

## Destaques do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) de agosto



### Avaliações em curso e conclusões relativamente a vacinas e terapêutica para COVID-19

#### Vaxzevria® e Síndrome de Guillain-Barré

O PRAC continua a analisar [os casos de síndrome de Guillain-Barré notificados](#) após a administração da vacina Vaxzevria®, como parte do relatório mensal de segurança elaborado pelo titular da AIM. A relação benefício/risco da vacina mantém-se inalterada.

#### COVID-19 Vaccine Janssen®: trombocitopenia imune, tonturas

O PRAC recomendou a atualização do RCM e FI desta vacina para incluir trombocitopenia imune como reação adversa, bem como um alerta para informar os profissionais de saúde e utentes.

Após a análise de 1183 ocorrências de tonturas identificadas de entre os casos de notificação espontânea de reações de ansiedade relacionadas com a imunização, bem como 6 casos de tonturas em ensaios clínicos e 108 casos de notificação espontânea de acufenos (zumbidos num ou nos dois ouvidos), o PRAC recomendou uma atualização dos RCM e FI da vacina para adicionar tonturas e acufenos como reação adversa. O equilíbrio benefício/risco da vacina se mantém-se inalterado.

#### Outras questões de segurança

O PRAC discutiu ainda casos notificados de **perturbações do ciclo menstrual** após vacinação contra a COVID-19. **Não** se estabeleceu até ao momento qualquer **relação causal**.

As perturbações do ciclo menstrual são muito comuns e podem ocorrer sem qualquer condição médica subjacente. As causas podem ser múltiplas, desde stresse e cansaço até problemas clínicos como fibromiomas e endometriose. As mulheres vacinadas que tiverem episódios de hemorragia vaginal inesperada (por exemplo, mulheres pós-menopáusicas) ou que tenham preocupações sobre hemorragias vaginais prolongadas ou muito intensas podem contactar o seu médico para aconselhamento.

Esta questão continuará a ser monitorizada.

Márcia Silva

#### FICHA TÉCNICA

Diretor: Miguel Antunes

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Adriana Gamboa, Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Magda Pedro, Márcia Silva, Patrícia Catalão, Sílvia Duarte

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.  
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: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed



Para novidades e publicações,  
bastam trinta segundos do seu tempo:  
registre-se aqui!



Nesta revisão publicada na Acta Médica Portuguesa, os autores (do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra) apresentam um panorama dos diferentes tipos de reações de hipersensibilidade que podem ocorrer em associação com as vacinas anti-COVID-19.

Embora qualquer componente vacinal possa teoricamente desencadear uma reação de hipersensibilidade (RH) e o papel dos antigénios vacinais propriamente ditos seja ainda objeto de incerteza, são sobretudo os adjuvantes e outros excipientes os principais implicados.

Os excipientes das vacinas atualmente em utilização em Portugal são os seguintes:

Vacina (clique no nome comercial da vacina para a lista completa de excipientes)	Excipientes possivelmente alergénicos
<b>Comirnaty</b> (mRNA)	PEG2000
<b>Spikevax</b> (mRNA)	PEG2000, Trometamol (Trometamina)
<b>Vaxzevria</b> (vetor adenoviral)	Polissorbato 80 (E 433)
<b>covid-19 Vaccine Janssen</b> (vetor adenoviral)	Polissorbato 80 (E 433)

O **polietilenoglicol (PEG)** é largamente utilizado em farmácia, cosmética e produtos domésticos, entrando na composição de comprimidos, supositórios, pomadas, injetáveis, geles e lubrificantes. Por ser inerte e pouco absorvido por via digestiva, o PEG ou macrogol é a substância ativa de laxantes e agentes de preparação do intestino para exames complementares.

Na literatura encontram-se relatos de raras HR imediatas e retardadas com PEG. O **peso molecular** tem importância, sendo que o PEG de baixo peso molecular (200 a 700 Da) está mais associado a dermite de contacto e urticária, enquanto o PEG de maior peso molecular (1000 a 7500 Da), em que se inclui o excipiente das vacinas COVID-19 de tecnologia mRNA, está implicado em casos de anafilaxia.

O doente típico com RH a PEG tem história de múltiplas reações a medicamentos de diferentes classes, incluindo ausência de reação a um mesmo medicamento de marcas ou em formulações diferentes.

Os **polissorbatos** entram na composição de vários produtos de uso comum e de medicamentos, incluindo vacinas (ex.: hepatite B, rotavírus, HPV, pneumococo, gripe), biológicos, anticorpos monoclonais e agentes quimioterapêuticos. As manifestações clínicas das RH aos polissorbatos vão desde a dermite de contacto à urticária e anafilaxia.

