

Esclerose Múltipla Importância da Farmacovigilância

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa do sistema nervoso central, caracterizada por desmielinização e degeneração axonal crónicas, com carácter inflamatório e autoimune. A sua apresentação sintomática e evolução são muito heterogéneas, sendo o diagnóstico mais comum entre os 20-40 anos, com predomínio no sexo feminino.

Atualmente são considerados cinco fenótipos de EM, sendo que pelo menos 85% dos doentes se apresentam com o fenótipo surto-remissão, e destes, cerca de 50% evoluem para EM secundária progressiva. A EM também se pode manifestar como primária progressiva ou como síndromes isoladas (clínica ou radiologicamente).

Relativamente às opções terapêuticas, a EM é das doenças neurológicas que mais tem beneficiado da inovação em tecnologias da saúde, com o surgimento de novos fármacos modificadores da doença que, interferindo na história natural desta, têm possibilitado a vivência com a patologia com mais qualidade de vida.

A estratégia terapêutica adotada pelos clínicos tem em consideração as características do doente e da doença, bem como o perfil dos fármacos, quer em termos de eficácia/eficiência, quer de segurança. Esta não só determina a sua escolha como também as medidas de vigilância a ter antes e durante a utilização dos medicamentos.

O perfil de segurança dos fármacos é estabelecido ao longo das diversas fases do seu desenvolvimento. Inicia-se na fase pré-clínica através da avaliação de toxicidade em linhagens celulares e em modelos animais, passando para a monitorização cuidadosa de eventos adversos durante os ensaios clínicos; continua na fase pós-autorização de introdução no mercado (AIM) através dos Sistemas de Farmacovigilância, os quais têm como objetivo primordial garantir uma utilização segura dos medicamentos em prol da saúde pública.

O carácter contínuo e dinâmico da avaliação do balanço benefício-risco do medicamento encontra-se bem demonstrado no exemplo da teriflunomida, fármaco utilizado no tratamento da EM, com AIM obtida em 2013. Desde então, tanto o RCM como o FI têm sido alvo de atualizações para inclusão de novos dados de segurança, aliás como é expectável para qualquer medicamento, especialmente nos primeiros anos pós-comercialização. Em junho de 2021 (praticamente após oito anos de AIM) foi realizada uma nova atualização do RCM para incluir informação sobre a monitorização das enzimas hepáticas, bem como sobre o uso concomitante de outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Esta atualização foi possível devido a novos dados provenientes de ensaios clínicos e de bases de dados de farmacovigilância. Este é um exemplo de como o Sistema de Farmacovigilância é potenciado e, por sua vez, potencia a prática clínica, sendo que esta relação de reciprocidade se baseia na notificação de casos de suspeita de reações adversas medicamentosas, identificados em contexto clínico. A sua análise de conjunto devidamente contextualizada contribui de forma significativa para que se possa manter a utilização segura dos medicamentos.

Catarina Santos

FICHA TÉCNICA

Diretora: Márcia Silva

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, João Paulo Fernandes, Luís Vítor Silva

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

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!

Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
Adrenalina <i>Epipen</i>	Médicos: pneumologistas, pediatras, alergologistas Doentes	Lista de verificação Guia educacional Vídeo educacional 30-09-2022
Baricitinib <i>Olumiant</i>	Médicos: dermatologistas	Guia para a dermatite atópica e alopecia areata 30-09-2022
Blinatumomab <i>Blinicyto</i>	Enfermeiros: do serviço de hematologia dos hospitais que tratam LLA, incluindo hospitais pediátricos	Guia 19-10-2022
Cemiplimab <i>Libtayo</i>	Doentes	Guia Cartão de alerta 29-10-2022
Eculizumab <i>Soliris</i>	Médicos: hematologistas, nefrologistas, neurologistas	Certificado de vacinação 09-09-2022
Hidroxicarbamida <i>Siklos 100 mg</i>	Médicos: hematologistas, pediatras Doentes	Guia de tratamento Guia para o doente 01-09-2022
Inotersen <i>Tegsedi</i>	Doentes	Cartão de alerta 30-09-2022
Metreleptina <i>Myalepta</i>	Profissionais de saúde: médicos endocrinologistas, pediatras, internistas; enfermeiros e farmacêuticos no hospital onde se prestam cuidados a doentes com lipodistrofia Doentes	Guia para profissionais de saúde Guia do doente/cuidador Cartão de informação da dose Vídeo informativo: Como preparar e utilizar de forma correta 30-09-2022
Ravulizumab <i>Ultomiris</i>	Médicos: hematologistas e nefrologistas	Certificado de vacinação - HPN e SHUa 09-09-2022

