

Acesso direto dos profissionais de saúde a informação de reações adversas a medicamentos



Leitura Rápida

A base de dados EudraVigilance contém as notificações de suspeitas de reações adversas no Espaço Económico Europeu. A Agência Europeia do Medicamento definiu uma política de acesso àqueles dados que garante transparência, mas também confidencialidade e proteção dos dados pessoais. Já existe entretanto uma ferramenta *online* em <http://www.adrreports.eu/pt/index.html> que permite o acesso a relatórios web de RAM por nome comercial do medicamento ou por nome da substância ativa. A Organização Mundial da Saúde (OMS) também disponibiliza uma ferramenta – [VigiAccess](#) – que permite pesquisar e obter dados estatísticos sobre reações adversas. Todos estes dados devem ser interpretados com precaução e devidamente contextualizados com todas as outras informações de segurança disponíveis em cada momento.

A comunicação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM), quer diretamente à Autoridade nacional reguladora dos medicamentos (INFARMED I.P., no caso de Portugal), quer através do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento (vulgo “empresa farmacêutica”), constitui a base dos sistemas de dados nacionais de farmacovigilância, bem como do sistema europeu.

Com efeito, na base de dados europeia **EudraVigilance** são carregadas pelas autoridades e indústria farmacêutica as notificações de suspeitas de reações adversas de todos os medicamentos com AIM no Espaço Económico Europeu (EEE). Esta informação permite avaliar os benefícios e riscos dos medicamentos durante o seu ciclo de vida e monitorizar a sua segurança após a concessão da AIM. Todos os estados-membros têm a obrigação de retransmitir os relatórios de segurança dos seus casos individuais de RAM (*Individual Case Safety Reports* – ICSRs) para a base de dados europeia. Assim, ao participarem no nosso sistema nacional de farmacovigilância, nomeadamente através da notificação de RAM, os profissionais de saúde portugueses estão a contribuir ativamente também para o sistema internacional.

A política de acesso da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) à base de dados EudraVigilance foi revista em 2015 e pode ser consultada num documento disponibilizado no sítio internet da EMA (clique [aqui](#)).

O que significam?

AIM	Autorização de Introdução no Mercado – em inglês MA <i>Marketing Authorisation</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento – do inglês <i>European Medicines Agency</i>
FI	Folheto Informativo – em inglês <i>PIL Patient Information Leaflet</i>
PRAC	Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
RAM	Reação Adversa a Medicamentos – em inglês ADR <i>Adverse Drug Reaction</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento (vulgo “bula”) – em inglês SmPC <i>Summary of Product Characteristics</i>

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo
Editor (Coordenador): Rui Pombal
Apoio Editorial: Leonor Nogueira Guerra
Corpo Redatorial: Ana Sofia Martins, António Leandro Ponte, Cristina Mousinho, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Leonor Chambel, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Margarida Guimarães, Pedro Marques Silva, Sílvia Duarte
Colaboração na Edição: Inocência Pinto
Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. – Comissão de Avaliação de Medicamentos
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa
Telefone: +351 217 987 100
Correio eletrónico: infarmed@infarmed.pt
Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.
ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades
nas páginas do Infarmed

no LinkedIn

e Twitter

Para novidades e publicações,
bastam trinta segundos do seu tempo:
registre-se [aqui!](#)

Naquele documento estão definidos seis grupos principais de intervenientes no sistema e respetivos níveis de acesso: I) autoridades reguladoras dos estados-membro do EEE, II) profissionais de saúde e público, III) titulares de AIM, IV) instituições académicas, V) Centro de Monitorização da Organização Mundial da Saúde (situado em Uppsala, Suécia) e VI) autoridades reguladoras do medicamento de países terceiros (ex.: EUA, Japão).

Esta política de acesso foi definida no sentido de fornecer o máximo de informação possível, tendo como princípio orientador a **transparência**, mas garantindo a **confidencialidade e proteção dos dados pessoais**. Tal acesso traz várias vantagens, entre elas:

- melhorar a saúde pública ao proporcionar a monitorização da segurança dos medicamentos;
- apoiar a deteção de sinais (suspeitas de problemas de segurança);
- disponibilizar informação aos profissionais de saúde e ao público em geral;
- permitir a utilização dos dados do EudraVigilance para efeitos de investigação científica.

Já existe desde 2012 uma **ferramenta online** ([**European database of suspected adverse drug reaction reports**](#)) que continuará a ser disponibilizada pela EMA e que permite o acesso a relatórios *web* de RAM extraídos da EudraVigilance. A pesquisa pode ser feita por nome comercial do medicamento ou por nome da substância ativa.



