



Do Director

O Sistema Nacional de Farmacovigilância atingiu em 2009 uma taxa de notificação espontânea de 200 notificações/milhão de habitantes/ano, já muito próxima da desejável (250 a 300 notificações/milhão de habitantes/ano). A crescente sensibilização e consciencialização dos profissionais de saúde, designadamente médicos, farmacêuticos e enfermeiros, em relação à importância da sua participação activa na vigilância pós-comercialização da segurança dos medicamentos, explicará seguramente em grande parte esta evolução tão positiva.

Ainda neste Número, em foco o aumento de mortalidade de idosos e risco de tromboembolismo venoso com antipsicóticos, a ocorrência potencial de meningiomas com a terapêutica prolongada com ciproterona e a suspensão de um anti-inflamatório tóxico com risco de reacções alérgicas cutâneas em contrapeso desproporcionado ao seu limitado benefício terapêutico.

Da literatura chega-nos evidência sobre a ponderação de risco tromboembólico venoso com contraceptivos orais recentes, bem como sobre a segurança da administração de vacinas a doentes hipocoagulados. Lembra-se ainda a relevância de se pensar em medicamentos no diagnóstico diferencial das cefaleias. Na habitual secção sobre interacções medicamentosas, assinalam-se pontos-chave de segurança no manuseamento farmacoterapêutico de doentes hipertensos, anginosos e dislipidémicos.

Antipsicóticos: aumento da mortalidade em idosos com demência e risco de tromboembolismo venoso

Na sequência da avaliação dos dados disponíveis sobre aumento da mortalidade em idosos com demência e risco de tromboembolismo venoso (TEV), associado ao uso de antipsicóticos, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) da EMA concluiu que todos os RCM e Folhetos Informativos de medicamentos autorizados na União Europeia com as substâncias activas indicadas deverão incluir a seguinte informação:

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS*: Risco de TEV e mortalidade aumentada em idosos com demência

RCM secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, factores de risco para TEV, quaisquer factores de risco possíveis devem ser identificados antes e durante o tratamento [...] e devem ser adoptadas medidas preventivas adequadas.

Mortalidade aumentada em idosos com demência

Dados de dois grandes estudos observacionais mostraram que os idosos com demência tratados com antipsicóticos têm um risco ligeiramente aumentado de morte quando comparados com o grupo que não recebe este tratamento. Não existe informação suficiente para estimar com certeza a magnitude exacta deste risco e a causa não é conhecida.

[...] não está indicado para o tratamento de perturbações de comportamento relacionadas com a demência.

RCM secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

[Medicamentos para os quais não existem casos notificados:]

Casos de tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar e casos de trombose venosa profunda, foram notificados com medicamentos antipsicóticos – frequência desconhecida.

[Medicamentos para os quais haja casos notificados:]

Tromboembolismo venoso será listado conforme a situação.

Como posso notificar uma reacção adversa?

Impresso RSF

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: uflvt@sapo.pt

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

RESTANTES ANTIPSICÓTICOS**: Risco de TEV

RCM secções 4.4 e 4.8: Alterações sobreponíveis às acima, mas apenas no que respeita ao tromboembolismo venoso.

Joana Oliveira

* Benperidol, cloropromazina, droperidol, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, levomepromazina, perfenazina, pimozida, pipotiazina, procloroperazina, promazina, sulpirida, trifluoperazina, zuclopentixol.

** Acepromazina, amisulprida, aripiprazol, bromperidol, buspirona, cloroprotixeno, clotiapina, clozapina, ciamemazina, dixirazina, loxapina, melperona, olanzapina, paliperidona, penfluridol, periciazina, pipamperona, protipendilo, quetiapina, risperidona, sertindol, tiaprida, ziprasidona, zotepina

Ciproterona: meningiomas

Na sequência de um artigo publicado,* o Grupo Europeu de Farmacovigilância iniciou uma revisão de toda a informação disponível sobre a possível relação causal entre o acetato de ciproterona e a ocorrência de meningiomas. Foram revistos e analisados dados provenientes da literatura, da notificação espontânea e de estudos farmacoepidemiológicos, entre outros, tendo-se concluído que a administração de **doses iguais ou superiores a 25 mg diários** de acetato de ciproterona, **por longos períodos de tempo (anos)**, pode estar possivelmente relacionada com a ocorrência de meningiomas isolados ou múltiplos.

