

## Normas ISO IDMP (Identification of Medicinal Products), farmacovigilância e registos eletrónicos de saúde

A farmacovigilância visa identificar, avaliar, compreender e prevenir os efeitos adversos dos medicamentos. Para atingir este desígnio de proteção da saúde pública é indispensável detetar, registar, monitorizar e analisar dados sobre a segurança dos medicamentos na fase de pós-autorização de introdução no mercado. Em Portugal, o registo das notificações de suspeita de reação adversa ao medicamento (RAM) é efetuado recorrendo à base de dados de notificações de suspeita de RAM, o **Portal RAM**, que por sua vez comunica com o **EudraVigilance**, a base de dados Europeia, a qual dá suporte a todas as atividades de farmacovigilância no sistema europeu.

Em 2021, o Portal RAM continha cerca de 99.000 notificações de suspeita de RAM enquanto que o EudraVigilance continha cerca de 22,3 milhões notificações. Se considerarmos que até [40% dos doentes experimentam algum tipo de RAM na comunidade](#) e que [6,7% dos doentes internados sofrem RAM graves](#), podemos concluir que ainda existe muito trabalho a realizar para promover a notificação de suspeita de RAM aos sistemas de farmacovigilância.

Deste modo, torna-se fundamental refletir sobre os motivos pelos quais as notificações de suspeita de RAM não chegam a ser comunicadas aos sistemas de farmacovigilância. Entre várias possíveis razões, uma das que suscitam mais interesse é a **ineficiência do processo de notificação**. Muitas vezes, as RAM são registadas nos sistemas de informação (SI) da prática clínica sem que sejam comunicadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), ou são registadas em ambos os sistemas, duplicando registos e esforços. Para mitigar este desafio, o INFARMED, I.P. tem vindo a desenvolver web services entre o Portal RAM e os SI para utilização em instituições de saúde. No entanto, os atuais SI são muito heterogéneos, multiplicam-se por diversas instituições de saúde e são desenvolvidos por fabricantes diferentes, o que complica a integração e acesso aos dados entre diferentes áreas de intervenção.

Por outro lado, os registos efetuados em diferentes cenários obedecem a **normas ou convenções de codificação diferentes**. Por exemplo, os termos clínicos registados nos processos clínicos eletrónicos (PCE) são codificados utilizando o standard SNOMED-CT, enquanto que na ciência regulamentar é utilizado o standard MedDRA. Isto implica que, na transmissão de informação entre diferentes sistemas, os dados tenham de ser recodificados para o respetivo standard.

No Reino Unido, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), congénere do INFARMED, I.P., tem vindo a recorrer aos mapeamentos realizados de SNOMED para MedDRA e vice-versa, com o objetivo de facilitar a transmissão de informação entre os PCE e as bases de dados regulamentares. Com efeito, de acordo com os trabalhos do [MedDRA Users Group Meeting](#), que teve lugar em Berlim em abril deste ano, a notificação de RAM para o Yellow Card (equivalente ao Portal RAM), está disponível para pelo menos 93% dos SI dos cuidados primários. Em 2022, o Yellow Card recebeu 65.000 casos de suspeita de RAM, dos quais 9.000 (cerca de 14%) corresponderam a mapeamentos SNOMED/MedDRA.

### 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!



No domínio da informação relativa ao medicamento, a International Organization for Standardization (ISO) desenvolveu a norma **ISO IDMP** (Identification of Medicinal Products). Esta visa normalizar a codificação da informação relativa a medicamentos, o que facilitará a transmissão da mesma intra- e intersetorialmente, ao permitir uma **mais fácil interoperabilidade** entre SI diferentes.

Através da caracterização e comunicação padronizada da informação sobre o medicamento entre diferentes *stakeholders*, será possível **preservar os dados transmitidos e melhorar a sua qualidade**. Para a farmacovigilância este facto tem particular relevância, tendo em conta que no Portal RAM, por exemplo, os dados analisados desde 2017 revelam que cerca de 32% das notificações de RAM não dispõem de informação relativa ao nome comercial do medicamento suspeito. Com a implementação da ISO IDMP este indicador poderá ser melhorado através da recolha sistemática de mais informação sobre os medicamentos envolvidos em cada caso.

Diversas **autoridades nacionais do medicamento**, entre as quais se inclui o INFARMED, I.P., em colaboração com a agência europeia de medicamentos (EMA), estão a proceder à **harmonização dos dados** que caracterizam os medicamentos nas suas bases de dados de acordo com a norma **ISO IDMP**. A implementação desta norma nas autoridades nacionais está a ser realizada por meio do projeto europeu **UNICOM** (Up-scaling the global univocal identification of medicines).

O desenvolvimento de normas como a ISO IDMP e o mapeamento de *standards* utilizados em diferentes contextos, como é o caso de SNOMED e MedDRA, é fundamental para assegurar a transmissão da informação entre a prática clínica e a farmacovigilância, com ganhos notáveis em ambos os sentidos. Na **prática clínica**, o acesso aos dados de farmacovigilância permitirá apoiar as decisões com enfoque na garantia da segurança do doente, através de uma mais eficaz identificação e gestão das RAM. Para a farmacovigilância, esta integração permitirá melhorar a qualidade e quantidade de notificações de suspeita de RAM, instrumento fundamental para tomar decisões regulamentares baseadas na evidência.