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>
Tisagenlecleucel <i>Kymriah</i>	Profissionais de saúde: médicos hematologistas, imuno-hemoterapeutas, pediatras oncologistas, intensivistas; farmacêuticos hospitalares, técnicos de laboratório de criopreservação e enfermeiros hospitalares dos centros qualificados para este tratamento Doentes	Guia (kit de slides) para profissionais de saúde Guia de formação para farmácias, laboratório celular e centro de perfusão Folheto educacional Cartão de alerta 30-09-2022

Compilado por Patrícia Catalão

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

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
Bendamustina <i>Bendamustina Accord 25 mg/ml</i>	Profissionais de saúde: médicos oncologistas hospitalares, diretores de serviços farmacêuticos e de enfermagem dos serviços de oncologia hospitalares	Risco de erros de medicação associados à concentração mais alta de bendamustina (25 mg/ml) 29-09-2022
Hormona paratiroideia <i>Natpar</i>	Médicos	Atualização da informação da rutura da dosagem 100 microgramas/dose e descontinuação do fabrico no fim de 2024 19-10-2022

Compilado por Patrícia Catalão

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 *PL Patient 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

Excipientes: informação de segurança no Folheto Informativo – 8ª parte

M



Excipiente	Via(s) de administração	Informação no Folheto Informativo	Comentários
Maltitol (E 965) Isomaltitol (E 953) Maltitol Líquido (xarope de glucose hidrogenado)	Oral	<p><i>Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.</i></p> <p><i>Pode ter efeito laxante ligeiro.</i></p> <p><i>O valor calórico do <maltitol> <isomaltitol> é de 2,3 kcal/g.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Muito usado como substituto não-cariogénico da sacarose em formulações orais. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não deverão tomar medicamentos contendo maltitol.
Manitol (E 421)	Oral	<p><i>Pode ter efeito laxante ligeiro.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Usado em produtos alimentares e farmacêuticos. Como diluente nas formulações em comprimido tem a vantagem de não ser higroscópico, pelo que pode ser utilizado com substâncias ativas sensíveis à humidade. Como substância ativa, os seus usos terapêuticos incluem: <ul style="list-style-type: none"> Solução para perfusão: <ul style="list-style-type: none"> Prevenção da insuficiência renal aguda (após resposta positiva ao teste de perfusão) Redução da pressão intracraniana Diurese forçada para promover a excreção urinária de substâncias tóxicas Terapêutica sistémica de suporte para o glaucoma agudo Pó para inalação: <ul style="list-style-type: none"> terapêutica adjuvante da fibrose quística Solução oral laxante
Mercúrio, Compostos orgânicos de Ex.: Tiomersal, Nitrato /acetato/ borato de fenilmercúrio	Parentérica	<p><i>Este medicamento contém (tiomersal) como conservante e é possível que <você/o seu filho> tenha uma reação alérgica. Informe o seu médico se <você/o seu filho> tem alguma alergia.</i></p> <p><i>Informe o seu médico se <você/o seu filho> teve algum problema de saúde após a administração de uma vacina</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Usados como conservantes antimicrobianos em formulações farmacêuticas tópicas e parentéricas, incluindo vacinas. Ver os comunicados da EMA sobre tiomersal: um primeiro comunicado de 1999 e uma orientação posterior de 2004. Uma revisão de 2016 concluiu que esta guideline continua relevante e atualizada.
Ocular	<p><i>Pode causar reações alérgicas.</i></p>		
Tópica	<p><i>Pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto) e descoloração.</i></p>		



Placebo ou Nocebo?

