

Editorial

Neste último número de 1999, o Prof. Vasco Maria faz o ponto da situação da evolução do Sistema de Farmacovigilância no nosso país. As taxas de notificação espontânea mostram um padrão consistente de crescimento nos últimos anos, o que esperamos que possa traduzir uma maior consciencialização de todos os potenciais notificadores da importância da notificação para a contínua avaliação da segurança dos medicamentos. É interessante notar que, entre nós, entre 1992 e 1999, e apesar dos números absolutos ainda reduzidos, a **taxa de notificação por milhão de habitantes subiu de 10 para 30**, a percentagem de **médicos notificadores** de 0,3% para 2,3% e a percentagem de **farmacêuticos que notificaram** alguma reacção adversa de 0,05% para 0,23%.

O medicamento em foco nesta edição é paradigmático pelo seu perfil de RAM e leva-nos a reflectir sobre alguns aspectos específicos da prescrição de medicamentos cujo manejo terapêutico é intrinsecamente difícil. Este é, sem dúvida, o caso da lamotrigina, fármaco de segunda linha indicado para situações de epilepsia refractárias a outras terapêuticas.

Com efeito, a lamotrigina, sobretudo nas primeiras semanas de administração, tem aparentemente associado um risco importante de ocorrência de RAM imprevisíveis e potencialmente muito graves. O espectro de *hipersensibilidade* a este fármaco que, clinicamente, pode culminar com uma necrose epidérmica tóxica, frequentemente fatal, tem no seu outro extremo manifestações iniciais que se confundem com uma simples infecção respiratória alta cuja evolução desfavorável é virtualmente impossível de prever pelo observador.

Estamos, portanto, perante o paradigma do fármaco que é dado apenas quando indispensável e insubstituível, uma vez que se associa com relativa frequência a efeitos imprevisíveis e graves, os quais se podem apresentar de forma inocente. Com pelo menos algumas destas características, vêm à ideia medi-

<i>Neste número</i>	
Editorial	p. 1
Artigo de fundo: A notificação espontânea na avaliação da segurança dos medicamentos	p. 1
Lamotrigina: risco de reacções graves com clínica "inocente"	p. 3
Fármacos em estudo	p. 4

Pode notificar através do **impresso amarelo** (médicos) ou **azul** (farmacêuticos), ou ainda, pelo telefone: **21 798 71 40**
por fax: **21 798 71 55**
on-line em <http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html> (página da Farmacovigilância).

camentos como os anticoagulantes ou os citostáticos, por exemplo. Ainda que com implicações e contextos diferentes, em ambos os casos é feito geralmente um grande investimento no acompanhamento apertado doente, na **educação e responsabilização de doentes e familiares**, bem como na garantia de **acessibilidade** destes ao prescritor ou respectiva equipa. Outros instrumentos como **cartões ou boletins de alerta** de que o doente é portador também se podem revelar úteis. Sem o investimento em estratégias de retaguarda deste tipo, medicamentos indispensáveis em certas indicações poderiam ser de manejo de tal forma arriscado que a sua utilização seria inviável do ponto de vista de garantia mínima da saúde pública e individual.

A Notificação Espontânea na Avaliação de Segurança dos Medicamentos

A utilização adequada de um medicamento pressupõe o conhecimento da sua qualidade, eficácia e segurança.

Como consequência das limitações dos estudos realizados durante a fase de investigação e desenvolvimento de uma nova

molécula com acção farmacológica, o conhecimento do perfil de segurança de um medicamento no momento da sua aprovação é necessariamente parcelar e enviesado. Daí a **necessidade de vigilância dos medicamentos após a sua**

introdução no mercado, durante a utilização alargada em populações diversificadas e por períodos de tempo mais ou menos longos, no sentido de detectar a ocorrência de reacções adversas a eles associadas.

A Farmacovigilância visa, assim, contribuir para um melhor conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos, para uma utilização mais racional dos mesmos e, conseqüentemente, para a defesa da Saúde Pública.

São **objectivos da Farmacovigilância**: i) monitorizar a segurança dos medicamentos na prática clínica; ii) identificar precocemente possíveis reacções adversas; iii) avaliar a relação benefício-risco dos medicamentos e as implicações para a saúde pública; iv) intervir para minimizar o risco e maximizar o benefício; v) transmitir aos profissionais de saúde e ao público em geral informação sobre dados de segurança; vi) monitorizar o impacto das acções desenvolvidas.

