



Notas do Editor

É interacção??

Neste Volume, com destaque especial para a problemática das interacções medicamentosas, inicia-se uma secção dedicada a salientar as interacções mais relevantes, pela sua frequência, gravidade e/ou especificidade, de grupos farmacoterapêuticos caracteristicamente usados em diferentes doentes-tipo. Começamos precisamente com uma chamada de atenção para algumas interacções a serem tidas particularmente em conta no doente submetido a terapêutica medicamentosa para a obesidade. Esta secção presta a devida vênua à revista francesa *Prescrire*, a qual publica fora de série um útil guia para melhor compreender, decidir e prevenir as reacções adversas causadas por interacções medicamentosas.

O DIPS – instrumento de avaliação de causalidade de suspeitas de interacção

Determinar, ou melhor, imputar a causalidade de uma reacção adversa a um determinado medicamento é um dos aspectos mais complexos da avaliação de uma notificação. Esta complexidade adensa-se no caso da análise de uma potencial interacção medicamentosa. Na procura de encontrar instrumentos objectivos e fiáveis de imputação de causalidade das interacções medicamentosas, vários autores têm recorrido à conhecida escala de Naranjo, a qual no entanto foi concebida para a avaliação de reacções adversas causadas por um medicamento isolado, padecendo assim de deficiências importantes quando extrapolada para a análise de suspeitas de interacções medicamentosas.

Horn, Hansten e Chan, partindo da escala de Naranjo, mas indo para além da mesma, propõem precisamente um instrumento específico para este tipo de imputação de causalidade: o DIPS (Drug Interaction Probability Scale) – Escala de Probabilidade de Interacção Medicamentosa.

O instrumento consiste em 10 perguntas com 3 possibilidades de resposta exclusivas entre si, às quais é atribuída uma pontuação final. A esta associa-se uma classificação qualitativa expressiva da probabilidade de se tratar realmente (ou não) de uma interacção medicamentosa (Quadro pág. seguinte). Este

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 Carvalhal | **Editor:** Rui Pombal | **Apoio Editorial:** Alexandra Pêgo | **Corpo Redactorial:** Ana Araújo, Cristina Rocha, Fátima Bragança, João Ribeiro Silva, Madalena Arriegas, Magda Pedro, Margarida Guimarães, 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/reaccoes_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 do Centro

Tel: 239 480 100 - Fax: 239 480 117

E-mail: ufc@aibili.pt

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

resultado não tem um valor absoluto ou extrapolável para outros casos análogos, mas acaba por ser muito relevante na avaliação de cada caso individual de reacção adversa por suspeita de interacção medicamentosa.

I Congresso Nacional de Farmacovigilância e Gestão do Risco

Sistema Nacional de Farmacovigilância Sinergias para a optimização

29 de Outubro de 2009

Edifício Tomé Pires do Parque de Saúde de Lisboa

Público-alvo: médicos, farmacêuticos, enfermeiros e estudantes

Mais pormenores em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/EVENTOS/DETALHE_EVENTO?eventoid=1386269

Envio de resumos:

congressofarmacovigilancia.2009@infarmed.pt

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

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

DIPS - Drug Interaction Probability Scale

Escala de Probabilidade de Interação Medicamentosa



Pergunta	Sim	Não	Desconhecido ou Não Aplicável
1. Existem relatos <i>credíveis</i> prévios sobre esta interação em humanos?	+1	-1	0
2. A interação observada é consistente com as propriedades interactivas conhecidas do medicamento precipitante?	+1	-1	0
3. A interação observada é consistente com as propriedades interactivas conhecidas do medicamento-objecto?	+1	-1	0
4. O acontecimento é consistente com uma razoável ou conhecida evolução temporal da interação (início e/ou remissão)?	+1	-1	0
5. A interação remitiu com a descontinuação do medicamento precipitante sem que houvesse alteração no medicamento-objecto? (se não houve descontinuação, seleccionar <i>Desconhecido ou NA</i> e saltar a Pergunta 6)	+1	-2	0
6. A interação reapareceu quando o medicamento precipitante foi readministrado em presença do uso continuado do medicamento-objecto?	+2	-1	0
7. Existem causas alternativas razoáveis para o acontecimento? ^a	-1	+1	0
8. O medicamento-objecto foi detectado no sangue ou outros fluidos em concentrações consistentes com a suposta interação?	+1	0	0
9. A interação medicamentosa foi confirmada por alguma evidência objectiva consistente com os efeitos sobre o medicamento-objecto (para além das concentrações de fármaco da Pergunta 8.)?	+1	0	0
10. A interação aumentou quando se incrementou a dose do medicamento precipitante ou diminuiu quando se reduziu a dose do medicamento precipitante?	+1	-1	0

^a Considerar situações clínicas, outros medicamentos em interação, deficiente adesão à terapêutica, factores de risco (ex.: idade, doses inapropriadas do medicamento-objecto). Um Não pressupõe que foi apresentada informação suficiente para que se pudesse esperar que eventuais causas alternativas fossem mencionadas. Quando em dúvida, seleccionar Desconhecido ou NA.