A **trometamina** (trometamol), existente em uma das quatro vacinas atualmente utilizadas no nosso país, poderá também desencadear RH mas a evidência existente é mais escassa.

Os **lipossomas** podem ativar o sistema imunitário através da indução de uma resposta inflamatória com libertação de citoquinas.

É também possível que, tanto o **RNA mensageiro**, como os **vetores adenovirais** das vacinas anti-COVID-19, possam ser imunogénicos e desencadear RHs ou reações *hypersensitivity-like*. Com efeito, uma reatogenicidade exacerbada pode iniciar uma cascata imunológica que, por sua vez, pode ativar de forma aberrante o sistema imunitário.

Uma questão que por vezes se coloca é a de suspeita de **RH após uma primeira dose de vacina**. Os autores propõem que os indivíduos que tenham sofrido uma reação com risco de vida, nomeadamente anafilaxia, não deverão receber uma segunda dose da mesma vacina, nem outra vacina com excipientes semelhantes. No caso de reações mais ligeiras, como reações urticariformes localizadas, é frequentemente proposto um pré-tratamento com anti-histamínico antes da segunda dose, num contexto com capacidade de ressuscitação cardio-respiratória e garantindo um tempo de observação pós-inoculação de meia a uma hora.

O **doseamento de triptase de sérica** em sangue colhido **30 minutos a duas horas** após a reação adversa poderá ajudar a confirmar um diagnóstico de anafilaxia, uma vez que aquela substância é um biomarcador da ativação (desgranulação) dos mastócitos. Já para **testes cutâneos**, devem esperar-se pelo menos quatro semanas para a sua realização.

Os dados sobre os mecanismos de possíveis RH a vacinas para a COVID-19 ainda são limitados, continuando a sua monitorização intensiva. Os autores desta revisão consideram que uma classificação e uma avaliação de causalidade adequadas das suspeitas de RH são essenciais para uma abordagem clínica eficaz e para diminuir a desinformação e a hesitação vacinal.

**[• Carvalho JC et al. Hypersensitivity reactions to vaccines: current evidence and standards for sars-cov-2 vaccines. Acta Med Port 2021 Jul-Aug;34\(7-8\):541-547. https://doi.org/10.20344/amp.16096](https://doi.org/10.20344/amp.16096)**

## Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
<b>Tofacitinib</b> <i>Xeljanz</i>	<b>Médicos:</b> reumatologia, medicina interna e dermatologia (consultas de artrite reumatoide e artrite psoriática); gastroenterologia (colite ulcerosa)	<a href="#"><b>Risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares adversos maior e neoplasias malignas com inibidores do TNF-alfa</b></a> 06-07-2021
<b>Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado)</b> <i>Comirnaty</i> <i>Spikevax</i>	<b>Profissionais de saúde:</b> dos centros de vacinação, diretores de serviço das unidades de medicina geral e familiar, medicina interna, cardiologia, serviços de urgência, SNS24 e Sociedade Portuguesa de Cardiologia	<a href="#"><b>Risco de miocardite e pericardite</b></a>  19-07-2021
<b>Vacina de vetor viral não-replicativo contra a COVID-19 (adenovírus humano tipo 26)</b> <i>COVID-19 Vaccine Janssen</i>	<b>Profissionais de saúde:</b> dos centros de vacinação, medicina interna, medicina geral e familiar, hematologia clínica, imuno-hemoterapia, unidades de cuidados intensivos, serviços de urgência hospitalares e SNS24	<a href="#"><b>Contraindicação em indivíduos com síndrome de transudação capilar prévia e atualização relativa à síndrome de trombose com trombocitopenia</b></a>  19-07-2021
<b>Vareniclina</b> <i>Champix</i>	<b>Médicos:</b> das USF e UCSP, cardiologistas, pneumologistas e psiquiatras, Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP), Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMG) e Grupo de Estudos de Doenças Respiratórias (GRESF). <b>Farmacêuticos:</b> comunitários e hospitalares	<a href="#"><b>Recolha de lotes devido a presença da impureza N-nitroso-vareniclina acima do limite de ingestão diária aceitável calculado</b></a>  15-07-2021