O **efeito placebo** pode ser definido como qualquer melhoria sintomática ou de uma patologia em geral em resultado de uma intervenção sem efeitos físicos conhecidos. No extremo oposto do espectro, o **efeito nocebo** refere-se a sintomas indesejáveis ou patologias que surjam na sequência de uma intervenção igualmente sem efeitos físicos conhecidos. Este efeito também poderá ter algum papel em enfermidades crónicas sem confirmação objetiva, como perturbações somatoformes ou hipocondria.

O **efeito placebo** tem sido amplamente estudado. Sabe-se poder melhorar ou aliviar sintomas em situações muito diversas e em proporção igualmente variável consoante os indivíduos. A probabilidade de ocorrência destes efeitos favoráveis (mais frequentemente afetando positivamente a fadiga ou a dor) depende de vários **fatores**, entre outros, a doença em si que está a ser tratada, o método de tratamento e, em grande medida, o comportamento do prestador de cuidados.

Assim, por exemplo, os médicos que têm maior probabilidade de obter os melhores resultados tendem a ser aqueles que emanam uma atitude positiva e/ou que explicam ao doente a sua expectativa de melhoras. Os efeitos benéficos tendem também a ocorrer mais frequentemente em indivíduos com maior suscetibilidade à sugestão, ou ainda quando um medicamento é tido como sendo mais caro do que outro. Por outro lado, são as intervenções físicas, como as injeções, a acupunctura ou a cirurgia, que estão associadas a efeitos placebo mais potentes.

Embora não estejam tão bem estudados como os benefícios do efeito placebo, sabe-se hoje em dia que os efeitos **nocebo** se podem manifestar como cefaleias, sintomatologia gastrointestinal, etc.

Quando um tratamento é acompanhado de advertências sobre reações potenciais específicas, estas têm maior probabilidade de se materializar. Assim se compreende por que razão, em quase todos os ensaios clínicos com medicamentos, a incidência de “efeitos adversos” nos grupos controlo (placebo) é significativa, podendo em alguns casos chegar a 70% ou mais dos indivíduos a quem é administrado placebo. Numa revisão recente ([Haas JW et al, 2022](#)) que agregou de mais de 45 mil participantes em ensaios clínicos com **vacinas contra a COVID-19**, reações sistémicas gerais adversas (nocebo) foram experienciadas por 35% dos indivíduos que receberam uma primeira dose de placebo e por 32% após a segunda dose.

Segundo o autor deste estimulante ponto de situação do American Journal of Medicine, o êxito de quase todas as intervenções clínicas depende, pelo menos em parte, da sobreposição de efeitos positivos (placebo) e negativos (nocebo), ambos podendo ser potentes e ambos tendo mecanismos cerebrais subjacentes. Os profissionais de saúde, quando ético e possível, poderão procurar usar este conhecimento para conseguirem melhores resultados na sua ação terapêutica.

• [Tavel ME. Nocebo vs Placebo Effects: Their Clinical Relevance. Am J Med. 2022 Nov;135\(11\):1296-1299. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.06.007.](#)

A hesitação vacinal terá impacto no tipo e gravidade das reações adversas?

Usando a **vacinação contra a COVID-19** como exemplo, este estudo, publicado na Drug Safety, procurou investigar a relação entre hesitação vacinal e o intervalo de tempo para início de acontecimentos adversos notificados pelos próprios, sua gravidade e características.

