



Ministério da Saúde

# boletim de FARMACOVIGILÂNCIA

VOLUME 5 – NÚMERO 1 – 1.º TRIMESTRE 2001



infarmed  
Instituto Nacional  
da Farmácia  
e do Medicamento

## Editorial

### Núcleos de Farmacovigilância, sonhos e realidades!

O ano 2001 ficará na nossa pequena história como aquele em que se concretizou um sonho – a **criação dos Núcleos de Farmacovigilância**. Consignados na legislação desde 1992<sup>1</sup>, foi longo o seu processo de maturação. Só agora foi possível concretizá-los graças ao empenho e interesse do Ministério da Saúde e do INFARMED.

Se analisarmos historicamente o que foi escrito e proposto<sup>2,3</sup> como arquitectura organizacional do nosso **Sistema Nacional de Farmacovigilância**, verificaremos que, aparentemente, o único modelo considerado adequado à nossa realidade seria o **descentralizado**. Apesar desta aparente unanimidade da opinião publicada, não queria deixar de salientar que se trata de uma opção questionada por alguns autores, pois estes consideram que os sistemas descentralizados apenas seriam viáveis em países com uma dimensão populacional superior a dez milhões de habitantes.

No entanto, existem razões específicas que poderão justificar as nossas opções. Assim, no diagnóstico da situação realizado em 1997, que permitiu uma análise exaustiva dos factores que caracterizavam o funcionamento do nosso sistema, salientavam-se os seguintes **problemas**: uma subnotificação elevada, reduzidos recursos técnicos e científicos no Centro Nacional de Farmacovigilância e no país e o elevado desconhecimento do Sistema por parte de inúmeros profissionais de Saúde<sup>4</sup>.

Tínhamos, portanto, identificado três facetas de um problema filosófico e estrutural por resolver que corresponde a uma cultura, a um saber e a uma postura ética e profissional, e que exige uma especial compreensão de como o fenómeno farmacovigilância é entendido pelos profissionais de saúde. A farmacovigilância é um meio e concomitantemente um fim, um modo de aprofundar o conhecimento sobre a utilização segura de medicamentos, com o objectivo último de proteger a Saúde Pública e os direitos dos cidadãos a dispor de fármacos seguros.

A situação exigia soluções que respondessem de uma forma global, organizada e sistemática. Tornava-se necessário simultaneamente a criação de uma estrutura organizacional ágil e competente, próxima dos profissionais de saúde, e uma massa crítica científica que constituísse a base e a estrutura para uma nova prática e uma nova filosofia da farmacovigilância em Portugal.

As Universidades constituíam relevantes focos de interesse, pois permitiam que pudéssemos dispor de dois dos instrumentos considerados cruciais para o desenvolvimento do sistema – a proximidade dos serviços de saúde e a sua capacidade técnico-científica.

O INFARMED, através de um concurso público, em que o júri de selecção foi presidido pelo Prof. Walter Osvald e que contou com a colaboração, entre outros, da Dr.<sup>a</sup> Dolores Montero da Agência

## Neste número

<b>EDITORIAL – Núcleos de Farmacovigilância, sonhos e realidades</b>	<b>p.1</b>
<b>ARTIGO – Serão as benzodiazepinas a panaceia para todos os males dos portugueses?</b>	<b>p.2</b>
<b>BREVES – Fenilpropanolamina: AVC hemorrágico?? Bicarbonato de sódio i.v.: Possível risco aumentado de edema cerebral em crianças. Etanercept: atenção a discrasia sanguínea e doenças desmielinizantes. Levacetilmetadol: não iniciar em doentes de novo.</b>	<b>p.4</b>

Espanhola do Medicamento, lançou o desafio às Universidades portuguesas para integrarem o nosso Sistema. Foram aceites as propostas da **Universidade de Coimbra** (integrando a Faculdade de Medicina, a Faculdade de Farmácia, a Administração Regional de Saúde e a Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral); da **Faculdade de Medicina do Porto**; da **Faculdade de Medicina de Lisboa**; e do **Instituto de Novas Tecnologias dos Açores**.

Podemos considerar que a constituição dos núcleos encerra um ciclo da nossa vida. Resta agora saber se a aposta confirma as nossas opções!

Esperamos firmemente que os "ganhos de oportunidade", como prevemos, serão distribuídos por ambos os actores: o INFARMED poderá dispor de um elevado potencial científico que lhe permitirá, seguramente, um mais completo desempenho da sua missão; os meios universitários terão oportunidade de testarem no terreno as metodologias científicas em que se baseia a farmacovigilância, bem como através desse exercício a possibilidade de se inserirem no mundo científico da epidemiologia do medicamento."<sup>5</sup>

**A. Faria Vaz**

### Referências Bibliográficas

- 1 Despacho Normativo 107/92 de 27 de Junho – Sistema Nacional de Farmacovigilância.
- 2 "Teixeira F, Farmacovigilância. Arq. Inst. Farmacol. e Terap. Coimbra 1990; 28: 39-56"
- 3 Godinho, Ana – Sistema Nacional de Farmacovigilância, DGAF, Lisboa 1988.
- 4 Faria Vaz, António – Sistema Nacional de Farmacovigilância – Plano de Acção 1997/1999. INFARMED – Lisboa, 1997.
- 5 Andrade MTC, Maria VAJ. Mensagem do Conselho de Administração do INFARMED, Relatório de Actividades 2001 – Unidades de Farmacovigilância.

