

Do Editor

Neste Número, alerta-se (pág.3) para que a administração de medicamentos por via intravenosa implica cuidados específicos, tendo em atenção potenciais reações adversas características desta via. Também em foco a similitude de perfil de RAM da tibolona e de outros agentes utilizados na terapêutica hormonal de substituição. O risco aumentado de fraturas e de hipomagnesiemia clinicamente significativa será de ter em conta quando do uso prolongado e/ou em altas doses de inibidores da bomba de prótons.

Numa das secções habituais, destaca-se uma revisão extensiva sobre a provável utilidade dos probióticos na prevenção de uma RAM comum, a diarreia dos antibióticos.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância continua o seu percurso de franco desenvolvimento, como se pode constatar pelo artigo sobre notificação de RAM em Portugal em 2011. As barreiras à notificação continuam a ser um dos principais obstáculos a uma evolução do sistema quantitativamente ainda mais notória. Tal vem espelhado num interessante estudo realizado na região Norte sobre conhecimentos e atitudes dos enfermeiros em relação à notificação de RAM.

Os múltiplos **fatores relacionados com a subnotificação** pelos profissionais de saúde podem dividir-se, em traços gerais, entre as características pessoais e profissionais dos prestadores de cuidados de saúde e os seus conhecimentos e atitudes.¹ **Inman** resume estes fatores em sete tipos, chamativamente designados de “sete pecados mortais” e que se podem distribuir por duas grandes categorias:²

– Atitudes relacionadas com as atividades profissionais:

- incentivos financeiros (recompensas pela notificação);
- aspetos legais (receio de litigância ou de investigação sobre custos de prescrição);
- ambição de compilar ou publicar séries pessoais de casos.

– Problemas associados com atitudes e conhecimentos relacionadas com as RAM:

- complacência (a crença de que as RAM muito graves já estão bem documentadas quando o medicamento chega ao mercado);
- falta de confiança (a crença de que só se deverá notificar uma RAM se se tiver a certeza sobre o seu nexo de causalidade com um determinado medicamento);
- indiferença (a crença de que um caso isolado observado por um profissional de saúde não chega para contribuir para o conhecimento médico);
- ignorância (a crença de que só é necessário notificar RAM graves ou inesperadas).

A estes tipos, pode acrescentar-se a “letargia” de notificação, ou seja, o adiamento constante e desinteresse em notificar, ou a falta de tempo para localizar uma ficha de notificação, etc..

Segundo Lopez-Gonzalez,¹ os incentivos, receio e ambição de publicação parecem ser fatores explicativos menos relevantes que os restantes. Pelo contrário, assinala como fator importante a insegurança em relação à capacidade para se determinarem nexos de causalidade entre as RAM e os medicamentos.

Como posso notificar uma reação adversa?

• Impresso RSF

• Também online em:

www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM

• Portal RAM (a partir de Julho de 2012)

Direção Geral do Risco de Medicamentos (Farmaco Vigilância) do INFARMED I.P.

Tel: 217 987 140 – Fax 217 987 397
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: ufc@aibili.pt

Poderá também haver algumas diferenças de país para país em relação à ponderação dos diversos fatores que contribuem para a subnotificação.³ A maioria destes, no entanto, é comum e consistente; trabalhar sobre uns e outros poderá promover consideravelmente a maturação e utilidade dos sistemas de farmacovigilância.

¹ Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A: Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009, 32:19-31.

² Inman WH: Attitudes to adverse drug-reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol* 1996, 41:433-435.

³ Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. Oshikoya KA, Awobusuyi JO. *BMC Clin Pharmacol*. 2009 Aug 11;9:14.

O que significam?!

