peso à nascença** (1.454,1 vs 2.129,7 gramas), $OR=10,7$ (IC_{99%} 1,5 a 237,7);
- **superiores duração do episódio de internamento** (29,7 vs 12,1 dias), **nº de medicamentos administrados** durante o internamento (19,1 vs 8,7), duração da exposição a medicamentos durante o internamento (29,4 vs 11,6 dias) e número de eventos adversos detectados durante o internamento (5,6 vs 2,0).

Os doentes que sofreram RAM apresentaram em **94,4% dos casos patologia respiratória associada**, enquanto dos que não sofreram RAM apenas 55,6% apresentavam esta patologia associada; $OR=13,6$ (IC_{99%} 1,3 a 2.974,5).

Discussão e Conclusões:

Os 22 casos de RAM detectados correspondem a uma incidência de episódios de RAM de 22/1.312,5 crianças.dias de internamento, o que corresponde a **22/1.261 crianças.dias de exposição a medicamentos**. Quando expressamos o valor de incidência na forma de nº de doentes com RAM/nº total de doentes internados, obtemos um valor de 20,9%, valor este muito semelhante aos dos outros trabalhos conhecidos.

Não foi possível calcular a taxa de admissões hospitalares devido a RAM, uma vez que não houve nenhum doente, durante o período de observação, que tivesse como causa de internamento a ocorrência de uma RAM. De acordo com outros autores, os valores das taxas de **admissão devido a RAM** em UN são geralmente baixos, de aproximadamente **0,2%** do total das admissões. Possivelmente, uma das explicações consiste no facto de os recém-nascidos que não estão internados, não estarem, em princípio, expostos a um elevado número de medicamentos, além dos habituais suplementos vitamínicos e vacinas, diminuindo assim o seu risco de vir a sofrer uma RAM. Por outro lado, estes recém-nascidos também não terão compromisso patológico da sua função renal e hepática, factores que podem igualmente favorecer a ocorrência de RAM.

Quando comparamos os resultados relativos ao tipo de **fármacos envolvidos** na ocorrência de RAM com a literatura existente, verificamos que os fármacos considerados são **sobreponíveis** aos descritos neste trabalho com um predomínio dos antibacterianos (aminoglicosídeos e outros), dos diuréticos (do tipo tiazídico e outros), das heparinas e dos soros e soluções electrolíticas. No nosso estudo, no entanto, não houve envolvimento de outros medicamentos igualmente referidos na literatura, nomeadamente

O Que Notificar ?

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

- Causar a morte
- Por 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 reacções 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).

os glucocorticóides, os anestésicos locais e os anticonvulsivantes. Esta diferença poderá dever-se a diferenças existentes nos padrões de prescrição, bem como ao tipo de patologia que afecta os recém-nascidos. O padrão de fármacos envolvidos na ocorrência de RAM corresponde ao padrão dos fármacos prescritos a um maior número de doentes da UN. No entanto, existem algumas classes de fármacos que foram prescritos a um elevado número de doentes, mas que não estiveram envolvidas no aparecimento de RAM (xantinas, alimentação parentérica, derivados de sangue, penicilinas, cefalosporinas, antibióticos e antifúngicos tópicos, laxantes e vitaminas), facto que pode ser explicado pela sua margem de segurança relativamente grande ou pelo facto de o método de detecção de RAM utilizado não ser suficientemente sensível para as detectar.

No que diz respeito à **proporção de RAM graves**, os valores descritos por outros autores situam-se nos **20%**, valor concordante com estes resultados. O facto de a maioria das RAM detectadas neste estudo serem esperadas e do tipo A leva-nos a pensar que, pelo menos teoricamente, poderá existir algum espaço para intervir de forma a tentar diminuir a sua ocorrência, quer através do desenvolvimento e implementação de protocolos de actuação clínica, quer através de uma melhoria da monitorização dos doentes expostos aos fármacos mais problemáticos. No entanto, há que salientar que já é prática corrente nesta UN a monitorização periódica da função renal dos doentes expostos a aminoglicosídeos. Relativamente ao facto de as RAM exigirem alteração da terapêutica instituída e tratamento médico, os valores referidos por outros autores são concordantes com os apresentados neste estudo.

Da análise comparativa do grupo de doentes com RAM e do grupo de doentes sem RAM, ressalta que foram os doentes mais novos à data de internamento, mais prematuros, com menor peso à nascença e com patologia respiratória associada que sofreram RAM durante o episódio de internamento. Estes resultados do nosso trabalho também se encontram em consonância com os achados relatados por outros autores, que relatam enquanto **factores de risco para a ocorrência de RAM em recém-nascidos** a baixa idade gestacional, síndrome de dificuldade respiratória, hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante, terapêutica ventilatória, nutrição parentérica, aumento das transaminases hepáticas, apneia e a falência renal.

