

Editorial

Pistas para o Diagnóstico de Reacções Adversas Medicamentosas

Perante a suspeita de uma RAM, é importante ter uma noção da incidência relativa de base dos sintomas de apresentação, uma vez que estes podem surgir associados à toma de um placebo ou num contexto de ausência de qualquer terapêutica em curso.^{1,2}

A relação entre a toma de um fármaco e a ocorrência de uma RAM é muito difícil de estabelecer, sendo frequentemente impossível chegar-se a uma conclusão definitiva. Para além da variabilidade intrínseca à relação "fármaco-indivíduo", há a acrescentar a variabilidade interobservador³, não esquecendo que a maioria das RAM simulam fenómenos de doença natural.

Apesar de tudo, vários autores recomendam uma abordagem por etapas que permite, em cada caso, fazer uma avaliação preliminar da probabilidade de um determinado quadro ser na realidade a expressão de uma reacção adversa a um medicamento.^{3,4,5,6} Assim:

1. O medicamento prescrito foi realmente o que foi tomado/administrado ao doente?
2. A potencial RAM teve mesmo início depois da toma do medicamento e não antes?
3. Qual o intervalo de tempo decorrido entre o início do tratamento e o início da RAM suspeita?
4. O doente melhorou com a suspensão do medicamento?
5. A reacção suspeita repetiu-se ou voltou a exacerbar-se com a re-exposição ao medicamento (nos casos em que tal seja possível ou tenha acontecido acidentalmente)?
6. A RAM suspeita vem descrita no Resumo das Características do Medicamento ou na literatura? (atenção: as reacções idiossincráticas - tipo B - têm menor probabilidade de estar previamente descritas, sendo tão ou mais importante notificá-las!)

Neste número

Editorial	
Pistas para o Diagnóstico de Reacções Adversas Medicamentosas (RAM)	p. 1
Suspensão da Comercialização da Trovafloxacina/Alatrofloxacina	p. 2
Nimesulide Pediátrico: Suspensão da Comercialização	p. 2
Corticosteróides Nasais e de Inalação: Efeitos Sistémicos na Terapêutica Prolongada e com Doses Elevadas	p. 3
Metamizol: Qual o Risco de Agranulocitose?	p. 4
Fármacos em Estudo	p. 4

7. Há alguma possibilidade de ter havido uma interacção entre o fármaco suspeito e outro que o doente tivesse tomado, ou entre o fármaco suspeito e determinado alimento ou dispositivo?
8. Há níveis séricos do fármaco quantificáveis (nos raros casos em que tal seja possível e útil)?
9. Existe uma causa alternativa mais provável para o quadro clínico observado?

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Green DM. Pre-existing conditions, placebo reactions, and "side effects". *Ann Intern Med* 1964;60:255-265.
2. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *N Engl J Med* 1968;279:678-679.
3. Karch FE, Smith CL, Kerzner B, Mazzullo JM, Weintraub M, Lasagna L. Adverse drug reactions - a matter of opinion. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:489-492.
4. Goldman SA, Kennedy DL, Lieberman R. Clinical therapeutics and the recognition of drug-induced disease. *FDA MedWatch Jun 1996*; 2-3.
5. Goldman SA, Kennedy DL, Graham DJ, Gross TP, Kapit RM, Love LA, White GG. The clinical impact of adverse event reporting. *FDA MedWatch Oct 1996*; 4-6.
6. Maria VAJ. Sistema de notificação espontânea e geração de sinais (editorial). *Boletim de Farmacovigilância* 1998; 2(1):1-2.