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

ÍNDICE REMISSIVO DO BOLETIM EM LINHA

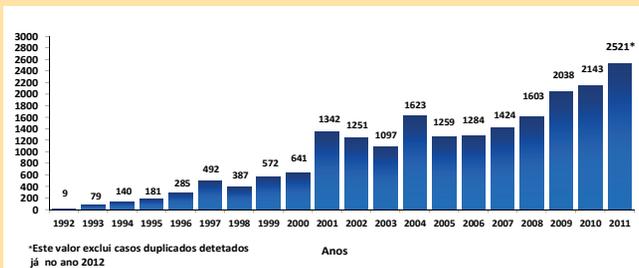
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/
PUBLICACOES/TEMATICOS
/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/INDICE_REMISSIVO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/INDICE_REMISSIVO)

Casos de Reações Adversas a Medicamentos em 2011



A tendência de evolução do número de casos de RAM no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) tem sido de crescimento, desde a sua implementação (em junho de 1992), até ao ano 2011. No conjunto dos anos de 1992 a 2011 foram rececionados um total de 20.371 casos espontâneos de RAM (não decorrentes de utilização em ensaios clínicos) – vide gráfico 1.

Gráfico 1. Casos de RAM recebidos no SNF
N=20.371



Analisando em pormenor os casos de RAM recebidos no último ano (2011) verifica-se, em primeiro lugar, que foram notificados ao Infarmed 2.521 casos de suspeitas de reações adversas. Desses, 1.305 foram enviados diretamente pelos Profissionais de Saúde e os restantes 1.216 pelos Titulares de TAIM, vulgo “Indústria” – vide gráfico 2. Em 2011 verificou-se um **aumento das notificações diretas de profissionais de saúde**, ficando a sua percentagem muito aproximada à da “indústria”; mais do que em 2010, em que os TAIM representaram 63%.

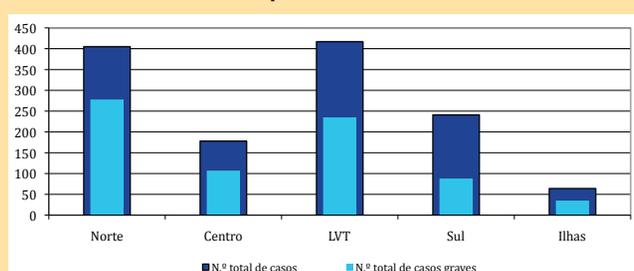
Gráfico 2. Frequência relativa das notificações espontâneas recebidas no SNF em 2011, diretamente de Profissionais de saúde e de Indústria (N=2521)



Em termos de gravidade dos casos, verificou-se que 1.919 casos (76%) foram considerados **graves** pelo notificador, valor muito idêntico ao de 2010 (75%) e que era já esperado, dado que os requisitos legais estabelecem que os Titulares de AIM apenas têm de notificar de forma imediata (salvo algumas exceções) as RAM graves. Estes requisitos legais explicam também a proporção de casos graves encontrada nas notificações de Titulares de AIM (97% do total nesta origem) *versus* a encontrada nas notificações diretas de profissionais de saúde (57% do total).

A distribuição por região geográfica e proporção em termos de gravidade dos casos remetidos diretamente ao SNF por profissionais de saúde observa-se no Gráfico 3. Nas regiões de LVT (Lisboa e Vale do Tejo) e Sul verificou-se um aumento: de 29% para 32% e de 13% para 18%, respetivamente. As Ilhas mantiveram uma percentagem de 5% e as regiões do Norte e do Centro decresceram um pouco, de 34% para 31% e de 19% para 14%, respetivamente.

Gráfico 3. Frequência absoluta do total de casos e de casos graves de RAM remetidos diretamente pelos Profissionais de Saúde em 2011 para o SNF (N=1305)



Contudo, e tendo em conta que o número total de notificações diretas de profissionais de saúde aumentou de 1.091 (em 2010) para 1.305 (em 2011), um decréscimo na proporção não significa necessariamente que, em simultâneo, tenha ocorrido uma diminuição em termos absolutos: tal não ocorreu no caso da região Norte, que em termos absolutos viu aumentar o número de casos rececionados.