Monitorização da segurança de medicamentos

Na prossecução dos seus objectivos, a Farmacovigilância utiliza um conjunto de métodos e procedimentos que vão desde a execução de estudos epidemiológicos diversos, como sejam, estudos de coortes ou de caso-controlo, até à recolha e avaliação de ocorrências adversas notificadas espontaneamente pelos profissionais de saúde¹.

Contrariamente ao que se passa na América do Norte, em que os estudos de segurança pós-aprovação de medicamentos se têm baseado em estudos epidemiológicos e na utilização de grandes bases de dados², na Europa a vigilância da segurança dos medicamentos tem-se socorrido, fundamentalmente, de sistemas de **notificação espontânea**³. Contudo, recentemente, começa a observar-se uma tendência para a utilização crescente de bases de dados, como é o caso da "General Practice Research Database" (GPRD) no Reino Unido⁴ e de novas abordagens epidemiológicas cada vez mais complexas⁵.

Vantagens e limitações do sistema de notificação espontânea

O Sistema de notificação espontânea apresenta algumas limitações bem reconhecidas, a mais importante das quais é a subnotificação. De facto, vários estudos demonstram que de todas as reacções adversas identificadas, **apenas uma pequena percentagem é notificada** às entidades reguladoras⁶. Várias razões têm sido apontadas para justificar esta situação, entre as quais a dificuldade na identificação das reacções adversas e a incerteza quanto ao nexo de causalidade desempenham, sem dúvida, um papel importante.

Outras limitações do sistema de notificação espontânea são a baixa qualidade da informação habitualmente disponível, a impossibilidade em determinar taxas de incidência de reacções adversas e a possibilidade de existência de factores de confusão ou viés que podem comprometer a validade dos dados.

Contudo, e apesar de todas as limitações referidas, o sistema de notificação espontânea apresenta vantagens significativas: i) envolve toda a população utilizadora de medicamentos; ii) abrange todos os medicamentos disponíveis no mercado; iii) incide sobre todo o ciclo de vida do medicamento; iv) não interfere com os hábitos de prescrição; v) permite identificar reacções adversas muito raras; vi) é um método pouco dispendioso.

A demonstração das capacidades do sistema está bem patente no seu contributo para a **identificação dos principais problemas de segurança com medicamentos** ocorridos nos últimos anos⁷.

Análise das notificações recebidas

De Julho de 1992 a Dezembro de 1999, foram recebidas no Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) 2149 notificações

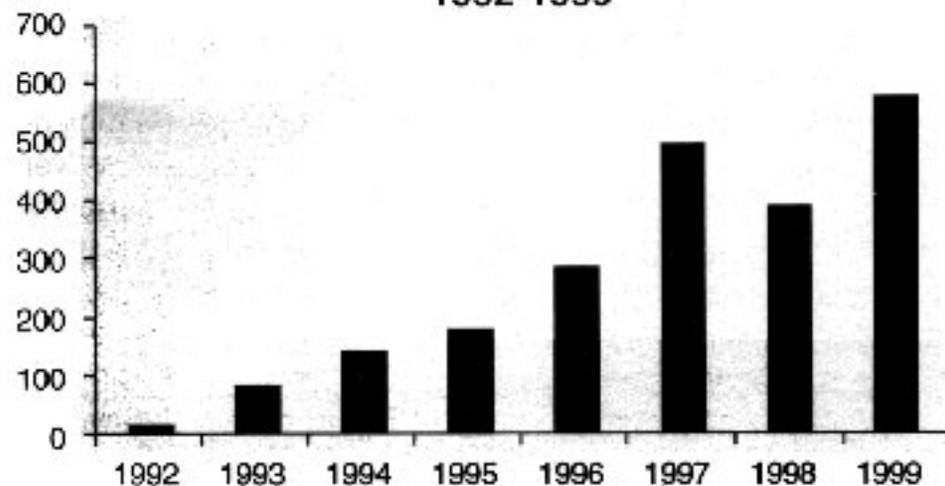
de reacções adversas, sendo 1202 notificações espontâneas e 947 notificações de estudos clínicos (Quadro).

