



INSTITUTO NACIONAL
DA FARMÁCIA E DO MEDICAMENTO
MINISTÉRIO DA SAÚDE

boletim de FARMACOVIGILÂNCIA

INFARMED 1, NÚMERO 1, 1.º TRIMESTRE 1997

Editorial

Data 99/06/28

Nº 1 KDX054

Cota L.FAC.BOLM

Nas últimas décadas têm-se observado desenvolvimentos notáveis na descoberta de novos medicamentos. Hoje, o crescente aparecimento de fármacos de origem biotecnológica tem trazido para a ordem do dia a avaliação benefício/risco de cada medicamento e a necessidade da sua adequada monitorização, em face da sua cada vez mais rápida introdução no mercado.

Efectivamente, os ensaios clínicos realizados antes da autorização de introdução no mercado (AIM), não envolvem um número elevado de doentes, nem decorrem em períodos suficientemente longos, que permitam a detecção de todos os efeitos adversos do medicamento. Muitos destes efeitos apenas surgem após a sua efectiva e generalizada utilização nas mais diversas situações clínicas.

Neste contexto, assume especial relevância a monitorização dos efeitos adversos dos medicamentos após o início da sua utilização, tornando-se fundamental garantir o funcionamento de um Sistema Nacional de Farmacovigilância que permita a sua detecção e permanente avaliação do seu benefício/risco.

A Farmacovigilância desempenha, assim, após a concessão da autorização de introdução no mercado do medicamento, uma função essencial para a correcta e adequada utilização dos medicamentos.

Desde os anos 60 que se vêm desenvolvendo sistemas de recolha de informações sobre reacções adversas, tendo o nosso país adoptado o seu próprio sistema em 1992, em consequência da adesão à Comunidade Europeia e da publicação do Decreto-Lei n.º 72/91 (estatuto do medicamento).

O Sistema Nacional de Farmacovigilância, à semelhança dos seus congéneres europeus, forma hoje parte integrante das estruturas da União Europeia, funcionando de forma articulada com as autoridades dos Estados-Membros e com a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos e, ainda, com o Centro de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde (OMS), sediado na Suécia.

No âmbito deste sistema cabe aos profissionais de saúde, nomeadamente aos médicos prescritores e aos farmacêuticos, um papel fundamental na detecção das reacções adversas e na sua notificação ao Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED (CNF), serviço a que com-

pete o seu tratamento e avaliação, com o apoio da Comissão de Farmacovigilância.

A participação dos médicos no sistema tem vindo a aumentar de forma muito positiva, verificando-se que no 1.º semestre do corrente ano foi já recebido no INFARMED igual número de notificações ao recebido em 1996. É necessário, no entanto, criar uma forma adequada de comunicação entre o CNF e os profissionais de saúde que, sem prejuízo de ser complementada com contactos mais directos, assegure o envio regular de informações a todos os intervenientes no sistema.

É, pois, com estes objectivos que se inicia a publicação regular de um Boletim de Farmacovigilância, destinado a todos os profissionais de saúde e que pretende constituir um meio de comunicação e intercâmbio com o Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED, reflectindo as questões a nível nacional e internacional.

Deste modo, considerando o Conselho de Administração do INFARMED oportuno reconhecer a importância desta iniciativa do CNF, espera-se de todos os destinatários da mesma a sua colaboração activa, para que este Boletim constitua um contributo efectivo em prol da protecção da saúde pública e da melhoria da qualidade dos cuidados de saúde.