Rui Vilar, Luís Vítor Silva

## 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>Golimumab</b> <i>Simponi</i>	<b>Médicos:</b> medicina interna, reumatologia, gastroenterologia  <b>Farmacêuticos:</b> hospitalares	<a href="#">Alterações importantes às instruções de administração com a caneta pré-cheia SmartJect</a>  09-08-2023
<b>Metilprednisolona + Lidocaína</b> <i>Depo-Medrol Com Lidocaína</i>	<b>Médicos:</b> diretores de serviço de reumatologia, fisioterapia e ortopedia de hospitais e clínicas  <b>Farmacêuticos:</b> serviços farmacêuticos hospitalares	<a href="#">Introdução de contraindicação: administração via intramuscular</a>  17-07-2023

Compilado por Patrícia Catalão

A seguir: Continuamos a divulgação de pósteres do programa científico do evento comemorativo do 30º aniversário do INFARMED, I.P. **Farmacovigilância: Envolver o Cidadão**. Neste Número: questões relacionadas com a intersubstituição entre medicamentos de marca e genéricos, reações adversas a antibióticos comuns, a isotretinoína e a radiofármacos.

Inês Tavares<sup>1,2</sup>, Joana Abrantes<sup>1,2</sup>, Rita Gaspar<sup>3</sup>, Liseta Lemos<sup>1,2,3</sup>

1. Pharmacovigilance Unit of Coimbra (UFC), Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI), Coimbra, Portugal.; 2. DruSER.Net – Drug Safety and Effectiveness Research Network, Coimbra, Portugal; 3. Coimbra Hospital and University Centre (CHUC), Coimbra, Portugal

www.aibili.pt

## INTRODUCTION

Generic drugs constitute a less expensive alternative to brand drugs, presenting similar clinical benefits and safety profile. However, there is a significant proportion of healthcare professionals and consumers who hold negative perceptions of these drugs [1]. Furthermore, there have been several reports of Adverse Drug Reactions (ADRs) associated with product substitution.

## AIM

This study aims to characterize the Spontaneous Reports (SRs) received by the Pharmacovigilance Unit of Coimbra (UFC) containing ADRs associated with the substitution of drugs from brand to generic and other appropriate substitutions.

## METHODS

SRs were identified through a search on the National Pharmacovigilance System's database from 2013 (1<sup>st</sup> SR containing a product substitution issue) until 2022 using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) Preferred Terms (PT) concerning Product Substitution Issues, including brand to brand, brand to generic, generic to brand, generic to generic, reference biologic to biosimilar and biosimilar to reference biologic. The cases were characterized according to reported ADRs (PT), substitution and reporter type, patient demography, seriousness according to WHO criteria [2], and suspected drug Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System code.

## RESULTS

The UFC received 58 SRs during the study period containing at least one ADR associated with product substitution, representing a percentage of 0.96% of all SRs received. Product substitution issues were most frequently reported for female patients (n=37; 63.79%), and adults (aged between 18 and 64 years old) (n=33; 56.90%). Over half of the SRs were reported by Pharmacists (n=31; 53.45%). ADRs were most frequently associated with the substitution of brand-to-generic (n=27; 46.55%) and generic-to-generic (n=18; 31.03%). Half of the SRs were considered Serious, with "Clinically important" (n=17; 29.31%) and "Disability" (n=11; 18.97%) being the most frequent seriousness criteria. The suspected drugs most frequently reported are represented in Figure 1 and belong to ATC L – Antineoplastic and immunomodulating agents (n=20; 33.90%), followed by C – Cardiovascular system (n=15; 25.42%) and N – Nervous system (n=14; 23.73%), with the remaining 16.95% pertaining to other ATC classes. The 58 SRs identified contained 136 ADRs. The most frequently reported ADRs (Figure 2) were "drug ineffective" (n=12; 8.82%), "diarrhoea" (n=6; 4.41%) and "nausea" and "dizziness" (n=4; 2.94%).

Figure 1: Most frequently reported drugs associated with Product Substitution Issues

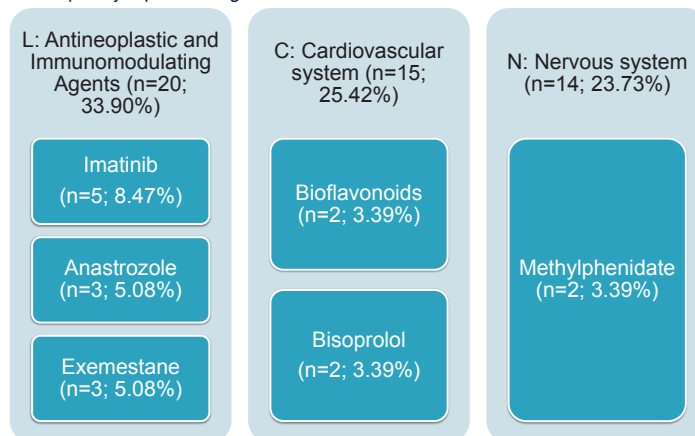
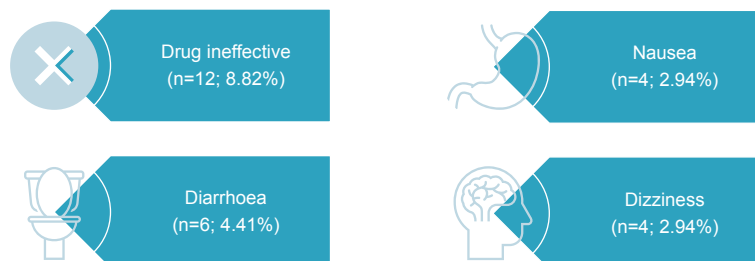


Figure 2: Most frequently reported ADRs associated with Product Substitution Issues



## CONCLUSIONS

Although product substitution issues are relatively infrequent when compared to the total of SRs, these reports should be encouraged among healthcare professionals and consumers. Further studies should be conducted to determine whether these ADRs can be ruled as psychogenic reactions, and to assess safety and effectiveness of generic drugs in the real world.