Notificações de Reacções Adversas Recebidas no CNF

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Médicos	9	62	67	28	49	204	137	198
Farmacêuticos		0	0	3	1	5	9	14
Indústria		8	33	70	47	79	66	113
Ensaio Clínicos		9	40	80	188	204	176	250
TOTAL	9	79	140	181	285	492	388	575

Nota: No ano de 1997 estão incluídas 113 notificações relativas a vacina DTP cuja notificação foi solicitada pelo CNF.

Notificações Recebidas no CNF 1992-1999



Nota: Os dados relativos ao ano de 1997 incluem 113 notificações relativas a vacina DTP que resultaram de pedido expresso de notificação pelo CNF.

A Figura mostra a distribuição das notificações segundo o ano de notificação, sendo evidente uma **tendência de crescimento sustentado** ao longo dos 7 anos de existência do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

O crescimento marcado verificado durante o ano de 1997 deveu-se a um fenómeno de indução da notificação, após a divulgação de informação aos profissionais de saúde e ao público em geral, de possíveis casos de reacções adversas graves associadas à vacina DTP (ver vol.1 n.º 3). Deste modo, durante esse ano, foram referenciados ao CNF 113 casos associados àquela vacina que, em condições normais, não teriam sido notificados.

Quando comparamos os anos de **1998 e 1999**, verifica-se que ocorreu um crescimento de 48% no número total de notificações recebidas. Relativamente às notificações espontâneas provenientes directamente dos **médicos**, o **crescimento** foi de **45%**. Este crescimento foi mais notório nas ocorrências adversas identificadas a nível dos hospitais, traduzindo um envolvimento crescente dos especialistas hospitalares em actividades de farmacovigilância.

Também as notificações recebidas através da **indústria farmacêutica cresceram** cerca de **69%**. Contudo, esta diferença deve-se, em parte, a um decréscimo de notificação verificada durante o ano de 1998.

Relativamente aos **farmacêuticos** e apesar da sua importância no sistema de saúde, é **ainda muito reduzido** o número de notificações recebidas, se bem que seja evidente uma **tendência para um crescimento** acelerado.

Quando se analisam em detalhe as **características das notificações recebidas**, verifica-se que também estas se alteraram positivamente nos dois últimos anos, particularmente em 1999. De facto, a **qualidade da informação fornecida é francamente melhor** e têm sido notificadas **sobretudo as reacções adversas graves ou inesperadas** (60% em 1999 contra 39% em 1997), aquelas que são mais relevantes para o estudo do perfil de segurança dos medicamentos. Este facto traduz o esforço de formação e informação nesta área que

tem vindo a ser desenvolvido pelo INFARMED, com realização de vários **cursos e acções de divulgação** abrangendo todo o território nacional e nos quais participaram mais de duas centenas de médicos e farmacêuticos.

Desafios para o novo milénio

Apesar dos avanços significativos verificados nos últimos anos, podemos afirmar que a farmacovigilância em Portugal apresenta ainda fragilidades que importa caracterizar e corrigir. No dealbar do novo milénio, alguns desafios se colocam à organização do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Em primeiro lugar, é indispensável criar e implantar no terreno uma rede de informação sobre dados de segurança sólida e funcionante. A **descentralização** promovida pelo INFARMED através do financiamento à criação e desenvolvimento de unidades regionais de farmacovigilância, com o envolvimento directo das universidades e das unidades de saúde, pode constituir o motor do desenvolvimento e maturação de todo o sistema.

Um outro desafio consiste em dotar o sistema de instrumentos e metodologias de análise de base científica e desenvolver modelos complementares e alternativos à notificação espontânea, nomeadamente **estudos epidemiológicos**.

A promoção da notificação das reacções adversas a medicamentos passa, também, pela criação de novos programas de **formação e informação** nesta área que deverão ser assumidos pelas unidades de farmacovigilância que se venham a constituir.

É também importante criar condições gerais de facilitação de todas as actividades de farmacovigilância, valorizando-as **curricularmente**.

Finalmente, é fundamental uma mudança de atitude por parte dos profissionais de saúde, no sentido de assumir as suas **responsabilidades individuais** na identificação e notificação das ocorrências adversas associadas à utilização dos medicamentos. 99-Dez-31

VM

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Venulet J, Ham MT. Methods for monitoring and documenting adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol* 1996; 34: 112-129.
2. Strom B. *Pharmacoepidemiology*. New York: J. Wiley & Sons; 1994.
3. Van Boxtel CJ, Wang G. Some observations on pharmacoepidemiology in Europe. *Neth J Med* 1997; 51: 205-212.
4. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 419-425.
5. Abenhaim L, Moore N, Begaud B. The role of Pharmacoepidemiology in Pharmacovigilance. *Pharmacoepidem Drug Saf* 1999; 8: S1-S7.
6. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 483-8.
7. Hartmann K, Doser AK, Khun M. Postmarketing safety information. How useful are spontaneous reports? *Pharmacoepidem Drug Saf* 1999; 8: S65-S71.

Lamotrigina: Risco de Reacções Graves com Clínica "Inocente"

A lamotrigina (Lamictal®) é um antiepiléptico relativamente recente com largo espectro de actividade. A sua eficácia no controlo de diferentes tipos de epilepsia (em monoterapia e/ou terapêutica de associação) em adultos e crianças, tem sido documentada nos estudos pós-comercialização¹. No entanto, tal como outros antiepilépticos, tem sido associada a **reacções adversas graves, potencialmente mortais**².

O CNF procedeu à revisão das notificações das reacções adversas (RA) com a lamotrigina e, após análise dos casos nacionais e dos últimos dados internacionais, ponderou a pertinência de relembrar aos médicos alguns aspectos do diagnóstico e abordagem inicial destes quadros.

As **manifestações iniciais de RA graves** com a lamotrigina **podem confundir-se com doenças frequentes de curso benigno**. Porém, se não forem identificadas e o fármaco interrompido, cursam com gravidade extrema, podendo levar à morte. Assim, apesar de este fármaco estar sujeito a receita médica restrita a neurologistas e neuropediatras, é crucial informar os profissionais de saúde sobre os **rashes** cutâneos graves e o Síndrome de Hipersensibilidade aos Antiepilépticos associado à lamotrigina.

Rashes cutâneos (RC)

- Os RC são a reacção adversa que leva mais frequentemente à **suspensão da terapêutica**³. Vão do simples exantema morbiliforme até ao Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e à Necrose Epidérmica Tóxica (NET), podendo aparecer isoladamente ou inserir-se num quadro clínico com envolvimento multi-órgãos, potencialmente muito grave, o Síndrome de Hipersensibilidade aos Antiepilépticos (SHA)².

- Dados recentes apontam para uma **incidência de rashes cutâneos graves** (os que levam a hospitalização e/ou em que é considerado poderem ser SSJ ou NET) de **1:300 nos adultos** e de **1:100 nas crianças**^{2*}.
- Os RC graves com a lamotrigina ocorrem geralmente nas **primeiras oito semanas** de terapêutica.
- Os **factores de risco** que parecem aumentar a incidência de RC e provavelmente também de RC grave² são: 1) grupo etário: nas **crianças** os **rashes** graves são três vezes mais frequentes; 2) **doses** iniciais elevadas, 3) **escalonamento demasiado rápido** da terapêutica inicial; 4) associação ao **valproato de sódio**; 5) possivelmente, **antecedentes** de reacção alérgica ou cutânea com outros antiepilépticos.
- Embora as reacções cutâneas graves não sejam raras com os antiepilépticos tradicionais (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), o **SSJ** e a **NET** parecem ser significativamente mais comuns com a lamotrigina².

Síndrome de Hipersensibilidade aos Antiepilépticos (SHA)

- É uma reacção de hipersensibilidade sistémica rara mas **potencialmente mortal**; a **interrupção precoce dos antiepilépticos é fundamental**⁴.
- A incidência estimada é de 1:1000 a 1:10.000⁵. A incidência real é desconhecida porque a **apresentação clí-**

* No RCM constam as incidências de 1:1000 (rashes relatados como SSJ) e 1:300 a 1:100, respectivamente nos adultos e crianças.

nica heterogénea, mimetizando infecções, neoplasias e vasculites dificulta o diagnóstico⁶.

A febre com odinofagia e mal estar geral são frequentemente os primeiros sinais⁴ (**pode confundir-se com uma banal infecção respiratória alta!!**). As adenopatias são comuns no início da doença. Segue-se o *rash*, que vai do simples exantema à NET e que é acompanhado do envolvimento multi-órgãos e multissistémico. O órgão interno mais atingido é o fígado; o SNC, os rins e os pulmões também são envolvidos.