Analisando mais pormenorizadamente a origem “Profissionais de Saúde”, constata-se que, em 2011, as notificações de **farmacêuticos** constituíram a maioria (44%), seguidas das dos **médicos** (41%) e dos **enfermeiros** (15%). Este facto constitui uma novidade relativamente à maioria dos anos anteriores, já que apenas em 2009 se tinha verificado uma maior proporção de casos notificados diretamente por farmacêuticos. Verificou-se a seguinte distribuição em termos de ramo e/ou especialidade (Quadros I e II):

Quadro I – Frequência absoluta de casos de farmacêuticos distribuídos por ramos (N=571)

Farmacêutico (Ramo)	% do total de Farmacêuticos
Comunitário	64
Hospitalar	36

Quadro II – Frequência absoluta de casos de médicos distribuídos por especialidade (N=537)

Médico (Especialidade)	% do total de Médicos
Medicina Geral e Familiar	15
Outras especialidades	82
Não identificada	3

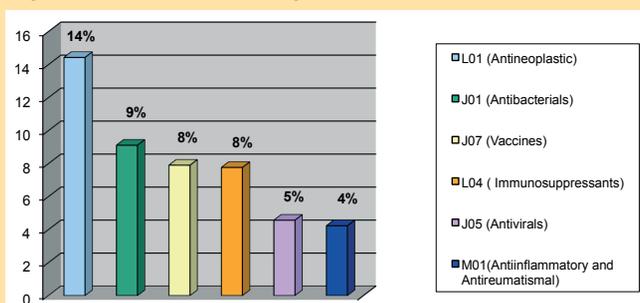
Partindo para uma análise ao nível da categorização das reações adversas notificadas em 2011, procedeu-se ao apuramento dos grupos sistémicos envolvidos nas reações de cada caso. Tais grupos sistémicos correspondem, no MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), a uma análise ao nível hierárquico Primary SOC (System Organ Class) term.

Optou-se por contabilizar apenas uma vez, em cada caso, as RAM pertencentes à mesma SOC. Isto porque, por vezes, num mesmo caso, as várias RAM correspondem a um descritivo pormenorizado dos vários sinais e sintomas de uma só entidade nosológica. Assim, a sua contabilização “uma a uma” iria conduzir à repetição de uma mesma SOC no mesmo caso.

O somatório, relativo a todos os casos, do número de RAM pertencentes a SOC distintas, fez um total de 2.469 “ocorrências”. Destacaram-se as seguintes SOC: **General disorders and administration site conditions** (“Genrl”, 20%, com um peso importante das reações a vacinas e injetáveis em geral), **Skin and subcutaneous tissue disorders** (“Skin”, também 20%, a que não serão estranhas as frequentemente notificadas reações de hipersensibilidade várias), **Gastrointestinal disorders** (“Gastr”, 12%) e **Nervous system disorders** (“Nerv”, 10%). No seu conjunto, as SOC acima representaram 62%, em contraposição com os 38% das restantes vinte e duas SOC.

Finalmente, em relação aos medicamentos suspeitos ou interatuantes destes 2.521 casos de RAM, os seis grupos ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) mais representativos em 2011 corresponderam sozinhos a 48% das notificações (gráfico 4).

Gráfico 4. ATC com mais representatividade nos medicamentos suspeitos ou interatuantes: frequência relativa (N=1428; 48% do total)



Estudo sobre Atitudes dos Enfermeiros perante a Notificação Espontânea de RAM



Introdução: As RAM são uma importante causa de morbilidade e mortalidade reconhecida em todo o mundo. O sistema de notificação espontânea é fundamental para a deteção precoce de problemas relacionados com a utilização dos medicamentos, sendo a subnotificação por parte dos Profissionais de Saúde a sua principal limitação. **Estima-se que apenas 10% das RAM sejam reportadas às autoridades competentes.** Neste contexto, os enfermeiros podem desempenhar um papel fundamental na notificação de RAM.

Objetivos: Identificar os conhecimentos e as atitudes dos enfermeiros relacionados com a subnotificação de RAM.