Compilado por Patrícia Catalão

## Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
<b>Elvitegravir + Cobicistate + Emtricitabina + Tenofovir</b> <i>Stribild</i>	<b>Médicos:</b> infeciologia, medicina interna, pediatria (seguimento de doentes com infeção pelo VIH) e diretores dos serviços de pediatria hospitalares	<a href="#"><b>Recomendações sobre a gestão de riscos renais e ósseos</b></a>  16-07-2021
<b>Gilteritinib</b> <i>Xospata</i>	<b>Médicos:</b> hematologia	<a href="#"><b>Guia: risco de Síndrome de Diferenciação</b></a>  06-07-2021
<b>Tolvaptano</b> <i>Jinarc</i>	<b>Médicos:</b> nefrologia  <b>Doentes</b>	<a href="#"><b>Guia informativo</b></a> <a href="#"><b>Lista de verificação da prescrição</b></a> <a href="#"><b>Brochura educacional</b></a> <a href="#"><b>Cartão de alerta</b></a>  08-07-2021

Compilado por Patrícia Catalão

## RAM na Literatura

### Notificação por utentes: os sentimentos e opiniões pessoais interessam?



Este é um dos ainda relativamente escassos estudos de índole descritiva sobre notificação de RAM por utentes. Consistiu numa análise das notificações enviadas para o Centro Catalão de Farmacovigilância entre 2013 e 2017.

Um total de 190 notificações foram enviadas por utentes naquele período (4% do total geral). A idade média dos doentes envolvidos era de 39 anos (intervalo: 1 a 86), sendo quase dois terços do sexo feminino. As RAM mais frequentes foram do foro digestivo e neurológico (19% cada categoria), sendo os medicamentos para patologia do sistema nervoso a classe mais referenciada (19%).

Em **40%** dos casos, o utente preencheu a **secção de texto livre** da notificação. Em um quarto dos casos foram fornecidos naquele campo dados adicionais úteis, nomeadamente sobre o impacto psicobiossocial dos efeitos adversos, o que poderá explicar a **discrepância** na classificação de **gravidade** entre utentes e profissionais de saúde. Com efeito, embora a concordância da perceção de gravidade entre os dois grupos tenha sido considerada “boa”, mais de um terço (37 de 99) das RAM consideradas graves pelos doentes foram classificadas como não clinicamente graves pela equipa de farmacovigilância. Embora 62% dos comentários em escrita livre contivessem notas diretamente úteis para o *input* do algoritmo de avaliação de causalidade, cerca de **38%** descreviam pontos de vista **pessoais** e até **sentimentos** do foro íntimo.

Aqueles comentários livres e pessoais não têm correspondência *a priori* nos RCM ou FI dos medicamentos, mas o seu desconhecimento ou deficiente valorização por parte dos profissionais de saúde podem levar os doentes a procurarem soluções sozinhos, como **suspender o tratamento** ou **tomar medicamentos adicionais** para alívio de sintomas/sensações desagradáveis.

Nos últimos anos, os utentes têm adquirido um papel ativo nos sistemas de monitorização da segurança dos medicamentos, nomeadamente através da notificação de RAM “na primeira pessoa”. De acordo com os autores deste estudo, e à semelhança de outros, apesar de alguns receios iniciais, a sua contribuição tem-se revelado útil. Estes investigadores consideram inclusivamente que merece ser ponderada a possibilidade de inclusão de dados sobre o impacto social e emocional das RAM nos algoritmos de decisão sobre a gravidade dos casos notificados.

• **Riera-Arnau J et al. Patients' contribution to drug safety in Catalonia: the interest of personal feelings on adverse drug reactions. Eur J Clin Pharmacol 77, 637–642 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03033-5>**

## O que significam?

**AIM** Autorização de Introdução no Mercado – em inglês **MA** Marketing Authorisation

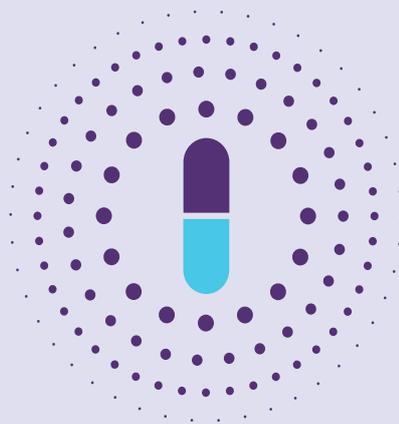
**EMA** Agência Europeia do Medicamento – do inglês *European Medicines Agency*

**FI** Folheto Informativo – em inglês *PIL Patient Information Leaflet*

**PRAC** Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

**RAM** Reação Adversa a Medicamentos – em inglês **ADR** Adverse Drug Reaction

**RCM** Resumo das Características do Medicamento – em inglês **SmPC** Summary of Product Characteristics



# Portal **RAM**

Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

**Notifique reações adversas [aqui](#).**

**Esclareça dúvidas sobre utilização do Portal [aqui](#).**