Os resultados deste trabalho levam-nos a concluir que as RAM não são uma causa frequente de internamento na UN do HSM. No entanto, observou-se uma **incidência elevada de RAM** durante o episódio de internamento, o que nos leva a sublinhar a relevância desta temática em ambiente hospitalar e em unidades onde são prestados cuidados de saúde extremamente especializados e complexos a doentes em situação crítica. Desta forma, apesar de as RAM detectadas serem, na sua maioria, não graves e raramente porem a vida dos doentes em risco, a sua ocorrência conduz a um aumento dos cuidados de saúde prestados, com as consequências e custos que daí advêm. Seria interessante no futuro conduzir outros trabalhos que tentassem determinar outro tipo de factores relacionados com a ocorrência deste fenómeno. Em relação aos doentes pediátricos, existem diversos obstáculos à promoção do uso racional dos medicamentos, nomeadamente a adequação da prescrição ao diagnóstico, que é complexa devido à ausência de estudos de eficácia e de determinação da dose apropriada para esta população, e a escassez de informação disponível relativamente ao risco de ocorrência de RAM. Estes obstáculos podem ser ultrapassados através da realização de ensaios clínicos em população pediátrica e da realização de estudos de vigilância pós-comercialização do tipo observacional, de forma a se delinear estratégias eficazes para a prevenção da ocorrência de RAM.

Bibliografia selecionada

- Aranda JV, Portuquez-Malavasi A, Collinge JM, Germanson T, Outerbridge EW. Epidemiology of adverse drug reactions in the newborn. *Developmental pharmacology and therapeutics*: 5:3-4 (1982) 173-184.
- Bücheler R, Schwab M, Morike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schroder H, Schwoerer P, Gleiter CH. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *British Medical Journal*: 324(2002 Jun 1) 1311-1312.
- Choonara I, Gill A, Nunn A. Drug toxicity and surveillance in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*: 42 (1996) 407-410.
- Corpo Redactorial Boletim de Farmacovigilância. Reações Adversas a Medicamentos nas Crianças. *Boletim de Farmacovigilância*: 1:3 (1997) 1.
- Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *British Journal of Clinical Pharmacology*: 54:6 (2002 Dec) 665-670.
- Mitchell AA, Lacouture PG, Sheehan JE, Kauffman RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics*: 82:1 (1988 Jul) 24-29.
- Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta paediatrica*: 88:9 (1999 Sep) 965-968.
- Weiss J, Krebs S, Hoffman C, Werner U, Neubert A, Brune K, Rascher W. Estudo sobre reações adversas a drogas numa enfermaria pediátrica: Estratégia para detecção precoce e detalhada. *Pediatrics (ed. port.)*: 10:8 (2002) 343-347.

Ana Marta Anes (Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo)

Suspensão de Acomplia® (Rimonabant)



O medicamento Acomplia® (rimonabant) foi aprovado na União Europeia em Junho de 2006, como adjuvante da dieta e exercício para o tratamento de doentes obesos ou com excesso de peso com factores de risco associados. Apesar de ter sido autorizado em todos os Estados membros, este medicamento não se encontra comercializado em Portugal.

O CHMP concluiu que o risco de desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos em doentes obesos ou com excesso de peso tratados com Acomplia® é aproximadamente o dobro, quando comparado com placebo. Verificou ainda que a eficácia do Acomplia na prática clínica é mais limitada do que o previsto com base nos ensaios clínicos. Assim, concluiu que os benefícios do Acomplia deixaram de ser superiores aos riscos e recomendou a suspensão da AIM na União Europeia.

Medicamentos e Dispositivos Médicos para Prevenção e Tratamento da Pediculose Humana



Todos os produtos pediculicidas que contenham uma das substâncias activas na lista *infra* são considerados medicamentos.

- Benzoato de benzilo
- Crotamiton
- Dimeticone
- D-fentizida
- Nalatiol
- Piperonilo
- Quassia amara

São igualmente considerados medicamentos os produtos pediculicidas cujo acondicionamento secundário contenha associado ao medicamento um dispositivo médico ou um produto cosmético e de higiene corporal.

Por outro lado, existem no mercado produtos que, pelo principal modo de acção na prevenção e tratamento da pediculose humana, são enquadrados na definição de dispositivo médico. Neste caso o mecanismo que suporta o principal efeito pretendido baseia-se numa acção física/mecânica. Incluem-se neste grupo os **pentes** específicos.