Métodos: Foi desenhado um estudo de caso-controlo, em enfermeiros a trabalhar na região norte de Portugal. Casos (n=265): enfermeiros que notificaram RAM pelo menos uma vez à Unidade de Farmacovigilância do Norte, até 2010. Controlos (n=1060): amostra aleatória estratificada dos enfermeiros não notificadores, aleatorizada proporcionalmente ao nº de enfermeiros em cada distrito. Foi utilizado um questionário de autopreenchimento enviado por correio. As afirmações usadas no questionário foram baseadas essencialmente nas atitudes propostas por Inman para a subnotificação. Foi utilizada a regressão logística para a medição da influência destas atitudes na notificação espontânea.

Resultados: Foram recebidos 263 questionários preenchidos e 39 nulos entre os 1325 da amostra selecionada (taxa de resposta: 20,5%). Dos resultados do estudo verificou-se que os **enfermeiros a trabalhar no Centro de Saúde** têm 14 vezes mais risco de notificar RAM que os que trabalham no Hospital. No que se refere aos conhecimentos e atitudes, aumenta o risco de notificar (a) 2 vezes para a atitude "Uma RAM notificada por um único enfermeiro, não pode trazer muita informação ao conhecimento científico"; (b) 3 vezes para a atitude "Notificaria mais se o sistema fosse mais simples" e (c) 2 vezes para a atitude "Desconheço a utilização que se dá à informação fornecida na ficha de notificação".

Conclusões: Há diferenças nas atitudes e conhecimentos dos enfermeiros que exercem influência na notificação de RAM. De acordo com os resultados deste trabalho, o **desconhecimento** do Sistema de Farmacovigilância, o **mito da sua complexidade**, bem como a **indiferença**, parecem ser os motivos que mais limitam a notificação entre os enfermeiros. Intervenções educativas desenhadas com base nas atitudes identificadas e tendo em conta o local de trabalho, poderão alterar o panorama de subnotificação nesta classe profissional.

Joana Marques, Teresa Herdeiro
(Unidade de Farmacovigilância do Norte)

Tibolona Reavaliação de Riscos



Foi realizado um estudo de caso-controlo na General Practice Research Database (GPRD) para investigar o efeito da utilização de tibolona e outras terapêuticas hormonais na incidência de Tromboembolismo Venoso (TEV).¹ Foram também avaliados dados de estudos clínicos e casos pós-comercialização. Os resultados do estudo GPRD indicam que **não há risco aumentado de TEV na utilização a curto prazo.** No entanto, os dados são muito limitados para concluir que este risco pode ser excluído.

Para o risco de enfarte do miocárdio, foram avaliados os dados de um estudo epidemiológico na GPRD.² O número de pessoas a tomar tibolona neste estudo foi muito pequeno para detetar diferenças. Apesar de os dados serem insuficientes para estimar a magnitude exata de qualquer risco possível, **sugerem que a tibolona não protegerá do enfarte** do miocárdio.

Relativamente ao **cancro da mama e cancro do ovário**, foram avaliados os resultados do estudo Million Women Study (MWS).³ Neste estudo, cinco anos de terapêutica hormonal de substituição (THS) resultaram num caso adicional por 2500 utilizadoras. O risco relativo para o cancro do ovário com tibolona foi semelhante ao risco com outros tipos de THS.

Finalmente, uma reanálise dos dados da WHI (Women's Health Initiative) não justificou alterações ao RCM relativas ao risco de acidente vascular cerebral,⁴ por o risco associado à tibolona ser sobreponível ao dos outros medicamentos de THS.

Nasequênciadaaavaliação,oGrupoEuropeudeFarmacovigilância (PhVWP) acordou que as informações acima deveriam ser incluídas nos RCM e FI dos medicamentos contendo tibolona. Para consultar o texto a incluir naqueles documentos, consulte:

<http://www.hma.eu/222.html>

Margarida Guimarães

Referências

- 1 Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-86.
- 2 de Vries C.S., Bromley S.E., Farmer R.D.T. Myocardial infarction risk and hormone replacement: Differences between products. *Maturitas* 53 (2006) 343-350.
- 3 Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- 4 Rossouw, JE, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.