97.07.01

O Conselho de Administração

Neste número

Editorial	1
Reacções adversas a medicamentos em Portugal. Quem notifica o quê?	2
Instruções para o preenchimento da ficha de notificação de reacções adversas	3
Fluoroquinolonas – Tendinites e roturas de tendão	4
Fármacos em estudo	4

FICHA TÉCNICA *Director:* Dr. António Faria Vaz; *Editor:* Dr. Rui Pombal; *Corpo Redactorial:* Dr.^a Anabela Lima (AL), Dr.^a Cristina Rocha (CR), Prof.^a Doutora Cristina Sampaio (CS), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.^a Regina Carmona (RC), Doutor Vasco Maria (VM); *Conselho Consultivo:* Prof. Doutor J.M.G. Toscano Rico; Dr.^a Ana Maria Corrêa Nunes; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor J. M. Moreira Gonçalves; Doutor J.M. de Sousa Pinto; Dr. J.C.F. Marinho Falcão; Prof.^a Doutora Rosário Brito Correia Lobato. *Redacção e Administração:* INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1700 Lisboa, Tel. (01) 790 85 00, Fax. (01) 795 91 16. *Execução Gráfica:* EUROPRESS – Editores e Distribuidores de Publicações, Lda. *Depósito Legal* n.º 115699/97. *ISSN* 0873-7118. *Tiragem:* 30.000 exs.

Reacções Adversas a Medicamentos em Portugal. Quem Notifica o Quê?

A comercialização precoce de novos fármacos não permite conhecer correctamente o seu perfil de segurança no momento da comercialização, nomeadamente em situações de utilização prolongada, em grupos etários extremos e em pessoas com multipatologia. No Reino Unido, entre 1972-1994, 3-4% das novas substâncias activas foram retiradas do mercado, o que demonstra a vulnerabilidade da avaliação de segurança¹.

As **reacções adversas a medicamentos (RAM)** têm gravidade variável, podendo corresponder a **10% das admissões hospitalares**². A morbidade associada às reacções adversas tem consequências sócio-económicas importantes, o que tem justificado a atenção dispensada pelas autoridades de saúde de diversos países.

Os sistemas de notificação espontânea são muito importantes porque permitem gerar precocemente "sinais" que determinam a vigilância de um medicamento³. Tem-se verificado, no entanto, uma grande variabilidade regional no reconhecimento de RAM dependendo de vários factores como a prática clínica, a cultura médica e a informação transmitida aos médicos⁴. Sendo a **subnotificação** a principal limitação destes sistemas e não sendo Portugal excepção, devem-se desenvolver todos os esforços para elevar o número de notificações^{2,5}.

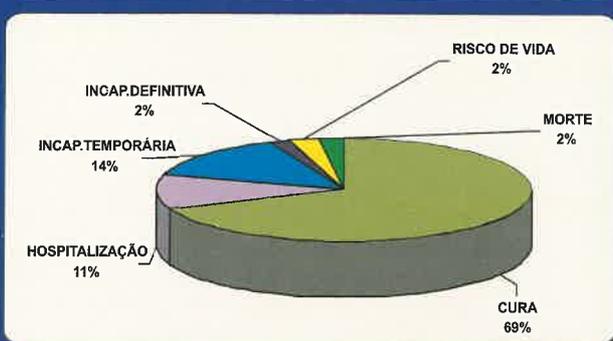
Com o objectivo de desenvolver novas estratégias de divulgação do Sistema Nacional de Farmacovigilância procedeu-se à avaliação qualitativa e quantitativa das notificações espontâneas recebidas pelo **Centro Nacional de Farmacovigilância**.

Das **243 notificações espontâneas** recebidas através das "fichas amarelas" de notificação entre 1993 e 15 de Junho de 1997, verificou-se que:

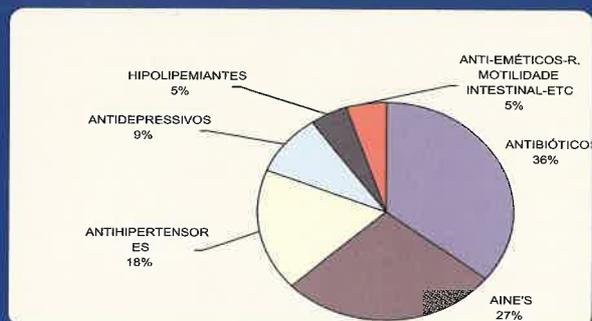
1 – os médicos do sexo **masculino** notificam mais (64% vs 36%);