Enquanto coadjuvantes do tratamento da pediculose humana podem ainda ser encontrados no mercado alguns produtos de higiene corporal, tais como **champôs** destinados a ser utilizados após terapêutica. No entanto, estes produtos não podem conter na sua composição substâncias consideradas activas com efeito letal sobre o piolho que se encontrem incluídos na lista *supra*.

RAMs na Literatura... Surto Psicótico Agudo? Pensar em Medicamentos!...



Os autores relatam um caso de surto psicótico agudo após administração de amoxicilina+ácido clavulânico a uma mulher de 55 anos com suspeita clínica de pneumonia. Observou-se uma forte relação temporal entre medicamento e reacção, tendo-se verificado recorrência desta com reexposição ao fármaco. As manifestações clínicas coincidiram com o pico esperado de concentração do fármaco em circulação à primeira hora. Este exemplo lembra-nos da importância de, perante um surto psicótico agudo, considerarmos a possibilidade de uma etiologia medicamentosa, mesmo na ausência de antecedentes de patologia psiquiátrica ou de outros factores de predisposição.

Bell CL, Watson B, Waring WS.

Choque Anafilático ao Azul Patente V Um Exemplo de um Sinal de Segurança



O Azul Patente V é um medicamento para diagnóstico utilizado na coloração dos vasos linfáticos antes da linfangiografia e na marcação de zonas arteriais. A sua utilização tem vindo a aumentar na **identificação de gânglios sentinela no cancro da mama**. Em Portugal o medicamento no hospital está sujeito a uma **autorização de utilização especial (AUE)**. Este tipo de autorização de carácter excepcional poderia pressupor que tivesse uma utilização reduzida, contudo, em 2005, foi concedida autorização para 2.285 ampolas (de 2 ml) de Azul Patente V a 2,5%, em 2006 houve um **acréscimo** de 33% (3.035 amp.) e em 2007 de 62% (3.690 amp.). Relativamente à área geográfica, para a região do Norte foram cerca de 4.800 amp., para a de Lisboa e Vale do Tejo cerca de 2.900 amp., para o Centro cerca de 800 e as restantes foram para o Sul e Açores. A posologia recomendada é de 1ml a 10ml (1/2 amp. a 5 amp.) e a via de **administração sub-cutânea ou intravascular**.

Devido ao aumento da implementação da técnica de marcação de gânglios sentinela será de esperar um aumento na incidência de anafilaxia ao Azul Patente V. Sem titular de AIM a nível nacional, a implementação de medidas de segurança para este medicamento apresenta algumas dificuldades, ficando o Hospital e a Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, INFARMED, I.P. com responsabilidades acrescidas.

O **choque anafilático** ao Azul Patente V era esperado como uma reacção adversa muito rara no resumo de características do medicamento (RCM) de França e não se encontrava descrito no respectivo folheto informativo. São referidos os documentos oficiais de França uma vez que a AUE do medicamento em Portugal é concedida baseada na respectiva autorização naquele país. O Sistema Nacional de Farmacovigilância recepcionou o 3.º caso em Outubro de 2007; ao todo tendo sido notificados um caso de pré-choque e dois de choque anafilático.

O **primeiro caso** foi notificado em 2005 por um médico de cirurgia geral sobre uma doente de 16 anos sujeita a uma cirurgia de biópsia ganglionar que apresentou **rash cutâneo “azul”** com hipotensão e taquicardia, sem broncospasmo - pré-choque por reacção anafilática ao Azul Patente V. Tratamento com metilprednisolona, adrenalina e ventilação cerca de 12h. A RAM surgiu entre **20 a 30 minutos após a administração** do Azul Patente V. Evoluiu para cura ao fim de aproximadamente **12 h**. Um **segundo caso** foi notificado em 2006 sobre uma doente de 52 anos sujeita à marcação de gânglios sentinela no cancro da mama e que apresentou choque anafilático durante 1h, com edema, pápulas e coloração azul da pele da face, pescoço e tórax. A RAM surgiu **30 minutos após a administração** do Azul Patente V. Evoluiu para cura. A **coloração azul** era tão intensa que surpreendeu o médico. Após 24h ainda persistia só recuperou totalmente passadas **48h**. O **terceiro caso** foi notificado em 2007 por um médico anestesista sobre uma doente de 42 anos sujeita à marcação de gânglios sentinela no contexto de mastectomia e que apresentou **instalação súbita** de choque circulatório: hipotensão, taquicardia, hipoxemia e hipocapnia sem broncospasmo ou reacção cutânea mas com **coloração esverdeada**. Tratamento com O₂, efedrina, noradrenalina, hidrocortisona, fluidoterapia. A RAM surgiu **15 minutos após a administração** do Azul Patente V. Evoluiu para cura. Inquietação e surpresa na rapidez e gravidade da reacção adversa foram referidas pelo notificador.

