

Do Editor

A utilização de medicamentos tópicos por via cutânea é muitas vezes assumida como relativamente linear. A prática vai sugerindo que podem por vezes surgir problemas de segurança inesperados decorrentes de uma deficiente interpretação das instruções de utilização ou de dificuldades no manuseamento de dispositivos de aplicação, por exemplo. Também neste âmbito o papel da notificação espontânea é de enorme importância para que se possam identificar potenciais problemas de segurança, até aí imprevisíveis, e conceber medidas que os minimizem. De facto, a deteção de casos que pareçam indiciar um padrão recorrente de dificuldades de utilização, pode aconselhar precauções de segurança adicionais. O Boletim ilustra esta questão com três chamadas de atenção para possíveis reações adversas relacionadas com o uso de tópicos cutâneos comuns (capsaicina e calamina) e com um contraceptivo cuja eficácia depende da correta utilização do respetivo dispositivo, no caso, um anel vaginal.

O periódico eletrónico australiano sobre medicamentos e terapêutica *Australian Prescriber* publicou recentemente (*Aust Prescr* 2013;36:13-6) um conjunto de 12 competências nucleares identificadas como necessárias para uma prática de prescrição segura. A identificação destas competências teve em mente a criação de uma orientação para currículos de formação e para sistemas de avaliação e credenciação de prescritores. Partiu do pressuposto que a prescrição segura é um ato complexo que inclui vários passos cognitivos e de tomada de decisão ao longo de quatro fases: colheita de informação, decisão clínica, comunicação, monitorização e revisão. Estas quatro fases têm subjacentes dois aspetos adicionais: a facilitação do conhecimento, sobretudo de farmacologia clínica; atributos globais como autorreflexão.

Note-se a ênfase semelhante dado à comunicação da decisão terapêutica e sua monitorização e à ponderação da seleção da mesma e tomada de decisão, ou seja, a comunicação e o acompanhamento aqui também salientados como centrais para a segurança terapêutica.

Com a devida vénia, adapta-se aqui o quadro-resumo (ver página seguinte) das competências identificadas – seguramente material para reflexão. Para mais pormenores: <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/1/13/6>

O que significam?!

AIM	Autorização de introdução no Mercado
EMA	Agência Europeia do Medicamento (<i>European Medicines Agency</i>)
FI	Folheto Informativo
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento

Notificação online de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes



O Portal RAM permite a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes, mediante o preenchimento de um formulário específico para cada um destes tipos de notificadores.

Como posso notificar uma reação adversa?

• Portal RAM

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

• Fichas de Notificação para imprimir:

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

• Impresso RSF

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (Farmacovigilância) 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

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

12 Competências para uma Prescrição Segura

Fases do Processo de Prescrição	Competências Nucleares
1. Colheita de informação – aptidão para coletar os dados relevantes para a seleção da terapêutica	1. Colher e/ou rever a história clínica. 2. Colher e/ou rever a história medicamentosa e reconciliar esta com a história clínica. 3. Realizar observação do doente / exames complementares adicionais, se apropriado. 4. Avaliar adesão à terapêutica atual e passada, bem como fatores de risco para baixa adesão.
2. Tomada de decisão – decisão em colaboração com o doente / prestador de cuidados; seleção do tratamento	5. Identificar questões-chave relacionadas com o doente e seu estado de saúde e/ou medicação, incluindo diagnóstico ou revisão do mesmo. 6. Determinar quão bem a doença e seus sintomas se encontram abordados/controlados. 7. Determinar se os sintomas atuais são modificáveis através de tratamento sintomático ou de terapêutica modificadora da doença. 8. Ponderar qual a terapêutica ideal (farmacológica e não-farmacológica), tendo em conta atuais e potenciais contraindicações/preocupações: interações farmacológicas, entre o fármaco e o doente e entre o fármaco e a doença. 9. Selecionar o fármaco, forma de apresentação, via de administração, dose, frequência e duração do tratamento.
3. Comunicar a decisão – comunicar as decisões terapêuticas de forma segura e efetiva a outros profissionais de saúde e ao doente / prestador de cuidados, tanto no contexto ambulatorio como de internamento	10. Comunicar a decisão de prescrição num contexto de cuidados de saúde ambulatorios. 11. Comunicar a decisão de prescrição num contexto de internamento hospitalar.
4. Monitorar e rever – rever os impactos terapêuticos e adversos do tratamento	12. Rever o controlo dos sinais e sintomas, a adesão do doente à terapêutica e os resultados finais obtidos.