**FICHA TÉCNICA** **Director:** Dr. António Faria Vaz (FV) **Editor:** Dr. Rui Pombal (RP) **Corpo Redactorial:** Dr.<sup>a</sup> Adriana Gamboa (AG), Dr.<sup>a</sup> Ana Araújo (AA), Dr.<sup>a</sup> Anabela Lima (AL), Dr. António Lourenço (AN), Dr.<sup>a</sup> Catarina Godinho (CG), Cecília Lima (CL), Cláudia Bicho (CB), Dr.<sup>a</sup> Cristina Rocha (CR), Prof.<sup>a</sup> Doutora Cristina Sampaio (CS), Dr.<sup>a</sup> Fátima Canedo (FC), Dr.<sup>a</sup> Fátima Vaz (FV), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr.<sup>a</sup> M. Rosário Pereira Rosa (RR), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.<sup>a</sup> Regina Carmona (RC), Prof. Doutor Vasco Maria (VM); **Conselho Consultivo:** Prof. Doutor J. M. G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J. M. de Sousa Pinto; Dr. J. C. F. Marinho Falcão; Prof.<sup>a</sup> 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, 1749-004 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt.; **Execução Gráfica:** GRÁFICA MAIADOURO; **Depósito Legal** n.º 115699/97. **ISSN** 0873-7118. **Tiragem:** 37.750 exs.

# Serão as Benzodiazepinas a Panaceia para Todos os Males dos Portugueses?

**Portugal é o segundo maior consumidor europeu de benzodiazepinas.**

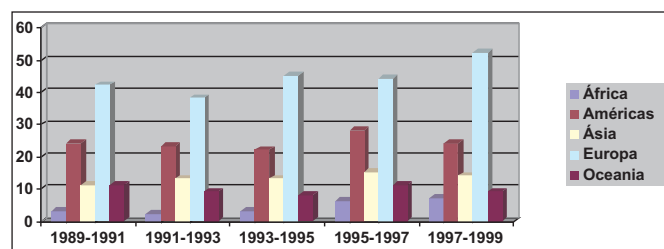
As benzodiazepinas são medicamentos considerados relativamente inócuos, com relações benefício-risco e benefício-custo em regra tidas como positivas e com baixa prevalência de reacções adversas graves.

Estes pressupostos contribuem seguramente para a facilidade e frequência com que são prescritos pelos médicos e a estes solicitados pelos doentes. O facto de poderem causar dependência física e psíquica<sup>1</sup>, de não serem realmente isentos de reacções adversas, que podem ser graves (nomeadamente a síndrome de privação), bem como a possibilidade da sua utilização abusiva<sup>2</sup> ou associada ao consumo de drogas ilícitas, são aspectos que parecem ser subvalorizados por quem prescreve e dispensa estes medicamentos.

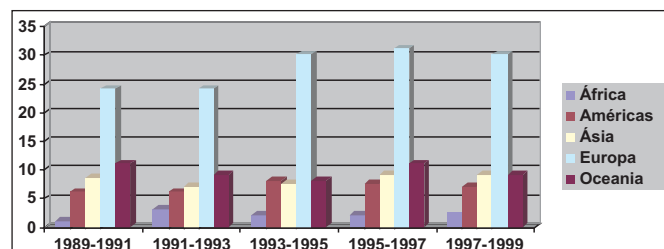
Estudos feitos em **Portugal** referem que 23% dos adultos (utentes de um Centro de Saúde da periferia de Lisboa) consumiam benzodiazepinas com regularidade<sup>3</sup> e ainda que os medicamentos psicotrópicos ocupavam o 2.º lugar em termos de prescrição<sup>4</sup>. Considerando estes dados, coloca-se a questão se na realidade a estes consumos correspondem situações clínicas bem definidas, com indicação terapêutica inequívoca para a utilização de benzodiazepinas ou se são, pelo menos em parte, resultado da não utilização de tratamentos alternativos, nomeadamente o diálogo e aconselhamento do médico, sobretudo em situações auto-limitadas de ansiedade e stress que possam dispensar este tipo de terapêutica farmacológica.

## A SITUAÇÃO EUROPEIA

De acordo com dados do INCB (International Narcotics Control Board)<sup>5</sup>, o consumo de benzodiazepinas na Europa é **muito superior aos dos outros continentes**, nomeadamente o americano, e tem vindo **a aumentar** substancialmente nos últimos anos (Figs. 1 e 2).