Medicamentos por Via Intravenosa Atenção às Particularidades de Administração



A fim de minimizar a ocorrência de RAM, encontram-se descritos no RCM parâmetros que devem ser conhecidos pelo profissional de saúde aquando da prescrição/administração de medicamentos por via IV, nomeadamente, o tempo (duração), a velocidade ou a concentração. Quando se utilizam os limites superiores de velocidade e/ou de concentração, há que ter presente que, caso ocorra uma RAM, esta possa ser de maior gravidade. Assim, nestas situações, deverão estar disponíveis medidas de emergência de suporte de vida.

O SNF tem recebido notificações de RAM graves que podem estar relacionadas com o modo como foram administrados os medicamentos por via IV, nomeadamente em intervalos de tempo curtos e/ou em doses elevadas.

Quando se suspeita de uma RAM a um injetável, é muito relevante enviar-se informação sobre o modo de administração: **concentração, duração, velocidade de administração.** A análise destes parâmetros

poderá ser necessária para elaborar uma comunicação mais precisa aos profissionais de saúde, de maneira a que, na rotina diária, sejam minimizados os riscos decorrentes da utilização de medicamentos IV.

Certas reações adversas graves dependentes de dose, como por exemplo hipotensão profunda e dispneia, **podem ser confundidas com manifestações alérgicas**, o que pode ser especialmente relevante, por exemplo, no caso dos esquemas terapêuticos IV de citostáticos (como docetaxel, oxaliplatina, paclitaxel, etc) ou de fármacos como o metamilzol. É especialmente importante consultar as secções do RCM sobre Modo de Administração e Precauções Especiais de Utilização.

Relembra-se que a informação recebida no âmbito do SNF só pode ser utilizada para fins de farmacovigilância e que o SNF garante a confidencialidade dos dados do notificador e do doente.

Não deixe de notificar sempre que suspeitar de uma RAM.

Fátima Pereira de Bragança

Inibidores da Bomba de Protões (IBP)*: Risco de Fraturas da Anca, Punho e Coluna Risco de Hipomagnesiemia Grave



Em julho de 2010, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) iniciou a avaliação de um potencial risco de fraturas ósseas associado à utilização de IBP. De acordo com a literatura, vários mecanismos fisiopatológicos associados aos IBP podem eventualmente aumentar o risco de fraturas ósseas pelos seus efeitos no balanço do cálcio, magnésio e vitamina D, bem como pelos seus efeitos nos níveis da hormona paratiroide ou na inibição da enzima H⁺-ATPase vacuolar, com repercussão no turnover ósseo.

A maioria dos estudos epidemiológicos tem demonstrado um aumento moderado do risco de fratura da anca, punho ou coluna vertebral. Oito estudos epidemiológicos, realizados em diferentes populações, foram apresentados e discutidos pelo PhVWP. A evidência destes estudos e de meta-análises sugeriram um aumento moderado de fraturas ósseas com a utilização de IBP (10-40%), principalmente fraturas da anca (10-50%) e da coluna vertebral (30-80%). O risco aumenta em **utilizações prolongadas (superiores a 1 ano)** e em tratamentos com **doses elevadas**.

Relativamente ao risco de hipomagnesiemia grave, desde 2006, quando os primeiros dois casos de hipomagnesiemia associada a omeprazol foram notificados, que as notificações espontâneas pós-comercialização e os casos descritos na literatura têm aumentado, suportando a associação entre o tratamento com IBP e a hipomagnesiemia. Em 2011 foi apresentada uma revisão dos casos publicados relacionados com diferentes tipos de IBP, a qual incluiu 28 casos entre 2006 e julho 2010.

Em março de 2011, na sequência de 38 reações adversas suspeitas e 23 casos publicados, a FDA publicou uma comunicação de segurança dirigida a profissionais de saúde e a doentes sobre o risco de níveis baixos de magnésio no sangue com **utilizações prolongadas** de IBP (superiores a 1 ano). Em maio de 2011, uma pesquisa na base de dados Eudravigilance revelou 163 notificações de casos de hipomagnesiemia envolvendo IBP.