The screenshot shows the homepage of the European database of suspected adverse drug reaction reports. The header features the European Union flag and the text 'Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas'. There are links for 'Contactos', 'FAQ (Perguntas mais frequentes)', and 'Glossário'. A language dropdown menu is set to 'português (pt)'. The main navigation bar includes 'Página inicial', 'Acerca', 'Compreender as notificações', 'Pesquisar', and 'Segurança do medicamento'. The main content area has a heading 'Acesso online a notificações de suspeitas de efeitos secundários' and a search button labeled 'Pesquisar uma notificação'. Below the search button, it says 'Pesquise aqui notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos'. There is also a small image of white pills on a green surface.

Com esta ferramenta *web*, os profissionais de saúde e público em geral podem ter acesso a um conjunto restrito de dados de notificações espontâneas, juntamente com orientações sobre a natureza e interpretação dos dados (os utentes são aconselhados a não alterarem a medicação sem consultar um profissional de saúde).

Os casos aqui consultáveis são aqueles em que o notificador suspeita que um medicamento ou substância ativa causou ou contribuiu especificamente (ex.: interação medicamentosa) para um efeito secundário **grave**. Os relatórios *web* **não incluem** notificações resultantes de estudos (ex.: ensaios clínicos, estudos não intervencionais), nem outros tipos de notificações não espontâneas. Portanto não incluem notificações que, por exemplo, tenham sido prévia e especificamente solicitadas aos profissionais de saúde.

Ainda no âmbito do acesso público a dados de segurança de medicamentos, existe uma ferramenta disponibilizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) – o **VigiAccess** – que permite pesquisar e obter dados estatísticos sobre as suspeitas de reações adversas a vários medicamentos. Todos os dados disponibilizados são provenientes da VigiBase®, a base de dados global de RAM da OMS, mantida pelo Centro de vigilância de Uppsala (UMC). Os dados provêm de notificações de RAM recolhidas pelas autoridades reguladoras de mais de 110 países e para mais de 100.000 medicamentos.



The screenshot shows the VigiAccess search interface. The header includes the VigiAccess logo, the Uppsala Monitoring Centre logo, and the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring logo. There is an 'About' link. Below the header is a search bar with the placeholder text 'Enter tradename of drug' and a 'Search' button with a magnifying glass icon.

De salientar que as informações sobre presumíveis casos de RAM nestas bases de dados devem ser interpretadas cautelosamente, uma vez que o facto de ocorrer determinado efeito adverso não significa que o medicamento ou a substância ativa em questão o tenha causado, nem que a sua utilização não seja segura. Qualquer conclusão robusta em relação a benefícios e riscos de um medicamento específico exige sempre uma análise detalhada, incluindo para saber se poderá haver ou não uma relação causal entre a reação e o medicamento (imputação de causalidade), bem como uma avaliação científica destes e de todos os dados disponíveis, nomeadamente de outras fontes de informação, como por exemplo, estudos de segurança pós-autorização, dados de ensaios clínicos e novos dados toxicológicos.

RAM na Literatura

Intervalo QT, medicamentos e risco de arritmia



Um intervalo QT prolongado no eletrocardiograma (ECG) pode associar-se a **torsade de pointes**, uma arritmia cardíaca potencialmente fatal. Embora um QT longo possa raramente fazer parte de uma síndrome hereditária, mais frequentemente é causado por fármacos, nomeadamente na presença de fatores de risco adicionais.

O intervalo QT mede-se desde o início do complexo QRS ao final da onda T do ECG e corresponde ao período que vai desde o início da despolarização ao final da repolarização do miocárdio ventricular. Esta duração é muito variável com idade, sexo, tónus simpático e altura do dia, aumentando com a diminuição da frequência cardíaca num rácio que varia de indivíduo para indivíduo. A sua medição pode ser portanto problemática e as linhas de orientação atuais tendem a recomendar funções matemáticas de regressão linear como o método Framingham, em que:

$$QTc = QT + 0,154(1-RR)$$

(QTc = QT corrigido para a frequência cardíaca; RR = intervalo entre ondas R sucessivas)

Em geral aceitam-se nos adultos como limites superiores do normal do QTc 450 ms para os homens e 460 ms para as mulheres. O risco de desenvolvimento de *torsades de pointes* (TdP) e morte súbita está relacionado, quer com a duração do QT, quer com o seu aumento. Cada 10 ms de prolongamento do QTc está associado a um aumento de risco de arritmia de 5 a 7%. Em termos absolutos, um QTc maior que 500 ms geralmente indica risco elevado.

Entretanto, muitos indivíduos com QT longo nunca sofrem arritmia e alguns fármacos, como a amiodarona, embora o possam prolongar significativamente, raramente se associam à ocorrência de TdP.