2 – as regiões de saúde que mais notificam são: Lisboa e Vale do Tejo (44%), Norte (30%) e Centro (25%), o que não reflecte a maior taxa de notificação por médico, nem por milhão de habitantes, sendo nestes dois parâmetros a Região de Saúde do **Alentejo** (0,0375 e 56,36 respectivamente) quem lidera;

Evolução dos casos notificados



Distribuição % dos fármacos suspeitos de Reacções Adversas



3 – a especialidade médica que mais notifica através das fichas é a de **Medicina Familiar** (72%), seguida da **Dermatologia** (9%) e da **Medicina Interna e Pediatria** (ambas com 3%);

4 – as pessoas do sexo feminino foram as que sofreram mais reacções adversas (64%) bem como, o grupo dos **idosos** com 65 e mais anos (33%);

5 – as reacções adversas mais frequentes, por órgãos e sistemas foram as **cutâneas** (39%) seguidas pelas **gastro-intestinais** e **neurológicas** (ambas 13%);

6 – os três grupos farmacológicos suspeitos mais frequentes foram os **antibióticos** (31%), os **AINE** (15%) e os **anti-hipertensores** (13%);

7 – apesar de se ter verificado a cura na maioria dos casos, a hospitalização ocorreu em 17%, a incapacidade temporária em 13% e a **incapacidade definitiva e morte em 3%**;

8 – na maioria das reacções notificadas foi encontrado um **nexo de causalidade**, sendo considerada provável em 12% e possível em 65%.

Com os dados referidos podemos proceder a algumas reflexões, nomeadamente:

- confirma-se a subnotificação de reacções adversas e a variabilidade regional⁵;
- os médicos de família são os maiores notificadores;
- as mulheres e os idosos são os mais frequentemente afectados; reflectem, no entanto, o padrão de consumo de cuidados de saúde e de medicamentos^{6,8};
- as reacções adversas de manifestação cutânea são as mais notificadas, provavelmente resultado da educação médica⁴ pré-graduada;
- os fármacos mais frequentemente implicados (antibióticos, AINE e anti-hipertensores) coincidem com os mais frequentemente prescritos^{9,10};
- os dados acima apresentados, tendo em conta a provável subnotificação existente, revelarão apenas a ponta do *iceberg*; mesmo assim, detectaram-se uma morbidade e uma mortalidade apreciáveis atribuídas a reacções adversas, o que vem reforçar ainda mais a importância da farmacovigilância e da notificação em particular.

Este estudo, apesar das suas limitações, aponta para como um melhor conhecimento do perfil de segurança dos fármacos poderá contribuir para um *acréscimo* em saúde e uma melhoria da qualidade de vida.

PB

REFERÊNCIAS

- Rawlins M. The challenge to pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1995; 4:5-9.
- Hanesse B, et al. Adverse drug reactions: comparison of two report methods. *Pharmacoepidmiology and Drug Safety* 1994; 3:223-229.
- MCA, RCGP, BMA, ABPI. The SAMM Guidelines-Guidelines for Company-Sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1994; 31-6.
- Edwards R, Lindquist M, Wiholm B, Napke E. Quality for early signs of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990; 336:156-8.
- Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br. J Pharmacol* 1997; 43:177-81.
- Lexchin J. Adverse drug reactions – review of the Canadian literature. *Can Fam Phys* 1991; 37:109-18.
- Lexchin J. Prescribing by canadian practitioners: review of the english language literature. *Can Fam Phys* 1990; 36:465-70.
- Turabian J. Prescripciones crónicas el balance adecuado entre "el mal tratamiento" y el "buen servicio". *Aten Primaria* 1992; 9:61-2.
- Broeiro P, Ramos V. Patologia múltipla e polifarmácia no idoso. *Rev Port Clin Geral* 1997; 14:8-22.
- Davey P, Malek M, Parker S. Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. *PharmacoEconomics* 1992; 1:409-37.