Ocorre **1 a 8 semanas após exposição** a um anti-epiléptico⁴. Os fármacos mais frequentemente envolvidos têm sido a fenitoína, o fenobarbital (fenobarbitona) e a carbamazepina; no entanto têm sido descritos casos com a lamotrigina⁴. Em indivíduos previamente sensibilizados ocorre em horas. A **reactividade cruzada** entre os anti-epilépticos pode ser tão elevada quanto 75%⁴. Adicionalmente, existe **incidência familiar** na hipersensibilidade aos anti-epilépticos⁷.

O **reconhecimento inicial** do SHA é a chave para a interrupção precoce do fármaco e determina geralmente a sua evolução. Por vezes, o SHA progride mesmo com a interrupção da terapêutica⁶.

Recomendações

- Os RC com a lamotrigina são potencialmente graves e implicam **avaliação imediata**³.
- Os pacientes devem ser observados por um médico que, se necessário, possa referenciá-los a um especialista na avaliação de *rashes* cutâneos. A menos que a erupção seja claramente atribuível a outra causa, **a lamotrigina deve ser interrompida de imediato e permanentemente**. De lembrar, no entanto, que a sua paragem brusca não é isenta de riscos (fora destas circunstâncias, aliás, a sua suspensão implica uma diminuição progressiva de dose).
- Os casos de **rash cutâneo** exigem a **pesquisa de envolvimento sistémico** para exclusão do SHA.
- O aparecimento de **febre, odinofagia, mal estar geral e adenopatias, com ou sem rash**, ou de outras alterações sugestivas de reacção de hipersensibilidade, necessitam de avaliação imediata. A lamotrigina deve ser suspensa se não for encontrada uma alternativa etiológica aceitável.
- O **médico prescriptor** (neurologista ou neuropediatra) deve ser **contactado de imediato** para a instituição de **terapêutica anti-epiléptica alternativa**.
- Os **médicos prescritores** devem **seguir rigorosamente o esquema posológico** indicado no último

RCM, nomeadamente em relação às doses iniciais e ao seu escalonamento.

- Os **pacientes e/ou familiares devem ser avisados** da importância de seguir o esquema posológico rigorosamente.
- Os potenciais riscos e benefícios da lamotrigina e o aparecimento de sinais como *rash*, febre, odinofagia, mal estar, adenopatias, devem ser **discutidos com os pacientes e/ou os seus familiares pelo médico prescriptor**. É da responsabilidade deste dar instruções claras em relação ao **recurso imediato aos profissionais de saúde** e de como fazê-lo, caso ocorram os referidos sinais ou outros suspeitos de reacção de hipersensibilidade. A vigilância destes pacientes deve ser **ainda maior nas primeiras 8 semanas** de terapêutica⁴.
- Devido à **reactividade cruzada** entre os anti-epilépticos, os pacientes com SHA devem **evitar a fenitoína, o fenobarbital (fenobarbitona) e a carbamazepina, bem como a primidona e a oxcarbamazepina**. Não há evidência que a lamotrigina tenha reacção cruzada com estes anti-epilépticos⁴.
- O **aconselhamento familiar** é crucial, pois os parentes em primeiro grau têm um risco de SHA muito superior ao da população geral⁴.
- Todos os *rashes* com a lamotrigina e os casos de SHA devem ser **notificados ao Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) do Infarmed**.

RR

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 5): S30-6.
2. Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40(7): 985-91.
3. Faught E, Morris G, Jacobson M, French J, Harden C, Montouris G, et al. Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. *Epilepsia* 1999; 40(8): 1135-40.
4. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999 Dec; 21(6): 489-501.
5. Morkunas AR, Miller MB. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Critical Care Clinics* 1997 Oct; 13(4): 727-37.
6. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 7): S3-S7.
7. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995 Nov 27; 155: 2285-90.

NOME COMERCIAL DE LAMOTRIGINA COM AIM EM PORTUGAL: **Lamictal®**.

Fármacos em Estudo*

• albumina • amoxicilina + ácido clavulânico • anorexígenos • aprotinina • benfluorex • bromocriptina • cânfora • contraceptivos orais • corticosteróides intranasais e de inalação • dipiridamol • doxiciclina • ebrotidina • imunoglobulinas IV • inibidores da protease • inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) • inibidores da transcriptase reversa • interferão α -2b • **lamotrigina** • lorazepam • meloxicam • nefazodona • nevirapina • nimesulide • pramipexol • rituximab • terapêutica hormonal de substituição • tiomersal • trovafloxacin • vigabatrim

* 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).