Suspensão da Comercialização da Trovafloxacina/Alatrofloxacina

Na sequência da notificação de RAM hepáticas graves, o Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF) da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), recomendou a suspensão da comercialização do antibiótico oral, trovafloxacina (Trovan® da Pfizer; Turvel® da Roerig) e respectiva formulação intravenosa, alatrofloxacina (Trovan® da Pfizer; Turvel® da Roerig). A Trovafloxacina/Alatrofloxacina é uma nova fluoroquinolona aprovada em Julho de 1998 pela Comissão Europeia para o tratamento de diversas doenças infecciosas, incluindo: pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia nosocomial (ligeira, moderada e grave), exacerbação aguda da bronquite crónica, sinusite aguda, infecções intra-abdominais complicadas, infecções pélvicas agudas, salpingite, uretrite e cervicite gonocócicas não complicadas, cervicite a Clamídia e infecções cutâneas e dos tecidos moles complicados.

Desde Fevereiro de 1998, foram notificados um total de 152 casos de RAM hepáticas graves, nove das quais determinaram a morte do doente ou a necessidade de transplante hepático. Cerca de um terço dos eventos hepatobiliares foi acompanhado de reacções de hipersensibilidade. A ocorrência de lesões hepáticas variou entre 1 e 60 dias

após o início do tratamento, sugerindo que o seu aparecimento e gravidade são imprevisíveis. Com base nestes acontecimentos, o Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF) da Agência Europeia de Avaliação do Medicamento (EMA) decidiu reavaliar a relação benefício-risco deste medicamento.

Após revisão dos dados de segurança e reavaliação do perfil de segurança e eficácia comparativa da Trovafloxacina/Alatrofloxacina, o benefício-risco foi considerado desfavorável nas indicações autorizadas e não pareceu possível restringir suficientemente as indicações de modo a permitir uma utilização segura.

Em consonância com a notificação da Comissão Europeia, o Infarmed, no âmbito das suas competências, desencadeou os procedimentos necessários à suspensão destes produtos farmacêuticos com efeito a partir de 15 de Junho do corrente ano. Foram, no entanto, emitidas recomendações aos doentes e prescritores no sentido de reverem o regime terapêutico. 99.Jun.28

CR

Nimesulide Pediátrico: Suspensão da Comercialização

O nimesulide é um AINE indicado no tratamento de situações que necessitam de uma actividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. É considerado como um inibidor preferencial da ciclo-oxigenase 2 (COX2), com uma fraca actividade inibitória da COX1, isoenzima responsável pela produção de prostaglandinas envolvidas na protecção da mucosa gástrica.

Desde 1993 e até Fevereiro de 1999, foram notificadas ao Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED reacções adversas medicamentosas (RAM) associadas ao nimesulide, nomeadamente com expressão cutânea e hepática (vide vol. 2, n.º 3). Estas RAM incluíam oito casos graves em crianças, três dos quais foram fatais. Em dois dos casos fatais foi feito o diagnóstico de síndrome de Reye. Trata-se de casos complexos, em que existem vários factores de confundimento (nomeadamente terapêutica concomitante) e em que é difícil estabelecer umnexo de causalidade seguro com a administração de nimesulide. Não foi, no entanto, possível excluir o seu envolvimento na ocorrência dos efeitos adversos observados.

Na sequência destas ocorrências, o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) procedeu à avaliação da relação benefício-risco do nimesulide na população pediátrica, tendo aquela sido considerada desfavorável. Os titulares de

Autorização de Introdução no Mercado (AIM), face a esta situação, decidiram tomar a iniciativa de suspender a comercialização das formulações pediátricas, tendo o Infarmed deliberado, em 24 de Março/1999, a suspensão da AIM das apresentações pediátricas de nimesulide. 99.Jun.28.

CR

BIBLIOGRAFIA

Maria VJ, et al. Avaliação de benefício-risco do nimesulide na população pediátrica. Centro Nacional de Farmacovigilância, INFARMED, Março, 1999.

O sintoma não parece ser explicável pela patologia do doente – será uma RAM?

Para a notificação de uma reacção adversa medicamentosa (RAM) não é necessário provar o respectivo nexode causalidade – basta a sua suspeita clínica, especialmente se a RAM tiver sido grave ou inesperada

Corticosteróides Nasais e de Inalação: Efeitos Sistémicos na Terapêutica Prolongada e com Doses Elevadas

O risco de efeitos sistémicos dos corticosteróides intranasais e de inalação tem sido extensivamente avaliado nos últimos vinte anos devido, em particular, à utilização crescente destes fármacos em adultos e crianças no tratamento profiláctico da asma e da rinite.

O risco de ocorrência de efeitos sistémicos aumenta com a administração prolongada e a utilização de doses elevadas, embora a susceptibilidade a estes efeitos varie de indivíduo para indivíduo. Estes riscos são menores com os corticosteróides intranasais do que com as formulações de inalação, uma vez que as doses utilizadas na prática clínica são habitualmente inferiores.

A avaliação dos principais efeitos sistémicos indesejáveis é resumida na tabela seguinte

Efeito sistémico	Inalação		Intranasais	
	Adultos	Crianças	Adultos	Crianças
Supressão adrenal	ocorre em doses aprovadas (relevância clínica duvidosa)	não ocorre com doses autorizadas; ocorre com doses maiores mas é provavelmente clinicamente irrelevante	sem evidência	sem evidência
Osteoporose DMO	alterações da DMO com doses aprovadas (pode ser significativo a longo prazo)	não ocorre com doses autorizadas mas provavelmente com doses maiores	sem evidência	sem evidência
Atraso de crescimento	não aplicável	ocorre com doses autorizadas mas a estatura final não parece ser afectada	não aplicável	ocorre com doses autorizadas mas a estatura final não parece ser afectada
Cataratas	ocorre provavelmente a longo prazo com altas doses	sem evidência	sem evidência	sem evidência
Glaucoma	aparentemente existe um pequeno aumento do risco a longo prazo e com altas doses	sem evidência	sem evidência	sem evidência

DMO: Densidade Mineral Óssea

As principais conclusões desta avaliação são as seguintes:

- A dose utilizada deve ser a dose mais baixa com a qual se atinja um controlo eficaz dos sintomas de asma ou rinite.
- Com os corticosteróides intranasais e, sobretudo, de inalação podem ocorrer efeitos sistémicos, particularmente em doses elevadas e quando prescritos por períodos prolongados.
- Os possíveis efeitos sistémicos com os corticosteróides de inalação incluem: supressão adrenal, atraso de crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas e glaucoma. Em crianças em tratamento com corticosteróides intranasais, em doses autorizadas, foi relatado atraso de crescimento.
- Recomenda-se a monitorização regular da altura das crianças a receberem tratamentos prolongados com corticosteróides de inalação e intranasais. Caso se verifique atraso no crescimento, a terapêutica deve

ser revista no sentido de se administrar a menor dose eficaz para o controlo dos sintomas.

- O tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteróides de inalação, ou com doses superiores às recomendadas de corticosteróides intranasais, pode resultar em supressão adrenal clinicamente significativa. Durante períodos de grande *stress* ou nas cirurgias programadas, deve ser considerada a terapêutica adicional com corticosteróides sistémicos.

Em Portugal, o RCM (Resumo das Características do Medicamento) e o FI (Folheto Informativo) dos medicamentos contendo estas substâncias activas serão objecto de uma alteração nos capítulos da Posologia, Precauções Particulares de Utilização e Efeitos indesejáveis.

Salienta-se que, apesar de ser actualmente aceite a possibilidade de ocorrência de efeitos sistémicos e de se recomendar a utilização da menor dose eficaz, o perfil benefício-risco destes medicamentos mantém-se favorável. 99.Mai.14

FC

BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA

1. Robinson DS, Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *J Asthma* 1996; 33:5-16
2. Garbe E, LeLorier J, Boivin J-F, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277:722-727.
3. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; 384:27-29.
4. Wisniewski AF, Lewis AS, Green DJ, Maslanka W, Burrell H, Tattersfield AE. A cross sectional investigation of the effects of inhaled corticosteroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. *Thorax* 1997; 52:853-860.

NOMES COMERCIAIS DE CORTICOSTEROIDES NASAIS OU DE INALAÇÃO COM AIM EM PORTUGAL: Beclometasona - Aldecina®, Beclasma®, Beclotaide®, Beconase®, Ciclobron®, Clenil Compositum®, Ventaide®; Budesonido - Pulmicort®; Flunisolide - Paftec®, Syntaris®; Fluticasona - Asmatil®, Asmo-lavi®; Brisovent®, Flixotaide®, Nixel®, Rinivent®, Rontilina®.

Está na dúvida se deve ou não notificar uma reacção adversa suspeita?
Ligue para o Centro Nacional de Farmacovigilância através do (01) 798 71 40 ou pelo endereço de correio electrónico do Director: faria.vaz@infarmed.pt

Metamizol: **Qual o Risco de Agranulocitose?**

O metamizol (dipirona; sulfato de sódio ou magnésio da aminopirina) é um analgésico e antipirético pirazolónico que se encontra aprovado em Portugal para o tratamento sintomático da dor aguda, incluindo a dor pós-operatória e pós-traumática, e da hipertermia resistente a outras terapêuticas.

O metamizol tem sido comercializado em Portugal e outros países desde a década de 60, sendo bem conhecido o risco de agranulocitose (de mecanismo provavelmente imunoalérgico). No entanto, a sua relação benefício-risco nunca foi objecto de consenso por parte das várias autoridades de saúde a nível mundial, tendo as autoridades suecas de farmacovigilância vindo a expressar sérias preocupações quanto à real magnitude do risco de agranulocitose.

Em Portugal, o Centro Nacional de Farmacovigilância recebeu, até à data, apenas uma notificação de agranulocitose associada à utilização de metamizol. À semelhança de Portugal, os dados disponíveis de outros Estados Membros da UE (à excepção da Suécia) sugerem, aparentemente, uma baixa frequência da notificação deste tipo de efeitos adversos.

No entanto, a presente situação implica uma reavaliação da relação benefício-risco do metamizol, a qual irá ser efectuada pelo Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF), bem como, a nível europeu, pelo Grupo de Farmacovigilância do Comité de Especialidades Farmacêuticas da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos.

Neste sentido, o CNF considera necessário alertar os profissionais de saúde para esta situação, solicitando a notificação de eventuais reacções adversas associadas a este fármaco, para um adequado conhecimento da verdadeira frequência destes eventos em Portugal. Reitera-se, ainda, que a utilização do medicamento deverá efectuar-se de acordo com o estabelecido no Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo e sob vigilância médica, uma vez que se trata de um medicamento sujeito a prescrição médica obrigatória.
99.Abr.29

A. Faria Vaz

NOMES COMERCIAIS DE METAMIZOL COM AIM EM PORTUGAL: Conmel®, Dolocalma®, Nolotil®, Novalgina®.

Fármacos em Estudo*

• abacavir • AINE (não sujeitos a receita médica) • albumina • alendronato • amoxicilina + ácido clavulânico • anestésicos halogenados • anorexígenos • antagonistas dos receptores dos leucotrienos • aprotinina • benfluorex • bromocriptina • cânfora • carvedilol • cetorolac • cidofovir • clopidogrel • clozapina • contraceptivos orais • corticosteróides intranasais e de inalação • dipiridamol • ebrotidina • entacapone • fenilpropranolamina + pseudoefedrina • heparinas de baixo peso molecular • imunoglobulinas IV • inibidores da protease • inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) • isotretinoína • lorazepam • malatião • meios de contraste de alta osmolaridade • meloxicam • metamizol • metoxiporsaleno • nefazodone • nevirapina • nicotina • nimesulide • nitratos • nucleosidos (análogos) • olanzapina • rituximab • sertindole • sildenafil • tacrolimus • tamoxifeno • terapêutica hormonal de substituição • tiagabina • tiomersal • trovafloxacin • vacina anti-gripe • vigabatrim • zolpidem

* 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).