Na sequência desta avaliação, foi acordado actualizar o RCM e o FI dos medicamentos contendo acetato de ciproterona em **formulações com mais de 2 mg**:

RCM secção 4.3 – Contra-indicações

[...] não deve ser utilizado em doentes com meningioma ou com antecedentes de meningioma.

RCM secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Têm sido notificados casos de meningiomas e meningiomas múltiplos em associação com a utilização prolongada (anos) de acetato de ciproterona a 25 mg/dia e em dosagens superiores. Se a um doente tratado com [...] for diagnosticado meningioma, o tratamento [...] deve ser interrompido (ver secção 4.3).

RCM secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Têm sido notificados casos de meningiomas e meningiomas múltiplos em associação com a utilização prolongada (anos) de acetato de ciproterona a 25 mg/dia e em dosagens superiores.

Alexandra Pêgo

* Froelich S, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocrine Abstracts*. 2008; 16: P158.

Notificações de Reacções Adversas a Medicamentos em 2009

Desde o início do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) em Junho de 1992 e até Dezembro de 2009, tem-se verificado um aumento sustentado no número de notificações de reacções adversas a medicamentos (RAM) recebidas anualmente (Fig. 1).

n = 16 093

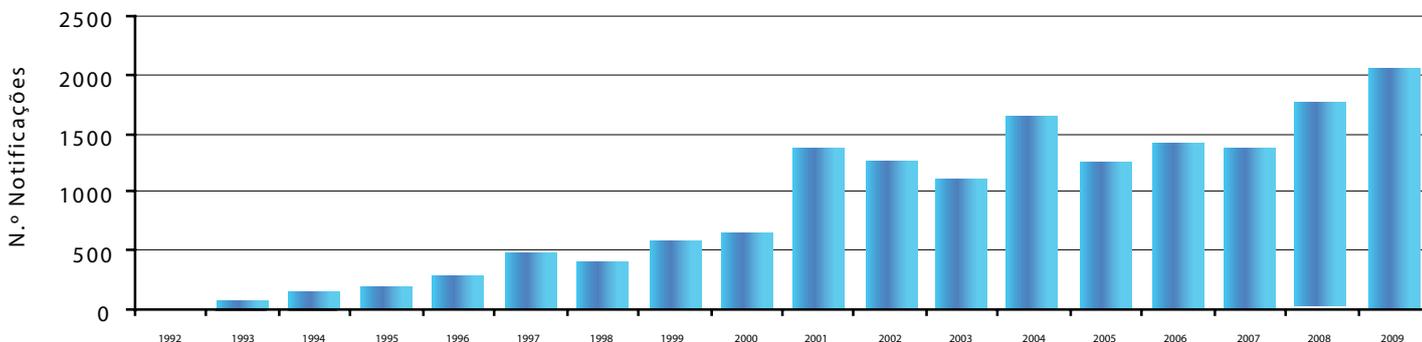


Figura 1. Evolução do número de notificações de RAM no SNF

Em 2001 assinala-se o início das Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF), as quais contribuíram para um aumento no número de notificações recebidas no SNF. A vacina contra a pandemia da gripe A H1N1v, que começou a ser administrada em Outubro do ano passado, contribuiu (7%) para o elevado número total (2038) de notificações de RAM em 2009.

Apesar da evolução anual do número de notificações ser claramente positiva, a taxa de notificação em Portugal ainda se encontra abaixo do valor considerado **ideal** na literatura internacional: **250 a 300 notificações/milhão de habitantes/ano**. No entanto, a evolução dos últimos anos e os números atingidos em **2009 (200 notificações/milhão de habitantes)** parecem sugerir que esta meta poderá vir a ser atingida a curto prazo.

Ao longo dos 18 anos de existência do SNF foi recebido um total de 16.093 notificações de RAM. A maioria das notificações enviadas apresenta os **elementos mínimos** necessários à validação inicial: identificação de um notificador contactável, um medicamento suspeito, uma reacção adversa, dados

demográficos do doente (por ex., sexo e idade). No entanto, a necessidade de obtenção dos elementos necessários para uma melhor avaliação de cada caso e para a atribuição do respectivo grau de causalidade, motivam frequentemente o contacto com o notificador a fim de ser obtida informação adicional. Saliente-se que o SNF garante a **confidencialidade** dos dados do doente e do notificador.