Pontuação Total:

Altamente Provável	>8
Provável	5-8
Possível	2-4
Duvidosa	<2

Nota:
 Medicamento-objecto: *aquele que é afectado pela presença de outro.*
 Medicamento precipitante: *aquele que causa a alteração no medicamento-objecto.*

Algumas notas sobre a aplicação prática da DIPS

Pergunta 1.

Consideram-se *credíveis* para este efeito:

- estudo prospectivo com evidência clara que suporte a interação, ou
- relato de caso que constitua evidência clara que suporte a interação, incluindo casos em que aplicação da DIPS produza um resultado de *possível* ou superior.

Pergunta 2

As listas de indutores e inibidores enzimáticos devem ser ponderadas cuidadosamente pois nem sempre a evidência *in vitro* se aplica linearmente *in vivo*.

Pergunta 3

Exige um conhecimento robusto das características farmacodinâmicas (*efeito do fármaco no organismo*) e farmacocinéticas (*efeito do organismo no fármaco*) do medicamento-objecto. Em particular, os medicamentos cuja farmacodinamia é afectada por múltiplos factores podem induzir falsos positivos. No caso da varfarina, por exemplo, pode facilmente subvalorizar-se ou omitir-se a influência de factores dietéticos (teor de vitamina K).

Pergunta 4

Pode estimar-se o tempo necessário para ocorrer inibição máxima a partir da semivida do medicamento precipitante, enquanto a semivida do medicamento-objecto permitirá estimar quando esperar a alteração máxima no medicamento-objecto.

Pergunta 5

Este dado frequentemente não está disponível, pois perante uma suspeita de interação é frequente suspenderem-se ambos os fármacos, precipitante e objecto. Também se se variarem as doses de ambos os fármacos, não se poderá avaliar o efeito de suspensão.

Pergunta 6

Nos raros casos, geralmente por reexposição acidental, em que este dado se encontra disponível, a robustez da relação causal obtida sai grandemente reforçada.

Pergunta 7

Uma investigação insuficiente de explicações alternativas à interação medicamentosa para a reacção observada, é apontada como uma das limitações mais importantes da imputação de causalidade neste contexto.

Pergunta 8

Frequentemente a resposta a esta pergunta será "Não aplicável", pois as interações farmacodinâmicas geralmente não envolvem alterações na concentração do medicamento-objecto.

Pergunta 9

Uma alteração de parâmetros fisiológicos (laboratoriais) poderá constituir tipicamente evidência objectiva da interação.

Pergunta 10

Nos raros casos em que se consegue estabelecer uma relação dose-resposta, a relação de causalidade sai fortemente reforçada.

O seu uso ainda relativamente limitado, a necessidade de dados muitas vezes indisponíveis, bem como de um conhecimento relativamente aprofundado de ambos os medicamentos implicados, poderão constituir limitações relevantes da DIPS. No entanto, esta Escala tem um largo potencial para se vir a tornar um instrumento incontornável na avaliação de suspeitas de interação medicamentosa numa perspectiva individual, caso-a-caso.

Horn JR, Hansten P, Chan L-N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Annals Pharmacotherap* 2007;41:674-80.
 Naranjo CA, Busto U, Seller EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

A Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro



Farmacovigilância: a Unidade Regional do Centro, AIBILI, e o futuro

- 1. O reinício da actividade** da Unidade Regional do Centro do Sistema Nacional de Farmacovigilância representa um novo ciclo que se pretende dedicado ao desenvolvimento, validação e adaptação de métodos de detecção de acontecimentos adversos associados à exposição aos medicamentos.
- 2. A experiência acumulada** ao longo dos primeiros quatro anos de existência (2000-2004), associada à produção científica verificada, aponta para (e justifica) a necessidade de orientar unidades regionais, como a do Centro/AIBILI, para núcleos de investigação farmacoepidemiológica capazes de congregar e potenciar a capacidade instalada em pólos universitários de Saúde, como é o caso de Coimbra.
- 3. A notificação espontânea** de suspeitas de reacções adversas a medicamentos deve ser continuamente estimulada, conquanto a sua valorização qualitativa e quantitativa deva ser objecto de investigação e de análise.
- 4. Novas necessidades** de avaliação do impacto da utilização dos medicamentos, consequência, por exemplo, das alterações de paradigma dos modelos de financiamento/comparticipação que se antecipam, em que a avaliação da segurança após a comercialização assume papel determinante na mensuração da efectividade, geram oportunidades acrescidas às unidades regionais de farmacovigilância.
- 5. O modelo contratual** estabelecido entre a autoridade reguladora (INFARMED) e a unidade regional, correspondendo, na prática, a uma externalização de serviços, porque flexível, é passível de ser explorado para a expansão do sistema nacional de farmacovigilância a uma tão necessária rede farmacoepidemiológica nacional.
- 6. As instituições de ensino** e formação universitária, particularmente as Faculdades de Medicina e de Farmácia, encontram na unidade regional um recurso acrescido para a prossecução das suas missões, com a vantagem de poderem, neste particular, integrar ensino, prestação de serviços e investigação.
- 7. Os Profissionais de Saúde** que exercem na região Centro, pelo retorno que têm sabido dar através das actividades de notificação, são a parceria indispensável à verificação do objectivo final e comum: a optimização da segurança dos doentes.

Finalmente **a decisão política em saúde**, particularmente no que à tutela dos medicamentos diz respeito: a farmacovigilância é um elemento estruturante da sustentabilidade de qualquer sistema de saúde.

Francisco Batel Marques

Farmacêutico.

Professor Associado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Coordenador da Unidade Regional do Centro do Sistema Nacional de Farmacovigilância, AIBILI.

Risco de fracturas de stress atípicas associadas à utilização de Ácido Alendrónico



Foi notificada a ocorrência de fracturas de stress do segmento proximal da diáfise femoral em doentes sujeitos a **tratamento a longo prazo** (18 meses a 10 anos) com ácido alendrónico.

O Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) avaliou os dados disponíveis acerca de todos os bifosfonatos e o risco de fracturas de stress atípicas, incluindo dados da literatura publicada, estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e notificações pós-comercialização. Foi concluído que os dados disponíveis suportam uma associação entre a ocorrência de fracturas de stress atípicas e a utilização de ácido alendrónico a longo prazo. No entanto, os dados disponíveis **não sugerem** evidência de um aumento da ocorrência de fracturas de stress atípicas **com a utilização de outros bifosfonatos**. Considerou-se que não é claro que a falta de evidência para os outros bifosfonatos seja devida a uso limitado, a dados limitados do seu uso a longo prazo, ou ainda devida a um efeito específico da substância activa, o ácido alendrónico. O mecanismo de supressão intensa de regeneração do osso pode ser relevante para todos os bifosfonatos e um **possível efeito de classe não pode ser excluído**.

Os textos de **RCM e FI destes medicamentos vão ser alterados** de forma a incluir a respectiva informação sobre este risco.

Margarida Guimarães

Controlo metabólico dos doentes em tratamento com Olanzapina



Os doentes com esquizofrenia e outras doenças psiquiátricas têm um risco aumentado de co-morbilidade com perturbações físicas, incluindo diabetes, complicações da diabetes e doenças cardiovasculares. Também o uso de medicamentos antipsicóticos (**incluindo os de segunda geração como a olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol**) pode desencadear ou agravar estas alterações metabólicas, as quais deverão ser cuidadosamente identificadas e monitorizadas.

A **Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes** (American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and North American Association for the Study of Obesity) reflecte as posições conjuntas de um conjunto de médicos especialistas envolvidos no tratamento de doenças psiquiátricas, obesidade e diabetes, com o intuito de esclarecer quais os melhores procedimentos a seguir, de forma a minimizar o risco das alterações metabólicas decorrentes do tratamento com antipsicóticos de segunda geração.

Esquema de monitorização preconizado pela guideline

	Base	4ª semana	8ª semana	12ª semana	Trimestralmente	Anualmente	A cada 5 anos
Antecedentes pessoais/familiares	X					X	
Peso (IMC)	X	X	X	X	X		
Cintura abdominal	X					X	
Pressão arterial	X			X		X	
Glicemia em jejum	X			X		X	
Perfil lipídico em jejum	X			X			X

Os psiquiatras não devem hesitar em referenciar o doente. Por outro lado, deve ser proporcionado a todos os doentes obesos ou com excesso de peso aconselhamento dietético e sobre actividade física, especialmente àqueles que vão iniciar um antipsicótico de 2ª geração (ASG) associado a ganho de peso significativo. Pode inclusivamente ser apropriado referenciar o doente a um profissional de saúde ou programa estruturado de gestão do peso.