[1] Colgan S, Faasse K, Martin LR, et al. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open* 2015;5:e008915. doi:10.1136/bmjopen-2015-008915; [2] WHO-UMC (2010) World Health Organization criteria for serious adverse event or reaction.

## Cefalosporinas de 3ª geração de uso exclusivo hospitalar: 10 anos de experiência em Portugal

Alexandre Carvalho, Betânia Abreu Faria, Sara Barroso  
Unidade de Farmacovigilância de Braga

### Introdução

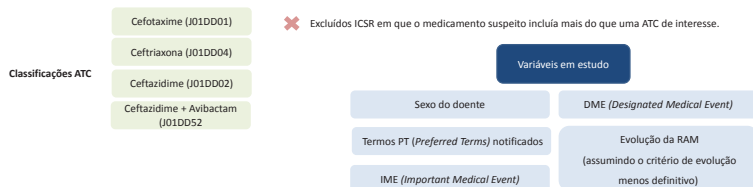
As cefalosporinas de 3ª Geração apresentam relevância clínica pela sua ampla atividade contra bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e *Pseudomonas aeruginosa*. A análise dos termos MedDRA utilizados na codificação de RAM a este grupo de antibacterianos é fundamental para a implementação de protocolos de Farmacovigilância Ativa, visando promover o Uso Racional destes medicamentos e diminuir a emergência de resistências.

### Objetivos

Análise qualitativa dos *Individual Case Safety Reports* (ICSR) e termos MedDRA utilizados na codificação de RAM às Cefalosporinas de 3ª geração em estudo, no período compreendido entre 01-01-2013 a 31-03-2023.

### Métodos

Casos recebidos e finalizados no Portal RAM entre 01/01/2013 a 31/03/2023

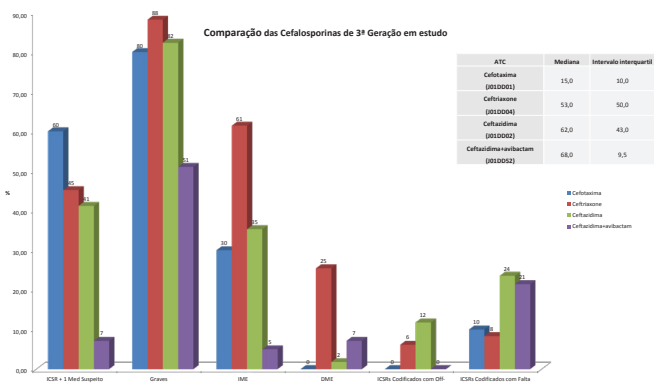
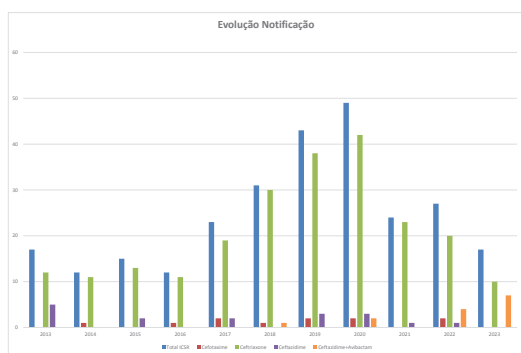


Para cada uma das classificações ATC foram quantificados:

- ICSR
- ICSR com mais do que um medicamento suspeito
- ICSR codificados com termo IME
- ICSR codificados com termo DME
- ICSR codificados como utilização *off-label*
- ICSR codificados como falta de eficácia
- ICSR por SOC (System Organ Class).

Foram aplicadas medidas de estatística descritiva.

### Resultados



### Conclusão

Verificou-se que uma elevada percentagem dos ICSR se referem a RAM graves, sendo que para todas as classificações ATC, as SOC mais observadas foram "Skin and subcutaneous tissue disorders" e "General disorders and administration site conditions". Não obstante, ainda que em menor percentagem, foram notificadas reações codificadas com termos IME/DME que merecem especial atenção. O facto de existirem reações graves com desfechos fatais e todo o contexto de emergência de resistências a antimicrobianos, levam-nos a concluir que é de extrema importância a implementação de protocolos de Farmacovigilância Ativa pelas Instituições, que permitirão caracterizar o perfil de segurança dos medicamentos, tornando a sua utilização mais racional, segura e adequada.

# Nefrite Intersticial Aguda induzida pela Flucloxacilina

Kristina Angelova<sup>1\*</sup>, Lília Leonardo<sup>1</sup>, Alexandre Baptista<sup>1,2</sup>, Margarida Espírito-Santo<sup>1,3,4</sup>, Jaime Conceição<sup>1,4,5,6</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo (UFALBA), Faro, Portugal  
<sup>2</sup> Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas da Universidade do Algarve, Faro, Portugal  
<sup>3</sup> Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve, Faro, Portugal  
<sup>4</sup> Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-RI), Faro, Portugal  
<sup>5</sup> Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Faro, Portugal  
<sup>6</sup> Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia, Centro de Estudos Interdisciplinares (CEIS20) da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal  
 \* E-mail: ufalba@abcmedcalg.pt

## INTRODUÇÃO

A nefrite intersticial aguda (NIA) constitui uma lesão renal que pode ser originada por diversos fatores como, por exemplo, fármacos, infeções e doenças sistémicas [1,2]. A exposição a medicamentos é das causas mais comuns em todas as faixas etárias. Na ocorrência desta reação adversa a medicamentos (RAM), destacam-se os antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides, anti-epilépticos, diuréticos e inibidores da bomba de prótons [3,4].

## OBJETIVO

Averiguar se a NIA induzida pela flucloxacilina (isoxazolipenicilina) é, de facto, uma RAM "muito rara", conforme consta no resumo das características do medicamento (RCM).

## MÉTODOS

Realizou-se uma análise retrospectiva de todas as notificações de RAM reportadas nas bases de dados nacional (Portal RAM), europeia (EudraVigilance) e mundial (VigiBase) relacionadas com a *system organ class* (SOC) *renal and urinary disorders* associada à denominação comum internacional (DCI) flucloxacilina. No Portal RAM, a pesquisa foi realizada por DCI e SOC; e no Eudravigilance a análise foi executada apenas por DCI. Através dos dados obtidos até **24-04-2023**, determinou-se o número de casos reportados com os *preferred terms* (PT) *tubulointerstitial nephritis* (TN) e *acute kidney injury* (AKI). Na VigiBase, efetuou-se uma análise qualitativa dos casos por SOC e DCI até **31-03-2023**, determinando-se os PT mais notificados, a prevalência, a distribuição por faixa etária e os PT mais co-reportados. Adicionalmente, procedeu-se a uma análise quantitativa dos casos observados versus casos esperados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO



De acordo com os dados obtidos do Portal RAM (Figura 1 e Figura 2), em Portugal, foram notificados dois casos de PT TN e dois casos de PTAKI (n=4).

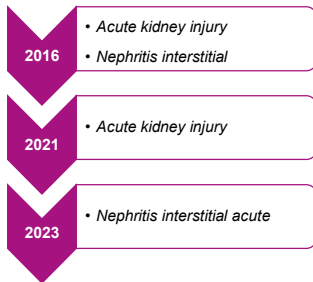


Figura 1. Distribuição temporal das notificações de suspeitas de RAM notificadas com os PT TN e AKI no Portal RAM.

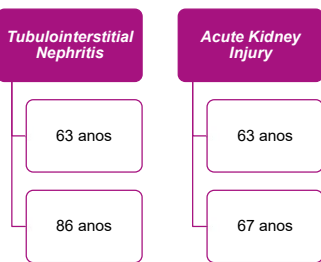


Figura 2. Idade dos doentes dos casos reportados no Portal RAM com os PT TN e AKI.



A SOC em estudo posicionou-se em 7.º lugar (n=435; 7%) entre as mais submetidas, com uma taxa de notificação do PT TN de 26% (n=113) e do PT AKI de 32% (n=138) (Figura 3). Com o PT TN, o maior número de casos observou-se no grupo dos 65 aos 85 anos (Figura 4).

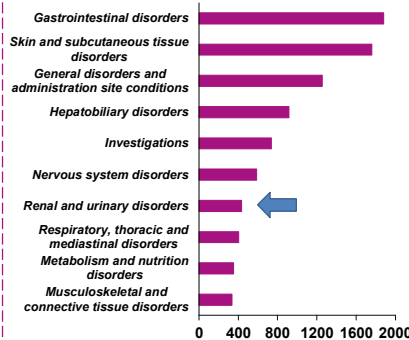


Figura 3. Distribuição das notificações de suspeitas de RAM por SOC (n=435) da DCI flucloxacilina no EudraVigilance.

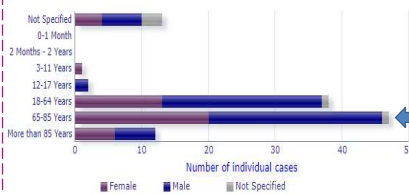


Figura 4. Distribuição etária das notificações de suspeitas de RAM reportadas com o PT TN. Adaptado do EudraVigilance.



A SOC *renal and urinary disorders* assumiu, também, o 7.º lugar na lista das mais notificadas (n=789; 6%) (Figura 5). Os PT mais reportados foram o PT TN (n=222; 28%) e o PT AKI (n=263; 33%). Dos PT mais co-reportados, evidenciaram-se as RAM náuseas, prurido, *rash* e *pirexia*, sendo que estas manifestações clínicas podem estar associadas à NIA. Relativamente ao PT TN, 85% (n=189) dos casos corresponderam a RAM notificadas com os *lowest level terms* (LLT) *nephritis interstitial*, *nephritis interstitial acute*, *acute nephritis interstitial* e *interstitial nephritis acute*. Ademais, verificou-se que houve um predomínio de casos reportados do PT TN na faixa etária acima dos 65 anos. (Figura 6). No que diz respeito à análise quantitativa (Figura 7), os dados indicaram que os casos observados de PT TN superaram em elevado número os casos esperados ( $N_{esperado} = 7$ ;  $N_{observado} = 222$ ; e  $IC_{025} = 4,7$ ).

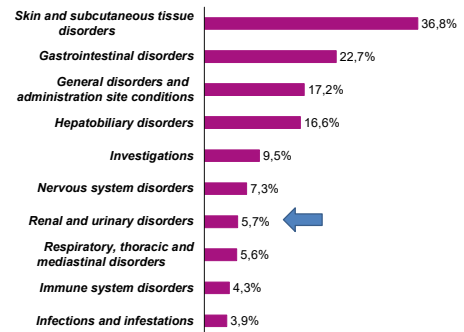


Figura 5. Distribuição das notificações de suspeitas de RAM por SOC da DCI flucloxacilina na VigiBase (n=789).

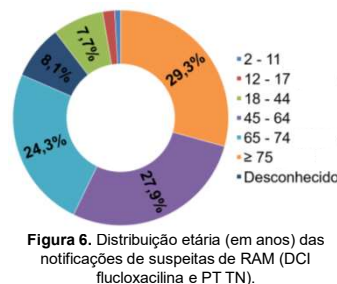


Figura 6. Distribuição etária (em anos) das notificações de suspeitas de RAM (DCI flucloxacilina e PT TN).

DCI Flucloxacilina PT TN	
Portugal	Mundial
$N_{observado} = 1$	$N_{observado} = 222$
$N_{esperado} = 0$	$N_{esperado} = 7$
$IC_{025} = -2,8$	$IC_{025} = 4,7$

Figura 7. Relação entre o n.º de casos esperados versus o n.º de casos observados do PT TN, em Portugal e a nível global.

Nota: Os dados extraídos a partir da VigiBase são provenientes de uma variedade de fontes e a probabilidade de relação entre um medicamento suspeito e a RAM não é igual em todos os casos. Ainda, é de salientar que este estudo não representa a opinião do Uppsala Monitoring Centre ou da Organização Mundial da Saúde.

## CONCLUSÃO

A NIA induzida pela flucloxacilina é uma condição clínica difícil de identificar e, por conseguinte, poderá existir uma subnotificação de casos ou a notificação poderá ser efetuada pela utilização de diferentes LLT. Concluiu-se que, a nível mundial, a ocorrência desta RAM está a superar o número de casos esperados, o que leva a suspeitar que poderá não se tratar de uma RAM "muito rara" conforme consta no RCM. Como perspetivas futuras, salienta-se a importância do desenvolvimento de uma campanha informativa, de forma a sensibilizar os profissionais de saúde e as Unidades Regionais de Farmacovigilância para este risco, e a conhecer melhor o perfil de segurança da flucloxacilina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the challenge of drug-induced acute interstitial nephritis. *Nephron*. 2023;147(2):78-90.
- Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(8):1220-1233.
- Gérard AO, Merino D, Laurain A et al. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: Insights from the World Health Organization Safety Database. *Kidney Int Rep*. 2022;7(7):1699-1702.
- Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2046-2049.

## AGRADECIMENTOS

A Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo (UFALBA) agradece a todos os Notificadores, Profissionais de Saúde e Utentes pela colaboração com o Sistema Nacional de Farmacovigilância. Um agradecimento especial a todos os colaboradores e antigos colaboradores da UFALBA, bem como a toda a equipa da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) e às congéneres Unidades Regionais de Farmacovigilância.

Joana Abrantes<sup>1,2</sup>, Inês Tavares<sup>1,2</sup>, Rita Gaspar<sup>3</sup>, Liseta Lemos<sup>1,2,3</sup>

1. Pharmacovigilance Unit of Coimbra (UFC), Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI), Coimbra, Portugal.;  
2. DruSER.Net – Drug Safety and Effectiveness Research Network, Coimbra, Portugal; 3. Coimbra Hospital and University Centre (CHUC), Coimbra, Portugal.

www.aibili.pt

## INTRODUCTION

Isotretinoin, a systemic retinoid medication used for severe acne treatment, has been associated with various adverse drug reactions (ADRs) such as dry skin, arthralgia, conjunctivitis, and depression. Recent safety concerns about isotretinoin led to the need for pharmacovigilance (PhV) studies to assess its safety and effectiveness, in real-world. [1]

## AIM

This study aimed to investigate suspected ADRs associated with isotretinoin reported to the Portuguese Pharmacovigilance System (PPS), which also contributed to the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) scientific conclusions in the Assessment Report on the Periodic Safety Update Reports (PSURs) for isotretinoin (oral formulations) in late 2021.

## METHODS

A retrospective analysis of all Spontaneous Reports (SRs) of suspected ADRs associated with oral isotretinoin use reported to the PPS between January 2012 and March 2023 was conducted. Patient demographics, suspected ADRs, and the indication for isotretinoin use were collected. SRs were also identified according to the WHO seriousness criteria, and on their standardised causality assessment. ADRs were characterized according to their MedDRA® Preferred Term [PT] and System Organ Classification [SOC]. The December 2021 PSUR(s) for isotretinoin concluded that the product information of products containing isotretinoin should be amended to include “dry eye”, “sacroiliitis” and “urethritis”. A search query of these ADRs was performed on the SRs.

## CONCLUSIONS

This results suggest that isotretinoin is associated with a wide range of suspected ADRs, including life-threatening events. These findings are consistent with the conclusions drawn by the European Medicines Agency's PRAC on the relationship between isotretinoin and persistent dry eye, that considers a causal relationship to be at least reasonably possible. The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) agreed with the PRAC's scientific conclusions and recommended changes to the product information. The SNF contribution to this conclusion highlights the importance of PhV in optimizing the benefit-risk balance of medications containing isotretinoin.

## RESULTS

The study analysed 44 SRs of suspected ADRs associated with isotretinoin use.

Of these, 39 cases were related to isotretinoin use for acne treatment, while the remaining cases involved the use of isotretinoin for Pityriasis rubra pilaris (PRP), Darier's disease, and overlapping Psoriasis and Dermatitis.

The figure 1 displayed below is a histogram illustrating the gender demographics within the SRs population. This graphical representation provides a visual depiction of the distribution of two gender categories.

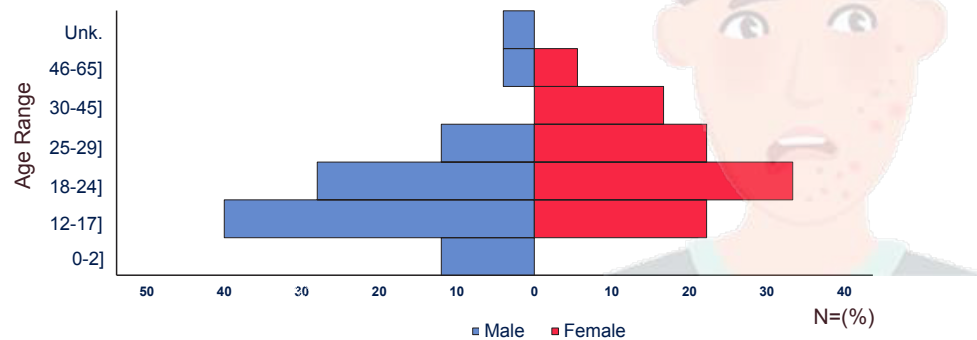


Figure 1. Percentage of male and female individuals in spontaneous reports received.

The most frequently reported ADRs are comprised in SOCs “Skin and subcutaneous tissue disorders” and “Psychiatric disorders”.

Regarding ADRs concomitantly present on the PSURs for isotretinoin (oral formulations) and SRs analysed, a search query was performed. Three cases containing at least one ADR related to the PT “dry eyes” were reported, and three cases containing the PT term “joint pain” were also reported, and while it is not specifically related to sacroiliitis, joint pain can be a symptom of sacroiliitis and other joint-related conditions. However, the term “urethritis” does not appear in the search query. In all of these cases, whenever a causality assessment was conducted, it was deemed as “Probable/Likely”.



Concerning seriousness assessment, 18 (41%) SRs were clinically important, 4 (9%) SRs resulted in hospitalization, 1 (2%) SR was life-threatening, 2 (5%) SRs resulted in incapacity, and 3 (7%) SRs were congenital anomalies. The remaining cases were not serious.



# REAÇÕES ADVERSAS MEDIADAS POR <sup>99m</sup>Tc-TETROFOSMINA

## Uma revisão sistemática da literatura

Sara Martins<sup>1\*</sup>; Sara Costa<sup>2</sup>; Ângelo Jesus<sup>2</sup>; Ana Martín Suárez<sup>1</sup>

### INTRODUÇÃO

Os radiofármacos podem ser utilizados para fins de diagnóstico ou terapêutica, no âmbito da medicina nuclear (Laroche et al., 2015; Pérez-Iruela et al., 2021; Schreuder et al., 2019, 2021). Os radiofármacos marcados com tecnécio noventa e nove metaestável (<sup>99m</sup>Tc) são utilizados em cerca de 85% dos exames de diagnóstico, sendo a <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmina uma das principais opções para estudos de função cardíaca (D'Arceuil, 2010; Manabe et al., 2018). A incidência de reações adversas associadas a radiofármacos parece ter pouca expressão (Laroche et al., 2015; Schreuder et al., 2019, 2021). A utilização de baixas doses, a gravidade das reações ou a falta de notificações pode contribuir para que este fenómeno não seja devidamente estudado (Hesslewood & Keeling, 1997; Pérez-Iruela et al., 2021; Schreuder et al., 2021; Silberstein et al., 1996). Por conseguinte, uma visão global e atualizada das reações adversas relacionadas com radiofármacos é essencial, no sentido de permitir a deteção, compreensão e gestão dessas reações adversas por parte dos profissionais de saúde e do doente.

### OBJETIVO

Sistematização sobre o estado de conhecimento relativamente às reações associadas ao radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmina.

### METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa sistemática de informação usando a base de dados MEDLINE (PubMed). A estratégia de pesquisa seguiu as *guidelines Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA)* e o método *Population, Intervention, Controls, Outcome (PICO)* (Figura 1) para dar resposta à questão de investigação, definir as palavras-chave, definir os

critérios de inclusão e exclusão e desenvolver a equação de pesquisa (Page, McKenzie, et al., 2021; Page, Moher, et al., 2021). Dois investigadores desenvolveram a chave de pesquisa. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de casos ou séries de casos e caso-controlo, nos idiomas inglês, espanhol e português. Tendo em vista a identificação e seleção dos estudos relevantes a incluir na revisão sistemática, foi definida a seguinte equação de pesquisa:

"Radiopharmaceuticals"[nm] AND  
"Radiopharmaceuticals/adverse effects"[MAJR].

### RESULTADOS

Como resultado de pesquisa, obtiveram-se 495 artigos potencialmente relevantes. Após aplicação dos critérios de inclusão, 40 artigos foram removidos por não se enquadrarem. Foram posteriormente removidos 74 artigos de revisão, 66 artigos que se referiam a meios de contraste e, ainda, 209 artigos que se focavam em radiofármacos utilizados em tomografia por emissão de positrões (PET). Dos 106 artigos restantes, foi efetuada uma leitura do *abstract*, tendo-se excluído 97. Dos restantes 9 artigos, 2 foram eliminados porque não caracterizavam as RAMs associadas ao <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmina qualitativamente. No final, 7 artigos foram considerados elegíveis para análise (tabela1).

Tabela 1 - Resumo da informação obtida pela análise dos artigos selecionados

Estudo	Notificações totais	RAMs totais vs RAMs associadas ao <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina
1 (EANM, 1995)	146	73 foram consideradas RAMs; 3 associadas ao <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina.
2 (Hesslewood, 1996)	145	64 foram consideradas RAMs; 5 associadas ao <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina.
3 (Hesslewood, 2002)	131	62 foram consideradas RAMs; 2 associadas ao <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina.
4 (Hesslewood, 2003)	112	61 foram relacionadas com RAMs a radiofármacos (35 consideradas prováveis ou possíveis); 2 associadas ao <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina.
5 (Silberstein, 2014)	21	5 classificadas como pouco prováveis; 2 associadas ao <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina.
6 (Kennedy-Dixon et al., 2017)	204	13 consideradas inválidas; 34 associadas ao <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina.
7 (Schreuder et al., 2021)	379	223 associadas ao <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina, 72 sem relação, 16 pouco provável, 114 possível, 13 provável e 8 RAMs.

Verificou-se uma prevalência entre 2,7% e os 7,81% de reações adversas a medicamentos (RAMs) associadas ao radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmina. Nenhum evento médico importante foi referido e grande parte das notificações foi resolvida rapidamente e sem necessidade de recorrer a tratamento. A maioria das reações notificadas pertencem ao SOC "doenças da pele e tecido cutâneo", "perturbações gerais e condições do local de administração", "doenças do sistema nervoso" e "problemas gastrointestinais".

### DISCUSSÃO

Observa-se que existe uma frequência de notificações mais baixa atribuída a radiofármacos (Schreuder et al., 2019). Este fenómeno pode ser explicado tendo em conta vários factores, tais como: dose de administração baixa; ausência de efeito farmacológico e baixa frequência de administração (na maioria dos casos apenas 1 vez). Outra razão relevante pode estar relacionada com a identificação e notificação de reações adversas de forma voluntária (Schreuder et al., 2019). Também existem outros aspectos que podem influenciar a notificação de efeitos adversos: 1) uso concomitante de fármacos não radioactivos como parte do estudo – agente de esforço na cintigrafia de perfusão do miocárdio ou diuréticos na cintigrafia renal. Algumas reações adversas podem ser causadas devido à utilização desses fármacos não radioactivos e estarem inadvertidamente associadas ao radiofármaco e, algumas reações podem ser omitidas porque os profissionais de saúde assumem que são decorrentes do próprio procedimento – dispneia durante a cintigrafia de perfusão do miocárdio; 2) nem todas as instituições mantêm bons registos dos seus efeitos adversos; 3) os profissionais de saúde podem não reportar reações adversas que considerem menores ou que já estejam retratadas na literatura; 4) o nível de consciencialização sobre a importância de reportar reações adversas pode não ser consistente entre as instituições devido a diferentes perceções sobre o tema; 5) o departamento de Medicina Nuclear pode nunca chegar a ser informado da ocorrência de reações adversas porque o paciente normalmente não retorna ao serviço (Schreuder et al., 2019).

### CONCLUSÃO

O uso de radiofármacos apresenta um crescimento exponencial, tornando-se importante que tanto profissionais de saúde como doentes estejam cientes das possíveis reações adversas a eles associadas. É também importante o conhecimento de outros fármacos que podem ser utilizados no procedimento, ou que o paciente possa estar a tomar concomitantemente, para poder aferir a causalidade. Os estudos de farmacovigilância sobre radiofármacos são escassos, mas de extrema relevância e pertinência perante o crescente uso de radiofármacos.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bosscher, J., Boutron, I., Xu, H., Li, W., Gagnier, J. A., Vandenbroucke, J. P., Moher, D., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2021). The PRISMA 2020 Statement: Reporting Guidelines for Systematic Reviews. *BMJ*, 373, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bosscher, J., Boutron, I., Xu, H., Li, W., Gagnier, J. A., Vandenbroucke, J. P., Moher, D., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2021). The PRISMA 2020 Statement: Reporting Guidelines for Systematic Reviews. *BMJ*, 373, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bosscher, J., Boutron, I., Xu, H., Li, W., Gagnier, J. A., Vandenbroucke, J. P., Moher, D., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2021). The PRISMA 2020 Statement: Reporting Guidelines for Systematic Reviews. *BMJ*, 373, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