Apresentam-se alguns dados do SNF relativos ao ano de 2009, nomeadamente quanto à via mais utilizada (directa ou indirecta), ao grupo profissional que mais notifica, à área geográfica onde ocorreram os casos notificados e à origem e gravidade das notificações de RAM.

A via de notificação mais utilizada pelos profissionais de saúde em 2001 e em 2009 (Fig. 2) foi o **envio directo** de notificações para o INFARMED, I.P. ou para as URF, por correio ou, mais recentemente, através da notificação *online* (URFs do Norte, do Sul e do Centro). A **via indirecta através do Titular de AIM** (TAIM) tem vindo a aumentar, de 205 em 2001 para 915 em 2009.

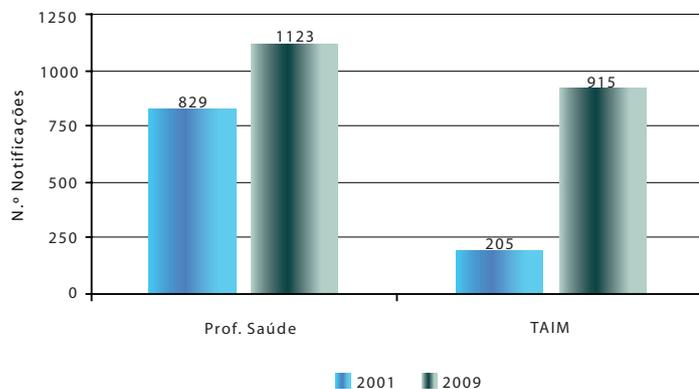


Figura 2. Notificações de RAM segundo a via utilizada em 2001 e 2009

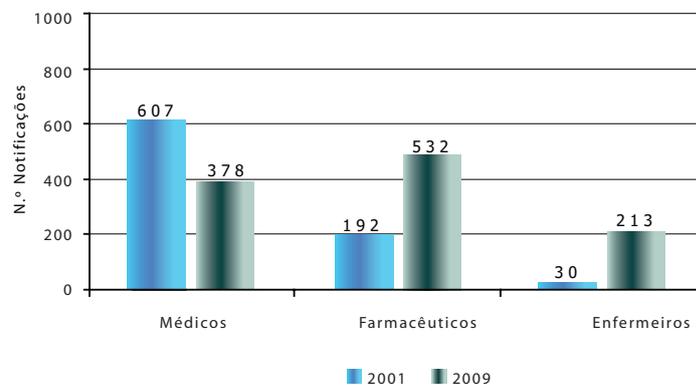


Figura 3. Notificações de RAM por Profissional de Saúde em 2001 e 2009

Em 2009, pela via directa, foram recebidas 55% das notificações; as restantes chegaram ao INFARMED, I.P. através dos TAIM a quem os profissionais de saúde comunicaram os casos observados na sua rotina diária. Os TAIM enviaram a maioria das notificações já por transmissão electrónica (ficheiros XML) e apenas 4% chegaram ainda em papel.

Tem-se efectuado ao longo do tempo um **envolvimento progressivo de vários grupos de profissionais** de saúde. Os médicos estiveram representados desde o início do SNF: de 1995 a 1998 as notificações de farmacêuticos só eram consideradas se validadas pelo médico do doente. Os enfermeiros participam no SNF desde 2000, sendo responsáveis pela maioria das notificações de reacções adversas a vacinas.

De 2001 a 2009 (Fig. 3) verificou-se um aumento no número de notificações, tanto dos farmacêuticos como dos enfermeiros, com uma redução paralela das notificações provenientes dos médicos, possivelmente por estarem a optar mais pela via indirecta através dos TAIM. Em 2009 os **farmacêuticos contribuíram com o maior número de notificações** - quase metade (47%) das notificações enviadas por profissionais de saúde pela via directa -, o que poderá estar relacionado com o maior número de acções de formação realizadas para este grupo profissional. Seguiram-se as notificações enviadas por médicos e por enfermeiros.

Por área geográfica (Fig. 4), é de referir que em 2009 os notificadores de **Lisboa e Vale do Tejo** enviaram mais casos para o SNF (37%), seguidos do Norte (29%), Alentejo e Algarve (16%) e Centro (15%). Dos Açores e Madeira vieram 3% do total nacional de notificações de RAM.

O que significam?!

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

n=1123

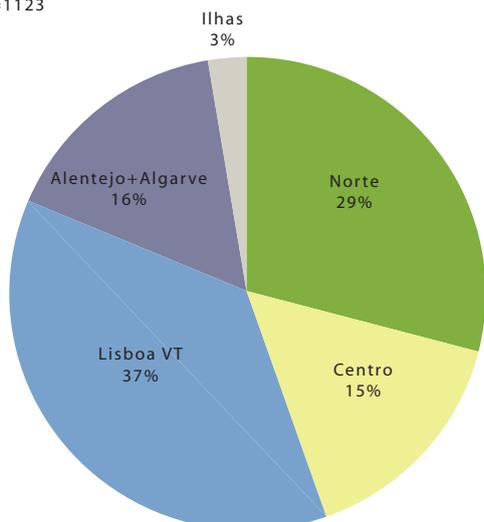


Figura 4. Notificações de RAM por área geográfica em 2009

Dos casos de RAM recebidos pelo SNF, cerca de **73%** (1497) foram **graves**. De entre estes, 61% foram enviados pelos TAIM, 17% igualmente pelos médicos e pelos farmacêuticos, e os restantes pelos enfermeiros, com especial destaque para os casos graves a vacinas (Fig. 5). De referir que os TAIM, no âmbito do sistema de notificação espontânea, comunicam apenas os casos graves e de forma expedita (15 dias), de acordo com a legislação, sendo os casos não graves incluídos posteriormente nos relatórios periódicos de segurança enviados ao INFARMED, I.P em datas previamente estabelecidas.

n=1497

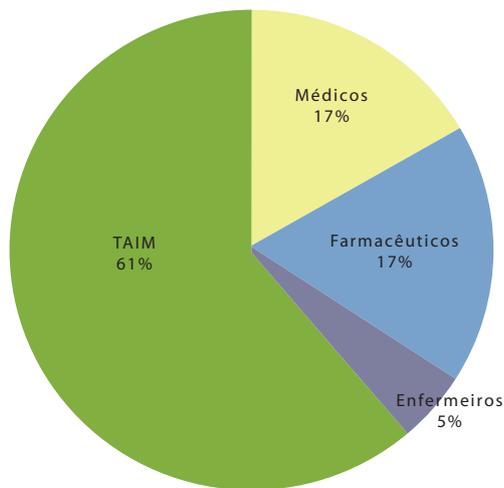


Figura 5. Distribuição dos casos graves notificados por origem em 2009

O perfil de segurança de um medicamento é um factor dinâmico que se vai alterando com a prática clínica. A notificação espontânea de reacções adversas a medicamentos é um método que promove a vigilância de todos os medicamentos após a sua introdução no mercado. A principal mais-valia da notificação espontânea de reacções adversas a medicamentos é a detecção precoce de possíveis problemas de segurança (**sinais**) decorrentes da utilização dos medicamentos e que tenham passado até então despercebidos.

Actualmente estão a ser desenvolvidos métodos informáticos para a detecção de sinais, mas a acuidade do Profissional de Saúde será previsivelmente sempre da maior relevância na identificação dos casos. As notificações de reacções adversas são de facto indispensáveis para o melhor conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos e podem contribuir decisivamente para a salvaguarda da Saúde Pública.

Envie-nos sugestões e notifique sempre que suspeitar de uma reacção adversa. O Sistema Nacional de Farmacovigilância agradece.

Fátima Pereira de Bragança

Bufexamac (Parfenac®): suspensão da comercialização e recolha do mercado

O INFARMED I.P., por motivos de precaução e zelo, ordenou a suspensão da comercialização de todos os lotes do medicamento Parfenac®, pomada, 50 mg/g. Esta decisão tem como base uma revisão dos dados de segurança e eficácia, realizada pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA, de que se concluiu que o benefício de bufexamac é muito reduzido face ao risco. Assim, o CHMP recomendou a revogação das AIM correspondentes.

O bufexamac é um anti-inflamatório não esteróide de aplicação tópica comercializado no espaço europeu desde a década de 1970, com dados de eficácia muito limitados e indicado para o tratamento de um conjunto de afecções cutâneas como eczema, queimaduras, eritemas, etc. Foi identificado um risco elevado de reacções alérgicas de contacto, por vezes graves, especialmente em doentes com patologias predisponentes, tais como certas formas de eczema, para as quais bufexamac se encontrava precisamente indicado. Além disso, as reacções alérgicas causadas por este medicamento são muito semelhantes à doença subjacente, o que pode levar a um potencial atraso no diagnóstico e tratamento correctos.