Face à realidade da baixa taxa de notificação de reacções adversas existente no nosso país, estes 3 casos foram de assinalável importância na alteração do perfil de segurança do medicamento. O risco de reacções anafiláticas ao Azul Patente V foi enquadrado a nível europeu ponderando a gravidade e frequência das reacções anafiláticas, o interesse do Azul Patente V na localização dos nódulos linfáticos e as acções de minimização para prevenir a ocorrência de reacções anafiláticas graves. Concluiu-se que a **gravidade e frequência era superior à descrita no RCM**, não existindo actualmente alternativas mais seguras. A nível europeu, na maioria dos casos de reacções anafiláticas, o Azul Patente V foi administrado para identificação de gânglios sentinela. Em alguns casos, o tempo decorrido entre a administração e o aparecimento da reacção anafilática foi inferior a 5 minutos, a maioria dos casos graves foram de choque anafilático, a evolução foi favorável mas por vezes foi necessário administrar adrenalina até mais de 12h após a ocorrência da reacção; não foram notificados casos fatais. É necessária uma avaliação completa da técnica de biópsia dos gânglios sentinela no cancro da mama e noutros tipos de cancro, a fim de que esta técnica possa ser normalizada.

O modo de sensibilização não é claro, pois quase todos os doentes reagem

à primeira exposição conhecida ao Azul Patente V. Contudo, essa sensibilização poderá ter ocorrido pelo seu uso generalizado como corante (**E131**) por exemplo, nos têxteis, cosméticos, na alimentação ou na indústria farmacêutica como excipiente.

Foi proposto alterar-se o RCM e informar os radiologistas, anestesistas e cirurgiões potencialmente utilizadores do Azul Patente V, bem como os farmacêuticos hospitalares, sobre as seguintes alterações:

No ponto 4.4 – Advertências e Precauções Especiais de Utilização, foi acrescentado: **“O Azul Patente V pode conduzir a um choque anafilático e não deverá ser administrado senão em locais com meios capazes de o tratar”** ao que existia: “Antes de qualquer administração é indispensável interrogar o doente acerca de todos os seus antecedentes alérgicos e/ou intolerâncias.”

No ponto 4.8 – Efeitos Indesejáveis, foi alterado: **“Reacção de hipersensibilidade imediata (alguns minutos a algumas horas); urticária frequente, angioedema e choque anafilático pouco frequente.”** (> = 1/1000, <1/100) ao que existia: “Possibilidade de reacção de hipersensibilidade do tipo urticário e excepcionalmente angioedema e choque anafilático.”

O perfil de segurança de um medicamento é um factor dinâmico que se vai alterando com a experiência da sua utilização. Actualmente estão a ser desenvolvidos métodos informáticos para a geração de sinais mas a acuidade do Profissional de Saúde será sempre relevante, tanto na identificação dos casos, como na análise das condições de pesquisa de sinais de segurança para protecção da Saúde Pública.

Relembramos que todas as reacções adversas graves ou inesperadas devem ser notificadas às Unidades de Farmacovigilância ou ao INFARMED, I.P.

Bibliografia selecionada

- www.afssaps.sante.fr (site da Agência francesa).
- *Information importante de pharmacovigilance concernant le Bleu Patente V Guerbet 2,5 % - carta aos profissionais de saúde.*
- *RCP Bleu Patente V Sodique Guerbet 2,5%, sol. inj. - RCM do Azul Patente V.*
- *Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. Março 2006. 96:497-500.*

Fátima Pereira de Bragança

Plantas Medicinais de A a Z Reacções adversas descritas



- **Unha de gato** (*Uncaria tomentosa*)
- Hipotensão
Nº de citações Medline: 11
Principais usos descritos: anti-inflamatório, contraceptivo, antidiapético, tónico, imunoestimulante, hipotensor.
- **Urtiga** (*Urtica dioica*)
- Reacções de hipersensibilidade, nomeadamente cutânea (dermatite de contacto)
- Edema, oligúria
- Dispepsia
Nº de citações Medline: 11
Principais usos descritos: diurético; artrite, rinite alérgica, hipertrofia prostática.
- **Uva, semente de** (*Vitis vinifera*)
- Reacções de hipersensibilidade
Nº de citações Medline: 8
Principais usos descritos: antioxidante, flebotónico.
- **Zimbro** (*Juniperus communis*)
- Nefrotoxicidade
Nº de citações Medline: 6
Principais usos descritos: anti-inflamatório.

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)”.

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA