



Editorial

• Reacções Adversas a Medicamentos (RAM) nas Crianças

Tal como nos adultos, as reacções adversas a medicamentos (RAM) podem classificar-se em tipo A (**dependentes da dose**) e tipo B (**idiosincráticas**). No entanto, as primeiras são proporcionalmente mais frequentes nas idades pediátricas, o que se deve em parte aos erros de cálculo ou de administração e à dificuldade intrínseca em se determinar as dosagens óptimas em faixas etárias em que a massa corporal, a maturidade metabólica e a sensibilidade aos fármacos, são extremamente variáveis.

Globalmente, e de acordo com dados europeus e norte-americanos [Rylance G et al., Adverse Reaction Bulletin, 1997; Pediatric Pharmacotherapy (University of Virginia Children's Medical Center), 1995], a incidência de RAM em hospitais gerais e na comunidade é da ordem dos **3 a 8 por cento**, sendo superior em hospitais pediátricos especializados e, particularmente, nas unidades de cuidados intensivos neonatais, onde atinge os 10-30%.

Os fármacos mais frequentemente implicados incluem os **agentes antineoplásicos**, os **anticonvulsivantes**, **anti-bióticos**, **corticosteróides** e **teofilina**.

Em ambiente **hospitalar**, as RAM mais frequentemente relatadas afectam o **tubo digestivo**, seguindo-se-lhes as reacções dos foros hematológico, dermatológico, neurológico, metabólico, cardiovascular e respiratório. Já nas crianças **fora do hospital**, relatam-se com maior frequência **tonturas**, **erupções cutâneas** e **síntomas gastrointestinais**. Diarreia, hipotensão, desequilíbrios hidroelectrolíticos, hipoglicemia, convulsões, arritmias e hemorragias digestivas, são as RAM mais comuns nas unidades de neonatologia.

A **distonia da metoclopramida**, o **kernicterus das sulfonamidas**, o **síndrome do bebé cinzento do cloranfenicol**, o **síndrome de Reye da aspirina**, ou a **insuficiência hepática**

Para qualquer esclarecimento ou para obtenção de fichas de notificação de reacções adversas, não hesite em contactar o **Centro Nacional de Farmacovigilância** através do telefone directo - **790 85 58** - entre as 9h00 e as 17h00 (dias úteis).

Neste número

Editorial	1
Risco de hipoglicemia com os IECA	2
Reacções adversas à vacina DPTw	3
Inibidores da protease, hiperglicemia e diabetes mellitus	4
Fármacos em estudo	4

do valproato de sódio, constituem exemplos notórios de **RAM exclusivas das idades pediátricas**.

Para além das substâncias activas dos medicamentos, também os **excipientes** devem ser levados em consideração. Sem chegar a exemplos extremos, salientam-se os efeitos odontológicos deletérios dos preparados contendo sacarose, ou as reacções adversas à lactose em crianças intolerantes a este dissacárido.

Na criança, merecem ainda particular destaque as reacções adversas a **vacinas**, as quais, ainda que em casos raros, podem assumir gravidade significativa (anafilaxia, convulsões, choque), inclusivamente em terceiros (caso de crianças ou adultos imunodeprimidos em risco de paralisia, decorrente do contacto com uma criança que tenha feito a vacina anti-poliomielítica oral nos últimos seis meses).

Finalmente, não deve ser esquecida a especial susceptibilidade das crianças às **interacções medicamentosas**. A clearance da **teofilina**, por exemplo, é diminuída pela administração concomitante de **eritromicina**, evento potencialmente comum no tratamento de intercorrências infecciosas na criança asmática e do qual resulta um risco acrescido de toxicidade da teofilina.

Tal como para os adultos (e talvez mais ainda, dadas as maiores limitações à investigação farmacológica em crianças na fase de pré-comercialização dos medicamentos), a **notificação** de reacções adversas medicamentosas nas crianças é de extrema importância. Por outro lado, a sua **prevenção** poderá estar muitas vezes ao alcance dos clínicos, através de uma prescrição adequada à massa corporal e maturidade metabólica da criança, bem como da educação dos pais e outros prestadores de cuidados no sentido de uma correcta administração dos medicamentos, a qual deverá ser idealmente indicada com recurso a medidas precisas (p. ex., mililitros ou colheres-medida).

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), Dr.ª Fátima Vaz (FV), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa (RR), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.ª Regina Carmona (RC), Doutor Vasco Maria (VM); **Conselho Consultivo:** Prof. Doutor J.M.G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor J. M. Moreira Gonçalves; Prof. 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, correio electrónico: infarmed@mail.telepac.pt; **Execução Gráfica:** EUROPRESS - Editores e Distribuidores de Publicações, Lda., Pta. da República, Loja A, Póvoa Sto. Adrião, Tel. (01) 938 14 50; **Depósito Legal** n.º 115699/97. **ISSN** 0873-7118. **Tiragem:** 30.000 exs.

Risco de Hipoglicemia com os IECA

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (**IECA**) são considerados uma **opção terapêutica primordial nos hipertensos diabéticos**, capazes de melhorar (ou não modificar desfavoravelmente) o perfil glucídico e lipídico, bem como de contribuir significativamente para a redução da microalbuminúria e da progressão da nefropatia diabética. Alguns estudos têm sugerido mesmo que os IECA são capazes de contribuir positivamente para o controlo metabólico dos diabéticos, tanto através da redução dos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) e da melhoria da dislipidemia [Chan JC *et al.*, Diabetes Care, 1994; Torlone E *et al.*, Diabetes Care, 1993], como pela redução da resistência à insulina nos diabéticos tipo 2 [Torlone E *et al.*, Diabetologia, 1991].

Recentemente, no entanto, foram publicados dois estudos [Herings RMC *et al.*, Lancet, 1995; Morris AD *et al.*, Diabetes Care, 1997] que, apesar das suas limitações, chamam a atenção com acutilância para o **aumento do risco de hipoglicemias**, mais ou menos graves, em **diabéticos tipo 1 e tipo 2** tratados simultaneamente com inibidores da enzima conversora da angiotensina. Vários autores já tinham apontado previamente casos esporádicos de hipoglicemias possivelmente relacionadas com o uso de IECA.

No estudo de caso-controlo de Herings *et al.*, em diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos orais e hospitalizados por hipoglicemia, os IECA estiveram significativamente associados àquele evento (*odds ratio*: 2,8). O uso de beta-bloqueantes (cardiosselectivos ou não), de bloqueadores dos canais de cálcio e de salicilatos, não influenciou o risco de hipoglicemia. Os autores concluíram que cerca de 14% dos internamentos hospitalares por hipoglicemia eram atribuíveis aos IECA. No estudo de Morris *et al.* (64 casos de internamento por hipoglicemia *versus* 440 controlos, extraídos de uma coorte inicial de 6.649 diabéticos), a relação IECA e hipoglicemias

manteve-se positiva (*odds ratio*: 4,3) e significativa.

Apesar de tudo, e pela impossibilidade de estabelecermos mais firmemente qualquer relação (e respectivos mecanismos) a partir dos dados disponíveis, os **IECA** devem continuar a ser uma das **terapêuticas de escolha** no tratamento do **hipertenso diabético**.

No entanto, torna-se importante estar atento ao **risco potencial de hipoglicemia** a que estes indivíduos estão sujeitos. Especialmente durante o primeiro mês de tratamento com um IECA, poderá estar indicado **monitorizar** mais apertadamente os níveis de glicemia no diabético previamente medicado com antidiabéticos orais ou insulina.

MS

IECA COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL E RESPECTIVOS NOMES COMERCIAIS: **benazepril** (Lotensin®); **captopril** (Calpix®, Capoten®, Capritin®, Captopril Heyden®, Captopril Merck®, Captopril Salutas®, Carencil®, Convertal®, Hipertil®, Hipotensil®, Mereprine®, Prilovase®, Tensopril®, Vidapril®); **cilazapril** (Inibace®, Vascase®); **enalapril** (Ace-Tensina®, Angionilo®, Balpril®, Cetampril®, Cronodil®, Denapril®, Diasistol®, Ecadil®, Enalapril Merck®, Épril®, Hipten®, Isoflux®, Mezec®, Neotensin®, Prilan®, Renitec®, Tensazol®); **fosinopril** (Fositen®); **lisinopril** (Ecalisin®, Farpresse®, Lipril®, Nopril®, Prinivil®, Zestril®); **moexipril** (Tensotec®); **perindopril** (Coversyl®, Ostion®, Prexum®); **quinapril** (Acupril®, Vaşocor®); **ramipril** (Ramikor®, Triatec®); **spirapril** (Renormax®); **trandolapril** (Gopten®, Odrik®).

NB: Não se encontram listadas as associações de IECA com outros anti-hipertensores.

Reacções Adversas à Vacina DTPw

Em Junho de 1997, a Direcção Geral de Saúde (DGS) e o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) receberam várias notificações de reacções adversas associadas à vacina DTPw, algumas das quais foram consideradas graves.

Com o objectivo de clarificar a situação, a DGS e o INFARMED delineararam estratégias de modo a obter informação adicional que permitisse concluir quais as medidas adequadas que deveriam ser tomadas. Assim, a Divisão de Epidemiologia e a Divisão de Doenças Transmissíveis da DGS desenharam e realizaram um estudo com os objectivos de caracterizar as reacções adversas (tipo e duração) e identificar possíveis factores de risco implicados na ocorrência das mesmas. O CNF validou as reacções adversas notificadas. O Departamento Laboratorial do INFARMED providenciou a análise para controlo da qualidade dos lotes envolvidos. Os resultados laboratoriais conduziram à **retirada do mercado** de todos os **lotes da vacina Anatoxal DTP Berna®** produzidos a partir do *bulk* 14183 e comercializados em Portugal: **141830101**, **141830102**, **141830201** e **141830202**, por não satisfazerem as especificações europeias, nomeadamente quanto ao teste relativo à toxicidade.

A vacina DTP foi introduzida em Portugal com o primeiro Plano Nacional de Vacinação em 1965. Desde daí verificou-se uma diminuição significativa do número de casos notificados de difteria, tétano e tosse convulsa.

A taxa de vacinação em crianças até um ano de idade tem mantido em todo o país um valor de aproximadamente 95%. Tendo em conta o Plano Nacional de Vacinação, todos os anos são inoculadas no nosso país cerca de meio milhão de doses da vacina DTPw.

A vacina utilizada em Portugal – Anatoxal DTP Berna® – tem sido a mesma nos últimos 10 anos. Esta é uma vacina preparada pela combinação, adsorvida em fosfato de alumínio, de toxóides de difteria e tétano, com uma suspensão de células de *Bordetella pertussis* inactivadas pelo formaldeído.

Entre Junho e Outubro de 1997, o CNF recebeu 80 notificações espontâneas de reacções adversas a esta vacina, relacionadas com os lotes abaixo mencionados (Quadro 1).

LOTES	NÚMERO DE NOTIFICAÇÕES
141830101	35
141830202	27
141830102	13
141830201	5

Quadro 1 – Distribuição das notificações espontâneas por lote.

A classificação das reacções adversas quanto à sua gravidade é apresentada no Quadro 2.

REACÇÃO ADVERSA classificação quanto à gravidade	NÚMERO DE CASOS
Grave e inesperada	1
Grave e esperada	16
Não grave e inesperada	0
Não grave e esperada	129

Quadro 2 – Distribuição das reacções adversas notificadas quanto à sua gravidade.

A evolução dos casos está apresentada no quadro 3.

EVOLUÇÃO	NÚMERO DE CASOS
Cura	56
Hospitalização	2
Incapacidade temporária	2
Recuperou com sequelas	1
Desconhecida	19

Quadro 3 – Evolução dos casos notificados.

No Quadro 4, discriminam-se os tipos de reacções adversas notificadas.

REACÇÃO ADVERSA	NÚMERO DE CASOS
Inflamação no local da inoculação	65
Febre	37
Hiperpirexia	16
Edema no local da inoculação	7
Dor no local da inoculação	4
Vómitos	4
Convulsão febril	2
Diarreia	2

Quadro 4 – Reacções adversas notificadas.

Além das reacções apresentadas no quadro anterior, foram ainda notificados casos individuais de tosse, cianose, astenia, cefaleias, fraqueza muscular, sonolência, síncope vasovagal, necrose no local da inoculação e tremor.

Após a análise das notificações recebidas podemos concluir que, embora tenha havido um aumento significativo do número de casos notificados, **a maioria das reacções são esperadas para esta vacina**, isto é, constam do Resumo de Características do Medicamento (RCM) aprovado.

AL

Inibidores da Protease, Hiperglicemia e Diabetes Mellitus

As autoridades americanas (FDA), no contexto da monitorização activa dos medicamentos inibidores da protease, têm vindo a enviar ao Centro Nacional de Farmacovigilância informação referente a notificações pós comercialização, que reportam a ocorrência de **hiperglicemia, diabetes mellitus** ou **exacerbação de diabetes mellitus pré-existente**, em doentes infectados pelo VIH que estavam medicados com inibidores da protease.

Aquelas notificações são em número superior a 100 (em vários países) e incluem todos os inibidores da protease actualmente disponíveis.

Cerca de 20% dos casos surgiram em doentes já diabéticos e cerca de 30% necessitaram de hospitalização por **cetoacidose**.

O tempo médio de início das referidas situações patológicas foi de cerca de **76 dias** após o começo da terapêutica com inibidores da protease, tendo ocorrido, todavia, em alguns casos, **4 dias** após o início daquela terapêutica. Alguns dos casos de cetoacidose ocorreram em doentes que não foram notificados como sendo anteriormente diabéticos; no entanto a situação de base destes doentes não estava claramente caracterizada.

Muitas destas notificações referem-se a doentes com situações clínicas que tornaram difícil o estabeleci-

mento de imputabilidade, dado que alguns deles estavam medicados com fármacos que também podem ser associados ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* ou hiperglicemia.

Em alguns casos foi necessário iniciar ou ajustar as doses de insulina ou anti-diabéticos orais para o tratamento destes eventos. A hiperglicemia persistiu em alguns casos, mesmo após a suspensão da terapêutica com inibidores da protease, incluindo em doentes que não estavam diagnosticados como sendo diabéticos de base.

Este assunto continua a ser estudado, tanto a nível europeu (Agência Europeia do Medicamento e Estados Membros) e de outros países – EUA (FDA), entre outros –, como a nível interno pelo INFARMED (Centro Nacional de Farmacovigilância).

RC

INIBIDORES DA PROTEASE COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL E RESPECTIVOS NOMES COMERCIAIS: **indinavir** (Crivixan®); **ritonavir** (Norvir®); **saquinavir** (Invirase®).

Fármacos em Estudo*

• amoxicilina + ácido clavulânico • anestésicos halogenados • anfotericina B • anorexígenos • anti-histamínicos não sedativos • bromocriptina • cânfora • cetorolac • cisapride • clorofórmio • contraceptivos orais • di-hidropiridinas de curta duração • droperidol • 2-etoxietanol • fenolftaleína • ferro • fluoroquinolonas • G-CSF (filgrastim, lenograstim, molgramostim) • glipizida • ibopamina • **IECA** • **inibidores da protease** • insulina • interferão β -1b • iotrolan • irinotecan • meloxicam • mibefradil • minociclina • nicotina • nucleosidos (análogos) • olanzapina • pancreatina • paracetamol • pemolina • piroxicam • selegilina • tamoxifeno • tamsulosina • terapêutica hormonal de substituição • ticlopidina • tramadol • **vacina anti-difteria, tétano e tosse convulsa - DTP Berna** • vigabatrim • zafirlukast

* Em destaque os fármacos abordados neste número. A lista corresponde aos fármacos que se encontram presentemente a ser alvo especial de estudo (monitorização/informação) por parte do Centro Nacional de Farmacovigilância. Aqueles fármacos, no entanto, **não** correspondem necessariamente a produtos com problemas que venham a implicar alguma alteração nos respectivos *Resumos das Características do Medicamentos* (RCM) ou nas *Autorizações de Introdução no Mercado* (AIM).