Alexandra Pêgo

RAM na Literatura...

Etinilestradiol + Drospirenona: risco de tromboembolismo venoso

Estudos recentes sugerem que o risco de tromboembolismo venoso para os contraceptivos Yasmin®/Yira® se situa num nível intermédio entre os contraceptivos de segunda e terceira gerações.

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma reacção adversa bem conhecida, apesar de rara, aos contraceptivos contendo estradiol e progesterona. Estudos epidemiológicos revelaram que a incidência de TEV em mulheres que não apresentam factores de risco conhecidos para TEV e que utilizam contraceptivos orais combinados (COC) com uma dose reduzida (<50 µg) de etinilestradiol combinada com levonorgestrel ("pilulas de segunda geração") é de cerca de 20 casos por 100.000 mulheres-anos de utilização de COC, sendo de cerca de 40 casos por 100.000 mulheres-anos de utilização de COC com uma dose reduzida de etinilestradiol e desogestrel/gestodeno ("pilulas de terceira geração"). Em mulheres que não utilizam qualquer tipo de contracepção hormonal, ocorrem 5 a 10 casos de TEV por 100.000 mulheres-anos.

Recentemente, foram publicados dois estudos epidemiológicos*** nos quais é avaliado o risco de ocorrência de TEV em utilizadoras frequentes dos diferentes tipos de COC. Os resultados destes estudos confirmaram o que é actualmente conhecido acerca deste risco, mas também sugerem que o risco para Yasmin® e Yira® se deve situar entre o dos contraceptivos de segunda e os de terceira geração. Yasmin® e Yira® contêm 30µg de etinilestradiol em combinação com drospirenona.

Os dois estudos foram discutidos pelo PhVWP e foi concluído que estes novos dados deveriam estar reflectidos nos RCM de Yasmin® e Yira®. A actualização dos RCM vai ser implementada por alterações das AIM no âmbito do procedimento de Reconhecimento Mútuo.

Margarida Guimarães

* Lidegaard Ø et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: a national follow-up study. *Br Med J.* 2009; 339: b2890.

** Van Hylckama Vlieg A et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *Br Med J.* 2009; 339: b2921.

RAM na Literatura...

Os doentes hipocoagulados com varfarina poderão ser imunizados com segurança contra a gripe sazonal, as infecções pneumocócicas, o tétano e a hepatite A

Num estudo retrospectivo de coortes em 5167 utentes de uma organização de manutenção de saúde norte-americana sob terapêutica anticoagulante com varfarina, a imunização com qualquer uma das vacinas antigripal (sazonal), antipneumocócica, antitetânica e anti-hepatite A, não alterou os seus valores de INR, até 28 dias depois da vacinação.

Jackson ML, et al.; for the Vaccine Safety Datalink investigators. Vaccines and changes in coagulation parameters in adults on chronic warfarin therapy: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Jul;16(7):790-6.



Dor de cabeça: que medicamentos toma?

As cefaleias são reacções adversas frequentes que nem sempre recebem atenção proporcional à perturbação funcional e de qualidade de vida que condicionam. Por outro lado, dada a elevada prevalência basal de cefaleias na população em geral, a atribuição de causalidade deste tipo de sintoma a um medicamento nem sempre é fácil.

Cefaleias características de fármacos ou classes de fármacos

Tipo de cefaleia	Fármaco
Enxaqueca sem aura	Ciclosporina, Dipiridamol, Dadores de Óxido Nítrico, Inibidores da fosfodiesterase, Interferão b, Ondansetron, Tacrolímus, Sertralina
Enxaqueca com aura	Dadores de Óxido Nítrico, Inibidores da fosfodiesterase, Tacrolímus, Fluoxetina
Aura típica sem cefaleia	Tadalafil
Cefaleia em salvas	Dadores de Óxido Nítrico, Inibidores da fosfodiesterase