Contracetivos hormonais combinados: revisão de segurança



Tredaptive®, Pelzont® e Trevaclyn®: recomendação para suspensão



A EMA iniciou, a pedido da agência francesa, a revisão dos dados de segurança dos contracetivos hormonais combinados de 3.^a e de 4.^a gerações autorizados na União Europeia, com o objetivo de verificar se é necessário limitar a utilização destas pílulas nas mulheres que não podem tomar outros contracetivos hormonais combinados. Esta solicitação surge na sequência de outras iniciativas, desencadeadas pela agência francesa, visando reduzir a utilização das pílulas de 3.^a e de 4.^a geração e aumentar a utilização dos contracetivos orais de 2.^a geração.

Os contracetivos hormonais combinados contêm dois tipos de hormonas: um estrogénio e um progestagénio. A revisão agora iniciada inclui todos os contracetivos de **3.^a e de 4.^a geração**, que contêm como progestagénio as seguintes substâncias ativas: **cloromadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, nomegestrol, norelgestromina ou norgestimato**.

Sabe-se, desde há anos, que as pílulas combinadas acarretam um risco muito baixo de tromboembolismo venoso (TEV). A informação sobre o risco de TEV com contracetivos hormonais combinados tem sido constantemente monitorizada, atualizada e encontra-se descrita nos Folhetos Informativos RCM. Este risco depende tanto da quantidade do estrogénio, como do tipo de progestagénio associado; apesar de baixo, sabe-se que é superior com alguns progestagénios em comparação com o do progestagénio levonorgestrel.

Os contracetivos hormonais combinados têm sido alvo de uma monitorização intensiva pelos sistemas de farmacovigilância nacionais, pelo que, até ao momento, não existem novas razões para as mulheres pararem de tomar o seu contracetivo. Em caso de dúvida, este assunto deverá ser discutido com o médico assistente.

Catarina Costa

O Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA confirmou a recomendação de suspensão da AIM dos medicamentos Tredaptive®, Pelzont® e Trevaclyn® (ácido nicotínico + laropirant), autorizados na UE para serem utilizados em combinação com uma estatina quando o tratamento com estatinas em monoterapia não é suficiente. Isoladamente apenas deviam ser utilizados em doentes que não pudessem tomar estatinas.

A EMA iniciou uma revisão de segurança em dezembro de 2012, após receber novos dados de um estudo envolvendo mais de 25.000 doentes, cujos resultados preliminares mostravam claramente que a utilização destes medicamentos com estatinas não apresentava benefícios adicionais na redução do risco de eventos cardiovasculares graves em doentes com elevado risco cardiovascular, apesar de efetivamente reduzirem os níveis de triglicéridos e aumentarem os níveis de HDL. Adicionalmente, o mesmo estudo demonstrou, nos doentes a tomar estes medicamentos, uma frequência aumentada de efeitos adversos graves, não fatais, tais como hemorragia, fraqueza muscular, infeções e diabetes.

Face ao acima referido, o CHMP concluiu que os **benefícios não superavam os riscos** associados a estes medicamentos e, assim, as suas AIM deviam ser suspensas. Em Portugal, apenas se encontravam comercializados Tredaptive® e Trevaclyn®. A empresa responsável pela colocação no mercado procedeu à recolha do mercado destes medicamentos em toda a União Europeia, em Janeiro de 2013.

Assim, Tredaptive®, Pelzont® e Trevaclyn® **deixam de estar disponíveis no mercado e não devem continuar a ser prescritos**, uma vez que o seu perfil benefício-risco é desfavorável. Quanto aos doentes, não deverão interromper o tratamento sem indicação do médico, pelo que deverão consultá-lo para que a terapêutica possa ser revista; os farmacêuticos deverão encaminhá-los para o médico assistente.

Anel vaginal de Etonogestrel + Etinilestradiol (NuvaRing®): informação importante sobre colocação e remoção

NuvaRing® é um medicamento destinado a mulheres em idade fértil, cuja segurança e eficácia foram estabelecidas em mulheres com idade compreendida entre os 18 e os 40 anos. Este anel vaginal teve autorização de introdução no mercado (AIM) em 2001.