Se o doente aumentar $\geq 5\%$ do seu peso inicial durante a terapêutica, deve-se ponderar mudar de ASG. O painel recomenda uma titulação cruzada, evitando-se as suspensões abruptas.

Para os doentes que apresentem uma glicemia ou uma dislipidemia em deterioração, o painel recomenda a mudança para um ASG que não esteja associado a diabetes ou ganho de peso significativo.

fármaco	Ganho de peso	Risco de diabetes	Agravamento do perfil lipídico
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazole*	+/-	-	-
Ziprasidona*	+/-	-	-

+ = efeito aumentado; - = sem efeito; D = dados discrepantes

* medicamentos mais recentes com dados de longa duração limitados

Todos os doentes com diabetes devem, sempre que possível, ser referenciados para um programa reconhecido de educação para a saúde sobre auto-controlo, bem como para um clínico com experiência no tratamento da diabetes. Embora os objectivos terapêuticos devam ser individualizados, os valores-alvo de pressão arterial, lípidos e glicemia que se aplicam aos diabéticos em geral devem igualmente ser aplicados aos doentes psiquiátricos.

Interações a lembrar! Doentes em tratamento para Obesidade

Sibutramina

- ◆ metabolizada pelo citocromo P450 3A4
- Risco de aumento dos efeitos adversos dependentes de dose [inibição do citocromo] com:
 - amiodarona, diltiazem, verapamil
 - macrólidos (excepto espiramicina)
 - antifúngicos azóis
 - certos anti-retrovirais
 - sumo de toranja
- Risco de síndrome serotoninérgica [efeito aditivo]
 - IMAOs em geral, incluindo o antibiótico linezolida
 - antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina
 - certos opiáceos (como a petidina e o tramadol)
 - lítio
 - triptanos e di-hidroergotamina
 - bupiriona
- Risco de hipertensão
 - corticóides, AINés [efeito aditivo]
 - venlafaxina, duloxetine, bupropioma, vasoconstritores nasais, triptanos, IMAOs, epoetinas, levotiroxina,...
 - álcool crónico
- Risco de taquicardia
 - alfa e beta-agonistas
 - levotiroxina, ...

- Risco de hemorragia [efeito aditivo]
 - antiagregantes plaquetários, varfarina, ...
- Risco de diminuição do efeito dos antiglaucomatosos [aumento da pressão intra-ocular]

Orlistat

- ◆ pouco absorvido, eliminado por via fecal essencialmente inalterado
- Risco de
 - gravidez com contraceptivos orais [em caso de diarreia importante]
 - carência de vitaminas ADEK [lipossolúveis]
 - hemorragia com fármacos antagonistas da vitamina K
 - redução do efeito de antiarrítmicos [diminuição da absorção]

Podem antagonizar o efeito de perda de peso:

- insulina (sulfamidas hipoglicemiantes e glitazonas)
- neurolépticos
- certos antidepressivos
- certos antiepilépticos (como valproato, gabapentina, pregabalina, levetiracetam, vigabatrina)
- piracetam
- certos anti-H1 (como cipro-heptadina, pizotifeno, cetotifeno, as fenotiazinas)
- corticóides, danazol, raloxifeno, tibolona, progesterona, ciproterona, megestrol
- metisérgido; ciclosporina;...

Com a devida vénia: la revue Prescrire

Produtos para a prevenção e tratamento da Pediculose Humana contendo solventes potencialmente inflamáveis

O INFARMED, I.P. teve conhecimento, através da Autoridade Competente Holandesa para os dispositivos médicos e do titular de AIM do medicamento Piky comercializado em Portugal, de alguns casos de queimaduras graves nas mãos e na cabeça, em vários países europeus, relacionados com a utilização de soluções cutâneas para a prevenção e tratamento de pediculose humana. Estas soluções contêm na sua composição dimeticone (4%) e ciclometicone (96%). A possível inflamabilidade do cabelo quando em contacto com as referidas soluções leva a recomendar que o cabelo deva ser mantido longe de fontes de ignição como cigarros, fósforos, isqueiros ou velas, após a aplicação destas soluções.

RAM na Literatura...

Antipsicóticos atípicos com manifestações típicas

Os autores reviram a Medline e a Embase à procura de relatos de casos e de revisões sistemáticas. Em geral, a síndrome maligna dos neurolépticos parece manifestar-se de forma típica também com os antipsicóticos atípicos, excepto a clozapina, a qual parece dar menos efeitos extrapiramidais como rigidez e tremor.

Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. *CNS Drugs*;23(6):477-92

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.

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).