O mecanismo pelo qual os IBP podem induzir hipomagnesiemia não é conhecido mas várias hipóteses têm sido levantadas. Por exemplo, a hipocloridria provocada pelos IBP pode alterar a absorção de minerais, a qual necessita de baixos níveis de pH para ocorrer.

Na sequência destas avaliações e tendo em consideração a utilização extensiva de IBP, o PhVWP recomendou a comunicação aos médicos prescritores e aos doentes, dos riscos moderadamente aumentados de fraturas ósseas e de hipomagnesiemia, através da atualização do RCM e FI de todos os medicamentos de prescrição médica obrigatória contendo IBP. A evidência não foi suficientemente robusta para demonstrar o aumento do risco em medicamentos não sujeitos a receita médica, os quais estão autorizados em doses baixas e para utilização por curtos períodos de tempo.

Os novos riscos identificados vão ser incluídos no RCM conforme texto abaixo (disponível no sítio do Infarmed). O FI será também atualizado em conformidade com o RCM.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os inibidores da bomba de protões, especialmente quando utilizados em doses elevadas e durante um período de tempo prolongado (> 1 ano), podem aumentar moderadamente o risco de fraturas da anca, punho e coluna vertebral, predominantemente em idosos ou quando existem concomitantemente outros fatores de riscos reconhecidos.

Estudos observacionais sugerem que os inibidores da bomba de protões poderão aumentar o risco global de fratura em 10-40%. Parte deste aumento poderá dever-se a outros fatores de risco. Os doentes com risco de osteoporose devem receber cuidados de acordo com as orientações clínicas em vigor e devem ter aportes adequados de vitamina D e cálcio.

Hipomagnesiemia

Têm sido notificados casos de hipomagnesiemia grave em doentes tratados com inibidores da bomba de protões (IBP) como o <substância ativa>, durante pelo menos três meses e, na maioria dos casos, durante um ano de tratamento. Podem ocorrer manifestações graves de hipomagnesiemia como fadiga, tetania, síndrome confusional, convulsões, tonturas e arritmia ventricular, que podem começar de forma insidiosa e, como tal, não serem identificadas. Na maioria dos doentes afetados, a hipomagnesiemia melhorou após reposição de magnésio e descontinuação do inibidor da bomba de protões

4.8 Efeitos indesejáveis

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequência (pouco frequente): fraturas da anca, punho e coluna vertebral (ver secção "4.4 Advertências e precauções especiais de utilização").

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequência desconhecida: hipomagnesiemia (ver secção "4.4 Advertências e precauções especiais de utilização").

Catarina Fernandes Costa

*Medicamentos contendo dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rebeprazol, (sozinhos ou em associação com outras substâncias ativas)

RAM na Literatura... Diarreia associada aos antibióticos: os Probióticos poderão ser úteis na prevenção desta RAM?



Os probióticos, microrganismos vivos que podem proporcionar benefícios de saúde quando consumidos, têm sido propostos para a prevenção e tratamento da diarreia enquanto efeito adverso comumente associado ao uso de antibióticos. A evidência de suporte foi analisada através de uma extensa revisão sistemática e meta-análise. A maior parte dos mais de 82 ensaios aleatorizados controlados que cumpriram os critérios de inclusão do estudo correspondiam a intervenções baseadas em **Lactobacillus** isoladamente ou em combinação com outros géneros (Bifidobacterium, Saccharomyces, Streptococcus, Enterococcus, e/ou Bacillus), mas as estirpes não se encontravam bem documentadas. Embora os resultados tenham sido heterogéneos, a evidência acumulada sugere que os probióticos possam estar associados com uma redução da diarreia associada aos antibióticos. É necessária mais investigação para determinar quais os probióticos associados com maior eficácia, em que tipos de doentes e para que tipos de antibióticos específicos.

Susanne Hempel et al. JAMA. 2012;307(18):1959-1969

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

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

Para novidades e publicações, registe-se! www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/REGISTAR