A eficácia de NuvaRing® depende da sua **correta utilização**:

- O anel vaginal deve ser colocado no dia apropriado do seu ciclo mensal e deve permanecer na vagina durante 3 semanas seguidas. Após o **final da terceira semana**, NuvaRing® deverá ser retirado **no mesmo dia da semana e aproximadamente à mesma hora** em que foi colocado. Por exemplo, se NuvaRing® foi colocado numa 4.ª-feira, por volta das 10 horas da noite, deverá ser retirado 3 semanas mais tarde, também numa 4.ª-feira, por volta das 10 horas da noite.
- Durante a semana de intervalo sem anel, a mulher deverá, geralmente, ter o seu período menstrual.
- Após exatamente uma semana sem anel, deverá ser colocado um novo anel (novamente no mesmo dia da semana e aproximadamente à mesma hora), **mesmo que a hemorragia não tenha terminado**.

Um dos riscos decorrentes da incorreta utilização deste anel contraceptivo é o de **expulsão**, que pode levar a falha contraceptiva e/ou aparecimento de hemorragias inesperadas. Como tal, a mulher deve verificar regularmente a presença de NuvaRing®, de forma a assegurar a sua eficácia.

No caso de o anel ser expelido acidentalmente, se estiver fora da vagina **menos de 3 horas**, não há redução da eficácia contraceptiva; a mulher deverá **passar o anel por água fria a morna** (nunca água quente) e deverá reinseri-lo o mais rapidamente possível, mas o mais tardar dentro de 3 horas.

Se NuvaRing® estiver fora da vagina, ou se se suspeitar que esteve fora da vagina, por um período de tempo **superior a 3 horas**, a **eficácia contraceptiva** poderá ter **diminuído**.

É muito importante que a mulher leia o Folheto Informativo (FI) e em caso de dúvidas, contacte o médico ou o farmacêutico. Como medida adicional de minimização do risco de falência contraceptiva por incorreta utilização, será distribuído às utilizadoras de NuvaRing® um **cartão de alerta** com a informação acima referida.

Margarida Guimarães

Adesivo cutâneo de Capsaicina (Qutenza®): risco de queimaduras graves

A capsaicina é utilizada como anestésico local no tratamento de nevralgia. Qutenza® está indicado para o tratamento da dor neuropática periférica em adultos não diabéticos, isoladamente ou em associação com outros medicamentos para o tratamento da dor. O nível de exposição a este medicamento, utilizado sob a forma de adesivo cutâneo, está estimado em mais de 15.000 doentes a nível mundial, desde a sua autorização de introdução no mercado (AIM) em 2009.

Durante atividades de rotina de deteção de sinal baseado em casos extraídos do EudraVigilance (base de dados europeia de reações adversas), foi identificado um risco potencial de queimaduras graves. O Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) da EMA, na sequência da revisão dos dados de segurança e eficácia deste medicamento, concluiu que a **relação benefício-risco** de Qutenza® (capsaicina), nas suas indicações aprovadas, **permanece favorável**. Paralelamente, a informação do medicamento será alterada de forma a incluir o risco de queimaduras graves e a aconselhar os profissionais de saúde relativamente a proteção contra a exposição acidental: **uso de máscara, óculos de proteção e luvas**.

Margarida Guimarães

Caladryl® (suspensão cutânea de difenidramina + calamina + cânfora): exclusivamente para uso externo

Têm sido identificados vários casos de administração incorreta por via oral, quer em crianças quer em adultos. É importante reforçar, no ato da prescrição e da dispensa, o aconselhamento quanto à via de administração correta, indicando que o medicamento deverá ser aplicado diretamente na zona afetada e que não deverá ser ingerido.

Ver também Boletim n.º 1 de 2011, em linha em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/ANOS_ANTERIORES_2011/farmacovigilancia1%BAtrim11_port_v2.pdf

Cristina Mousinho

Notificação *online* de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes



O Portal RAM permite a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes, mediante o preenchimento de um formulário específico para cada um destes tipos de notificadores.



Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (SSRI) não associados a mortalidade perinatal

A utilização de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI) durante a gravidez tem sido associada à ocorrência de anomalias congénitas, síndrome de privação neonatal e hipertensão pulmonar do recém-nascido. Neste estudo de uma coorte de todos os países nórdicos correspondente ao período de 1996 a 2007, procurou estudar-se se haverá algum efeito, até aqui desconhecido, sobre a mortalidade perinatal. A partir da análise das gestações de 29.228 mães (1,79% da coorte) que tinham recebido receitas de SSRIs durante a gravidez, parecia inicialmente que as mulheres expostas àqueles medicamentos apresentavam taxas relativamente mais elevadas de nados-mortos e de morte pós-natal.