Instruções para o Preenchimento da Ficha de Notificação de Reacções Adversas*

(À atenção do médico prescriptor)

Para que a informação veiculada pela notificação de reacções adversas possa ter qualidade é essencial que a ficha de notificação (FN) seja correctamente preenchida.

- Nunca deixe de notificar por incerteza de algum detalhe.
- A FN deve ser preenchida em letra legível (a chamada "letra de médico" pode inutilizar a informação).
- Por razões de confidencialidade, na identificação do doente, use sempre apenas iniciais.
- Não se esqueça de referir o seu contacto telefónico e o horário que lhe fôr mais conveniente.
- Descreva, de forma concisa e clara, o que caracterizou a reacção adversa (exemplos: vertigens, náuseas, vômitos, síncope, choque anafilático, etc).
- Quando tiver dificuldade em precisar datas, tente pelo menos confirmar o mês e o ano.
- Registe o número de lote sempre que considere relevante.
- Nos medicamentos "genéricos" indique (além do nome da substância activa) qual o laboratório, pois esta será a única forma de identificação do medicamento.
- Registe todos os medicamentos que o doente esteja a tomar concomitantemente com o medicamento suspeito.
- Quando possível, considere toda a terapêutica medicamentosa efectuada nos últimos 3 meses (não se esqueça dos produtos de contraste para exames de imagiologia, tendo em conta o seu efeito cumulativo com fármacos de semi-vida longa).

* Disponíveis em todos os hospitais e centros de saúde, ou através do INFARMED (ver capa).

INFARMED **MINISTÉRIO DA SAÚDE**
SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

CONFIDENCIAL

Notificação de Reacções Adversas

Anote todos os medicamentos comercializados nos últimos 3 meses incluindo auto-medicação Anote todas as interacções medicamentosas suspeitas Medicamento comercializado em ensaio Medicamento em ensaio Código do protocolo

Nunca deixe de notificar por falta ou incerteza de alguns detalhes

A. DOENTE Iniciais do Nome _____ Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Altura (B.I.) _____ Peso _____ Data de Nascimento ____/____/____ Raça _____ Nacionalidade _____		B. MÉDICO Nome _____ Especialidade _____ Morada (Local Trabalho/Casa) _____ _____ _____ Código Postal _____ Telefone/Fax (____) _____ (ou outro contacto rápido) _____ Data ____/____/____ Assinatura _____	
C. REACÇÃO ADVERSA (descrição) _____ _____ _____	DATA DO INÍCIO ____/____/____	DURAÇÃO APROXIMADA (em dias) ____/____	EVOLUÇÃO <input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Motivo incapacidade definitiva <input type="checkbox"/> Motivo hospitalização <input type="checkbox"/> Prolongou hospitalização <input type="checkbox"/> Pós em perigo a vida <input type="checkbox"/> Motivo incapacidade temporária <input type="checkbox"/> Motivo a morte
D. MEDICAMENTO SUSPEITO (nome de marca e lote se possível) _____ _____	DATA DO INÍCIO ____/____/____	DATA DA SUSPENSÃO ____/____/____	VIA DE ADMINISTRAÇÃO _____ DOSE DIÁRIA _____ INDICAÇÃO TERAPÉUTICA UTILIZADA _____ _____
E. OUTROS MEDICAMENTOS <small>(Administrados nos últimos 3 meses incluindo auto-medicação)</small> _____ _____ _____	____/____/____ ____/____/____ ____/____/____	____/____/____ ____/____/____ ____/____/____	_____ _____ _____
F. INFORMAÇÃO ADICIONAL Reacções anteriores ao mesmo fármaco SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> DESCONHECESE <input type="checkbox"/> Reacção idêntica quando da reintrodução do mesmo fármaco <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Reacções anteriores a outros fármacos * <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> * Especificar fármaco em I			
G. TRATAMENTO DA REACÇÃO Suspensão do medicamento <input type="checkbox"/> Redução da posologia <input type="checkbox"/> Tratamento específico da Reacção _____		H. SUSPEITA DE INTERACÇÃO ? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Em caso afirmativo, qual? _____ _____	
I. COMENTÁRIOS (dados relevantes de: anamnese, laboratório, alergias, gravidez, ou outros) _____ _____ _____ (continua→)			
J. PARECER CLÍNICO QUANTO À RELAÇÃO CAUSAL Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa <input type="checkbox"/>			

- Registe sempre tudo o que lhe parecer relevante em termos de possíveis interacções medicamentosas.

RC

Fluoroquinolonas

Tendinites e Roturas de Tendão

Desde a sua introdução no mercado que foram relatados casos de tendinites e roturas de tendão associados à terapêutica com fluoroquinolonas.

Este problema esteve em avaliação pelas autoridades francesas, tendo este país realizado dois estudos retrospectivos relativamente às reacções adversas associadas às fluoroquinolonas. Posteriormente, foi feita uma avaliação global da segurança deste grupo de fármacos que incluiu, entre outros, dados de notificações espontâneas de todos os Estados Membros da União Europeia, relativos ao período de 1994-1995.

No que respeita às tendinites e roturas de tendão esta avaliação revelou que:

- o **tendão de Aquiles** é o mais frequentemente afectado;
- o tempo médio de início da reacção varia **entre 3 e 36 dias após o início** do tratamento;
- o risco destas reacções adversas parece ser maior em doentes com **idade superior a 60 anos** ou em terapêutica concomitante com **corticosteróides**.

Considerando a potencial gravidade das tendinites e o facto de a sua ocorrência poder ser prevenida pela detecção de sinais precoces, o Resumo das Característi-

cas do Medicamento (RCM) de todas as fluoroquinolonas irá ser alterado de modo a incluir as seguintes informações nas secções respectivas:

CONTRA-INDICAÇÕES

História de lesões tendinosas induzidas por quinolonas.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Tendinites e roturas de tendão (particularmente do tendão de Aquiles) ocorreram em associação com a terapêutica com fluoroquinolonas. Estas reacções foram particularmente notadas em doentes idosos e na terapêutica concomitante com corticosteróides. Aos primeiros sinais de dor ou inflamação o tratamento deve ser interrompido e o membro afectado mantido em repouso. Se os sintomas envolverem o tendão de Aquiles devem ser tomadas medidas que assegurem que não ocorra rotura de ambos os tendões (por exemplo, ambos devem ser suportados com um apoio ortopédico adequado).

EFEITOS INDESEJÁVEIS

Tendinites, roturas de tendão.

AL

Fármacos em Estudo*

- alendronato • amoxicilina + ácido clavulânico • anestésicos halogenados • anfotericina B
- anorexígenos • bromocriptina • cânfora • cetorolac • clorofórmio • contraceptivos orais
- di-hidropiridinas de curta duração • droperidol • 2-etoxietanol • **fluoroquinolonas** •
- G-CSF (lenogostim, filgastrim, molgramostim) • glipizida • hialuronato de sódio • ibopamina
- IECA • inibidores da protease • insulinas • interferão β -1b • iotrolan • lamotrigina •
- minociclina • nicotina • paclitaxel • pancreatina • paracetamol • pemolina • piroxicam •
- selegilina • sparfloxacina • tamsulosina • terapêutica hormonal de substituição • terfenadina
- ticlopidina • tramadol • vacina anti-hepatite B • vacina anti-parotidite epidémica •
- vigabatrim • vitamina B₆

* Fármacos que se encontram presentemente a ser alvo especial de estudo (monitorização/informação) por parte do Centro Nacional de Farmacovigilância. Em destaque o fármaco abordado neste número.