Classificação de Cefaleias de acordo com a tipologia de RAM

Tipo de Cefaleia	Característica definidora	Fármacos
Cefaleia enquanto RAM tipo A	Previsível, relacionada com a principal acção farmacológica do fármaco, dependente da dose	Dadores de Óxido Nítrico, Inibidores da fosfodiesterase, Péptido relacionado com o gene da calcitonina, Cocaína, Etanol, Canabinóides, Histamina, Bloqueadores dos canais de cálcio, Antiarrítmicos, Beta-bloqueadores, Inibidores da ECA, Simpatomiméticos, Antagonistas dos receptores da angiotensina II, Estatinas, Clonidina, Alfa-bloqueadores (doxazosina, prazosina, Amilorida, Metilxantinas, Beta-agonistas, Agentes para a disfunção eréctil, Ergotamina, Nicotina, Anfetamina
Cefaleia enquanto RAM tipo B	Idiossincrática, imprevisível, incidência geralmente muito baixa (<1/1000)	Amoxicilina, Carbamazepina, Diclofenac, Famotidina, Ibuprofeno, Imunoglobulina, Infliximab, Ceterolac, Leflunomida, Levamisol, Metronidazol, Naproxeno, Ranitidina, Rofecoxib, Sulfametoxazol, Sulfasalazina, Sulindac, Tolmetina, Trimetoprim, Valaciclovir
Cefaleia enquanto RAM tipo C	Após medicação crónica, ou relacionada com aumento da pressão intracraniana	Amiodarona, Esteróides anabolizantes, Contraceptivos Combinados, Ciprofloxacina, Danazol, Corticosteróides, Gentamicina, Lítio, Ácido nalidíxico, Nitrofurantoína, Ofloxacina, Ácido retinóico, Tetraciclina, Terapêutica tiroideia de substituição hormonal, Vitamina A
Cefaleia enquanto RAM tipo E	Relacionada com privação	Cafeína, Opióides, Estrogénios, Ergotamínicos, Cocaína, Metisergida

Ferrari A et al. Focus on headache as an adverse reaction to drugs. *J Headache Pain*. 2009 Aug;10(4):235-9.

Interações a lembrar!



Doentes hipertensos*

Risco de:

Agravamento da hipertensão / controlo deficiente

- Medicamentos que promovam retenção hidrossalina; ex.: corticosteróides.
- Anti-inflamatórios não esteróides. Risco de disfunção renal, especialmente na associação com diurético, com um IECA ou com um sartan.

Disfunção renal

- Associações de diurético / IECA / sartan.

Hipercaliemia

- Associação de diurético poupador de potássio com um IECA ou com um sartan.

Bradycardia grave

- Associação de beta-bloqueante com diltiazem ou com verapamil. Também efeitos adversos sobre a condução e o inotropismo.

* Com a devida vénia: *la revue Prescrire*.

Doentes com angina de peito*

Risco de:

Bradycardia grave

- Associação de diltiazem ou de verapamil com um beta-bloqueante.

Insuficiência cardíaca

- Associação de diltiazem ou de verapamil com um beta-bloqueante.

Hipotensão grave, síncope, isquemia

- Associação de inibidor da fosfodiesterase (sildenafil, taladafil, vardenafil) com nitratos.

* Com a devida vénia: *la revue Prescrire*.

Doentes com dislipidemia*

Risco de:

Rabdomiólise

- Associação de estatina com ezetimiba e, sobretudo, com fibratos.
- Associação de estatina com ácido fusídico.

Litíase biliar

- Associação de ezetimiba com fibratos.

Perturbação da absorção de medicamentos vários

- A colestiramina altera a absorção de medicamentos como os anti-epilépticos, anticoagulantes, contraceptivos orais, antibióticos, estatinas, digitálicos, tiazidas, levotiroxina, etc. Estes medicamentos devem ser tomados 1 hora antes ou 4 a 6 horas após a colestiramina.

Nota 1

O sistema do citocromo P450 praticamente não intervém no metabolismo da **pravastatina** (ao contrário de outras estatinas), pelo que esta poderá estar associada a menos efeitos adversos quando há necessidade de introduzir um tratamento hipolipemiante num doente tratado com indutores ou inibidores enzimáticos (ex.: doentes epiléticos, doentes infectados pelo VIH).

Nota 2

Para se conseguirem intervalos terapêuticos óptimos, a posologia dos **anticoagulantes** (anti-vitamina K) e da **ciclosporina** deve ser reajustada aquando da introdução ou da paragem da maioria dos fármacos hipolipemiantes.

* Com a devida vénia: *la revue Prescrire*.

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

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