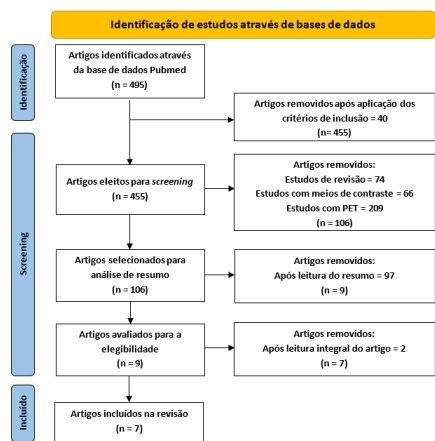


Figura 1 – Seleção dos artigos de acordo com as *guidelines* PRISMA

# 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>
<b>Agalsidase alfa</b> <i>Replagal</i>	<b>Profissionais de saúde:</b> dos serviços que prescrevem o medicamento (nefrologia, cardiologia, medicina interna)  <b>Doentes</b>	<a href="#">Guia do profissional de saúde para perfusão no domicílio</a>  <a href="#">Guia do doente/cuidador/profissional de saúde para autoadministração no domicílio</a>  31-07-2023
<b>Eculizumab</b> <i>Bekemv</i>	<b>Médicos:</b> hematologistas  <b>Doentes</b>	<a href="#">Guia do médico</a> <a href="#">Certificado de vacinação/profilaxia antibiótica</a> <a href="#">Guia do doente/cuidador</a> <a href="#">Cartão do doente</a>  10-07-2023
<b>Eculizumab</b> <i>Soliris</i>	<b>Médicos:</b> hematologistas  <b>Médicos:</b> neurologistas  <b>Médicos:</b> nefrologistas  <b>Médicos:</b> todos os acima  <b>Doentes</b>	<b>Guia do médico para prescrição a doentes com:</b> <a href="#">Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)</a> <a href="#">Doença do espectro da neuromielite ótica (NMO)</a> <a href="#">Miastenia gravis generalizada (MGg) refratária</a> <a href="#">Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)</a> <a href="#">Certificado de vacinação</a> <a href="#">Guia para doentes/pais/ cuidadores de doentes com HPN</a> <a href="#">Guia para o doente com NMO</a> <a href="#">Guia para o doente com MGg refratária</a> <a href="#">Guia para doentes/pais/cuidadores de doentes com SHUa</a>  19-07-2023
<b>Elosulfase alfa</b> <i>Vimizim</i>	<b>Profissionais de saúde:</b> médicos pediatras, neuropediatras, internistas; enfermeiros; farmacêuticos e outros profissionais de saúde envolvidos no tratamento com este medicamento, dos centros autorizados para tratamento de doenças metabólicas hereditárias	<a href="#">Guia de posologia e administração para profissionais de saúde</a>  06-07-2023



## 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>
<b>Imunoglobulina humana normal</b> <i>HyQvia</i>	<b>Profissionais de saúde:</b> médicos imunoalergologistas, pediatras, hemato-oncologistas; equipas de enfermagens que tratam imunodeficiências primárias e secundárias, em hospitais e instituições que adquiram este medicamento  <b>Doentes</b>	<a href="#">Guia para profissionais de saúde</a>  <a href="#">Guia do doente/cuidador</a> <a href="#">Guia do doente/cuidador</a>  19-07-2023
<b>Leflunomida</b> <i>Leflunomida Generis</i>	<b>Médicos:</b> reumatologistas	<a href="#">Guia para Profissionais de Saúde</a>  02-08-2023
<b>Luspatercept</b> <i>Reblozyl</i>	<b>Médicos:</b> hematologistas  <b>Farmacêuticos:</b> diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares  <b>Doentes</b>	<a href="#">Lista de verificação do médico prescriptor</a>  <a href="#">Cartão do doente (para mulheres com potencial para engravidar)</a>  06-07-2023
<b>Olipudase alfa</b> <i>Xenpozyme</i>	<b>Profissionais de saúde:</b> especialidades de hematologia, medicina interna, hepatologia (gastroenterologia), pediatria (doenças metabólicas); enfermeiros envolvidos no tratamento/acompanhamento destes doentes; Centro Nacional Coordenador para o Diagnóstico e o Tratamento das Doenças Lisossomais  <b>Doentes</b>	<a href="#">Guia para profissionais de saúde em contexto de perfusão no domicílio</a>  <a href="#">Cartão do doente</a>  13-07-2023
<b>Oxibato de sódio</b> <i>Xyrem</i>	<b>Médicos:</b> prescritores de AUE (Autorização de Utilização Excepcional)  <b>Doentes</b>	<a href="#">Lista de verificação para o médico</a>  <a href="#">Instruções para o doente</a> <a href="#">Guia para doentes pediátricos e seus cuidadores</a> <a href="#">Perguntas frequentes que os doentes podem fazer</a> <a href="#">Cartão do doente</a>  25-07-2023
<b>Ozanimod</b> <i>Zeposia</i>	<b>Médicos:</b> neurologistas, gastroenterologistas	<a href="#">Lista de verificação do médico prescriptor</a>  31-08-2023

## 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>Pirfenidona</b> <i>Esbriet</i>	<b>Médicos:</b> pneumologistas com experiência no tratamento de fibrose pulmonar idiopática; e diretores de serviço das especialidades de pneumologia, medicina interna e gastroenterologia dos hospitais que adquirem o medicamento	<a href="#">Lista de verificação de segurança para o médico</a>  08-08-2023
<b>Pirfenidona</b> <i>Pirfenidona Viartis</i>	<b>Médicos:</b> pneumologistas	<a href="#">Lista de verificação de segurança para o médico</a>  28-08-2023
<b>Rivastigmina</b> <i>Exelon (DP Agon Pharma)</i>	<b>Doentes</b>	<a href="#">Cartão de memória para o doente</a>  01-08-2023
<b>Vandetanib</b> <i>Caprelsa</i>	<b>Médicos:</b> de medicina nuclear e endocrinologistas oncológicos dedicados à tiroide  <b>Farmacêuticos:</b> serviços farmacêuticos dos hospitais que tratam doentes com cancro medular da tiroide irressecável  <b>Doentes</b>	<a href="#">Material educacional</a>  <a href="#">Guia de dosagem e monitorização para doentes e cuidadores</a>  <a href="#">Cartão de advertência</a>  18-07-2023
<b>Velmanase alfa</b> <i>Lamzede</i>	<b>Profissionais de saúde:</b> responsáveis pelo tratamento de doentes com alfa-manosidose, nomeadamente médicos pediatras, neurologistas e internistas (e diretores clínicos dos departamentos dessas especialidades), equipa que dispensa e administra o medicamento (enfermeiros e farmacêuticos hospitalares) e equipa do hospital de dia	<a href="#">Guia do profissional de saúde</a>  25-07-2023
<b>Volanesorsen</b> <i>Waylivra</i>	<b>Médicos:</b> endocrinologistas, gastroenterologistas  <b>Doentes</b>	<a href="#">Guia</a>  <a href="#">Guia para Doentes e Cuidadores</a>  24-08-2023

Compilado por Patrícia Catalão



# Portal RAM

Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Notifique reações adversas [aqui](#).