No entanto, uma análise mais aprofundada e a determinação de *odds ratios* ajustados, acabou por revelar que não terá havido nenhuma associação significativa entre a utilização de SSRI durante a gravidez e risco aumentado de ocorrência de nados-mortos, morte neonatal ou pós-natal. De qualquer forma, a prescrição de SSRI durante a gravidez deverá sempre ter em conta os possíveis riscos associados de outros tipos de reações adversas perinatais contrabalançados com os riscos inerentes à doença mental materna de base.

Stephansson O et al. JAMA. 2013;309(1):48-54



Anti-hipertensores com anti-inflamatórios não-esteroides e risco de lesão renal aguda

Neste estudo de coorte retrospectivo com análise de caso-controlo dos dados do UK Clinical Practice Research Datalink, correspondentes a quase meio milhão de utilizadores de fármacos anti-hipertensores, os autores concluíram que, em termos globais, o uso de terapêutica anti-hipertensora com diurético, ou IECA, ou ARA, adicionada de um anti-inflamatório não-esteróide, não se associou a uma incidência aumentada de lesão renal aguda. Já a mesma associação mas com diurético e um IECA ou um ARA em simultâneo, se associou a um aumento daquele risco, o qual foi maior no início do tratamento (primeiros 30 dias).

Lapi F et al. BMJ 2013;346:e8525



Utilização segura de agentes citotóxicos por via oral

Cada vez mais se utiliza a via oral para administrar terapêutica citotóxica em contextos de neoplasia e outros (ex.: capecitabina, metotrexato). Os agentes citotóxicos orais, tal como aqueles que são administrados por via parentérica, também têm um risco associado de erros de medicação. Como tal, é essencial que os profissionais de saúde compreendam a forma de utilização dos agentes citotóxicos orais, as suas potenciais reações adversas e como minimizar tanto estas como os erros de medicação.

Carrington C. Aust Prescr 2013;36:9-12



Lítio: perfil de toxicidade

Neste estudo foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios aleatorizados controlados e de estudos observacionais, para caracterização do perfil de um fármaco amplamente utilizado com eficácia no tratamento de distúrbios do humor – o lítio. Conclusões principais:

- O lítio está associado a um risco aumentado de **diminuição da capacidade de concentração urinária, hipotireoidismo, hiperparatiroidismo e aumento de peso**. Devido ao achado consistente de prevalência aumentada de hiperparatiroidismo, os autores recomendam que se doseiem as concentrações de **cálcio antes e durante** o tratamento.
- Na maioria dos doentes, **não** parece haver evidência substancial que aponte para uma redução significativa da **função renal**, sendo baixo o risco de insuficiência renal terminal.
- Não há certezas sobre o risco de malformações congénitas, pelo que a relação benefício-risco deve ser cuidadosamente ponderada quando se pensa suspender o lítio aquando de uma **gravidez**.

McKnight RF et al. Lancet 2012;379(9817):721-8.

Interações a lembrar! Doentes sob terapêutica com agentes antineoplásicos citotóxicos



Interações em geral

- Com medicamentos **indutores ou inibidores enzimáticos**:
 - risco de diminuição de eficácia ou de aumento de reações adversas
- Com medicamentos associados a risco aumentados de reações adversas **hematológicas** em geral, **trombóticas** ou de atraso de **cicatrização**:
 - risco de potenciação destes efeitos indesejáveis
- Com **anticoagulantes** antagonistas da vitamina K:
 - risco de aumento do INR (preferir heparina, se possível)
- Com outros agentes **imunossupressores**:
 - risco aumentado de infeções e de linfoproliferação
- Com **vacinas**:
 - risco de diminuição da resposta imunitária e da eficácia vacinal
 - risco de doença invasiva, no caso das vacinas vivas atenuadas
- Com **antiepilépticos**:
 - risco de diminuição de eficácia quer anticonvulsiva quer antineoplásica
- Com **dexametasona**:
 - risco de potenciação de reações adversas dos citotóxicos e dos antieméticos, em particular hipocalcemia, retenção hidrossalina, distúrbios neuropsiquiátricos
- A absorção dos medicamentos por **via oral** pode estar alterada pelos efeitos dos agentes citotóxicos na mucosa digestiva.

ÍNDICE REMISSIVO DO BOLETIM EM LINHA

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/INDICE_REMISSIVO

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