Os autores aplicaram um inquérito *online* em 2021 a uma amostra representativa da população francesa adulta, num total de 1593 participantes, dos quais 37% reportaram pelos menos um acontecimento adverso. Todos os eventos adversos reportados foram analisados por peritos em segurança do medicamento e farmacovigilância.

Constataram que a hesitação vacinal esteve associada a um maior número de acontecimentos adversos notificados pelos próprios, bem como a maior gravidade. Os autores consideraram ainda que uma proporção significativa dos eventos reportados pelos indivíduos relutantes em relação à vacinação correspondia a **efeitos nocebo**. Para minimizar a ocorrência deste tipo de efeitos, os autores aconselham os profissionais de saúde a darem especial importância aos indivíduos hesitantes, informando-os sobre a natureza das potenciais RAM.

• [Khouri C et al. Impact of Vaccine Hesitancy on Onset, Severity and Type of Self-reported Adverse Events: A French Cross-Sectional Survey. Drug Saf. 2022 Oct;45\(10\):1049-1056.](#)

DRESS: características associadas ao tipo de medicamento implicado?

A DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) é uma RAM rara mas potencialmente letal, que se caracteriza essencialmente pela ocorrência de erupção cutânea, febre, linfadenopatias, eosinofilia e envolvimento de fígado, rins, pulmões, coração e tubo digestivo.

Até agora não havia evidência clara de uma relação entre o tipo de fármaco implicado e a forma como a DRESS se apresenta clinicamente. As características típicas gerais resumem-se no quadro seguinte, já anteriormente divulgado (clique [aqui](#)) a propósito de uma revisão de Duong TA *et al* sobre reações cutâneas adversas graves a medicamentos:

DRESS	2-6 semanas	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, síndrome gripal	Exantema maculopapular, eritrodermia, edema de extremidades ou facial, púrpura, envolvimento de mucosas focal e monopolar	Eosinofilia >700 células/ μL , linfócitos atípicos, transaminases elevadas, função renal comprometida, reativação de herpesvírus (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV), reativação de parvovírus B19	Fígado, rim, pulmão, músculo, coração, pâncreas, medula, gânglios linfáticos (em 2 ou mais locais)	Infiltrado liquenoide ou padrão eczematoso, necrose focal de queratinócitos, infiltrado mononuclear, infiltrados focais de eosinófilos e neutrófilos, vasculite moderada
--------------	--------------------	--	--	---	--	--

No estudo de Chaabane A *et al* agora destacado, foram analisados todos os casos de DRESS da base de dados de farmacovigilância do Hospital Universitário de Monastir, na Tunísia, entre 2004 e 2019. Os autores encontraram algumas características específicas associadas a diferentes tipos de fármacos, nomeadamente diferenciando antibióticos, anticonvulsivantes e alopurinol. Em resumo:

Antibióticos

- Menor incidência de eosinofilia
- Menor gravidade
- Tempo de latência mais curto
- Recuperação mais rápida

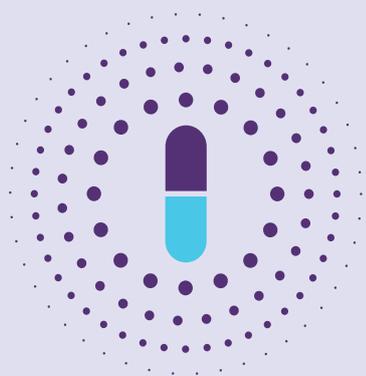
Alopurinol

- Doentes mais velhos
- Menor incidência de linfadenopatia
- Menor incidência de envolvimento renal mas atingimento mais grave

Anticonvulsivantes

- Positividade frequente nos testes cutâneos
- Maior incidência de linfadenopatia
- Envolvimento renal raro e moderado

• **Chaabane A et al. DRESS characteristics according to the causative medication. Eur J Clin Pharmacol 78, 1503–1510 (2022).**



Portal RAM

Notificação de Reações Adversas
a Medicamentos

Notifique reações adversas [aqui](#).