Fármacos que podem causar prolongamento do QT

Antiarrítmicos e outros do foro cardiológico

amiodarona, disopiramida, dronedarona, flecainida, rabolazina, sotalol

Antibacterianos

macrólidos, quinolonas

Antifúngicos

cetoconazol, fluconazol

Agentes antieméticos e inibidores da motilidade GI

domperidona, granisetrom, ondansetrom

Antipalúdicos

cloroquina, quinino

Anti-histamínicos

hidroxizina

Antipsicóticos

clorpromazina, clozapina, droperidol, flufenazina, haloperidol, olanzapina, pimozida, paliperidona, quetiapina, risperidona

Antidepressivos

amitriptilina, citalopram, escitalopram, dosulepina, doxepina, fluoxetina, imipramina, lofepramina

Miscelânea

metadona, antirretrovirais (ex.: fosfocarneto), inibidores da proteína quinase (ex.: sorafenib, sunitinib)

Fatores de risco para ocorrência de TdP com prolongamento do QT

- Sexo feminino, idade avançada
- Desequilíbrios eletrolíticos (ex.: hipocaliemia)
- Predisposição genética, anomalias dos canais iónicos
- Disfunção hepática ou renal
- Fatores cardíacos: QT prolongado de base, síndrome do QT longo oculto, bradicardia, cardioversão recente com fármaco que prolonga o QT, cardiopatia subjacente (insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, enfarte do miocárdio)
- Fatores farmacológicos: interações medicamentosas pelo uso concomitante de mais que um fármaco que prolonga o QT, ou de diurético, ou de digoxina; perfusão intravenosa rápida ou elevada concentração de fármaco prolongador do QT

Na realidade, a maioria dos casos de indução de prolongamento do QT por fármacos ocorre na presença de pelo menos um fator de risco adicional (acima), sendo que **70% dos casos ocorrem apenas na presença de dois ou mais destes fatores**.

Na prática clínica, os autores desta revisão do *BMJ Drug and Therapeutics Bulletin* recomendam que os doentes com risco de prolongamento farmacológico do QT que necessitam de um medicamento com esse potencial e para os quais não está disponível outra alternativa, devem fazer **ECG prévio de base** e depois de seguimento, particularmente **quando o fármaco atinge o seu steady state**. Devem ser aconselhados sobre sinais e sintomas de alarme de arritmia e sobre quando procurar assistência médica.

Quando o QTc atinge **470-500 ms num homem** ou **480-500 ms numa mulher**, ou quando o **prolongamento do QTc é da ordem de 60 ms ou mais**, os autores são de opinião que deverá ser reduzida a dose ou descontinuada a terapêutica; se o QTc atingir os 500 ms, a medicação deverá ser descontinuada e o ECG repetido, devendo ser procurada opinião especializada.

A minimização do risco de arritmias com a utilização de fármacos que prolongam o intervalo QT passa por outros dois eixos, para além das atitudes preventivas na prática clínica: o rastreio na fase de desenvolvimento dos medicamentos e a regulação e farmacovigilância pós-comercialização. Para esta última, o papel da notificação de RAM pelos profissionais de saúde é de especial relevância.

Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed



Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Aripiprazol Mylan Pharma (aripiprazol)	<p> Informação para o médico Guia de questões frequentes para o psiquiatra/pedopsiquiatra prescritor – 1.ª versão</p> <p> Informação para o doente Guia para doentes/prestadores de cuidados de saúde – 1.ª versão</p> <p>Publicados a 31-10-2016</p>
Benepali (etanercept)	<p> Informação para o médico Guia de consulta rápida – caneta (com material educacional para o doente) – 1.ª versão Guia de consulta rápida – seringa pré-cheia (com material educacional para o doente) – 1.ª versão Breve formação sobre medidas adicionais de minimização do risco – 1.ª versão</p> <p>Publicados a 09-11-2016</p>
Flixabi (infliximab)	<p>  Informação para o médico e farmacêutico Guia de informação de segurança – 1.ª versão Folha de triagem do doente – 1.ª versão Calendário de perfusão – 1.ª versão</p> <p>Publicados a 31-10-2016</p>
Truvada (emtricitabina + tenofovir)	<p> Informação para o médico Profilaxia pré-exposição (PrEP) – 1.ª versão Lista de verificação sobre a PrEP – 1.ª versão</p> <p> Informação para o indivíduo em risco Informação importante sobre Truvada para reduzir o risco de contrair a infeção pelo VIH – 1.ª versão Cartão lembrete sobre a PrEP</p> <p>Publicados a 27-10-2016</p>

Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na página eletrónica do Infarmed



Medicamento (DCI)	Clique no assunto para pormenores
Adempas (riociguat)	<p>Nova contraindicação em doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonias intersticiais idiopáticas</p> <p>Errata: na publicação original no Boletim Nº 3 de 2016 (setembro) esta hiperligação remetia para outro documento. Encontra-se agora corrigida.</p> <p>Publicada a 05-07-2016</p>
Blinicyto (blinatumomab)	<p>Risco de pancreatite</p> <p>Publicada a 26-09-2016</p>
Revlimid (lenalidomida)	<p>Nova recomendação importante sobre reativação e sua monitorização durante toda a terapêutica</p> <p>Publicada a 26-09-2016</p>