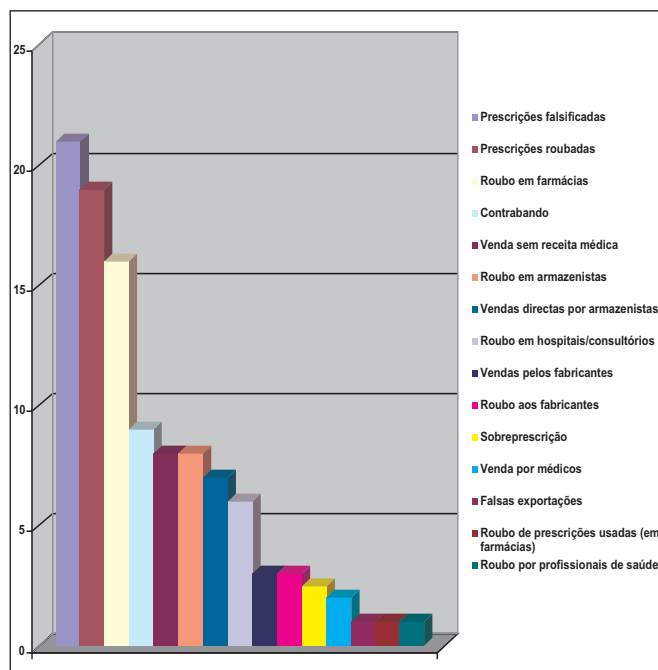
**Fig. 1.** Consumo regional médio de benzodiazepinas ansiolíticas, em DDD (doses diárias definidas) por 1000 habitantes (adaptado<sup>5</sup>)



**Fig. 2.** Consumo regional médio de benzodiazepinas hipnóticas, em DDD (doses diárias definidas) por 1000 habitantes (adaptado<sup>5</sup>)

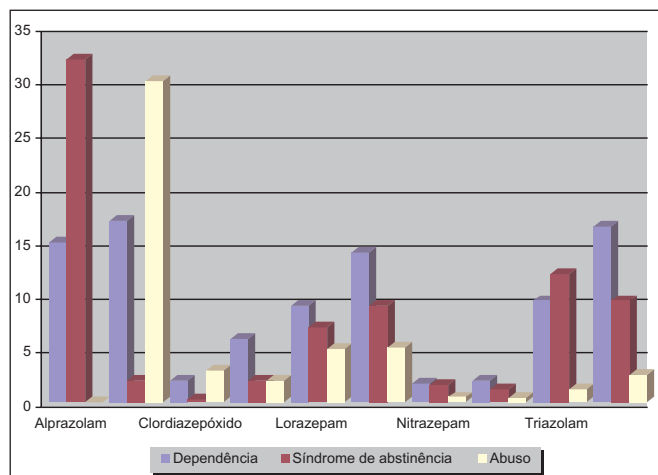
Segundo a mesma fonte, o **diazepam** e o **nitrazepam** foram as benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas, respectivamente, mais utilizadas no ano de 1999.

Em relação aos modos de **obtenção de benzodiazepinas** que conduzem ao seu uso abusivo, e ainda com origem nos dados do INCB, verifica-se que a **falsificação** de prescrições e o **roubo** são as principais formas utilizadas. A **venda sem receita médica** tem também expressão significativa neste contexto (Fig. 3).



**Fig. 3.** Fontes de obtenção abusiva de benzodiazepinas. (adaptado<sup>5</sup>)

O abuso, a dependência e a síndrome de abstinência notificados como reacções adversas na década de 90, distribuíram-se de acordo com a Figura 4 (fonte: OMS).



**Fig. 4.** Dados de abuso, dependência e síndrome de abstinência relativos aos consumos de benzodiazepinas (1990-1999). (adaptado<sup>6</sup>)

## A SITUAÇÃO PORTUGUESA

No final da década de 1980, Portugal consumia cerca de 35 DDD (doses diárias definidas) de benzodiazepinas por 1000 habitantes por dia, numa comparação em que foram incluídos 9 países (Fig. 5).

Nesta data, Portugal era o país com menor consumo de benzodiazepinas, no contexto daquele grupo de países. No final da década de 1990, **Portugal** é o 2.º principal consumidor destes medicamentos, tendo passado de 35 para **85 DDD/1000 habitantes/dia** (Fig. 5).

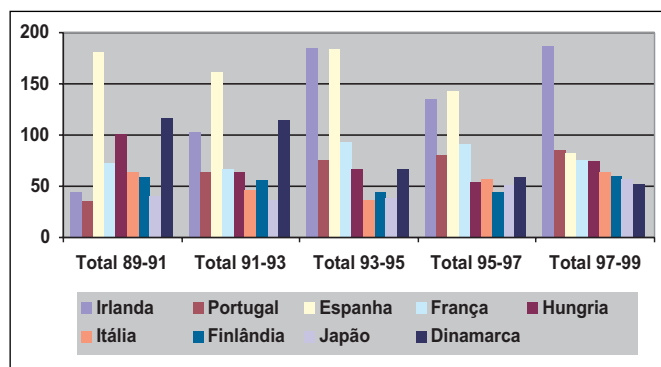


Fig. 5. Valores totais de consumos de benzodiazepinas: 1989-1999 (adaptado<sup>5</sup>).

Num grupo mais alargado de 48 países, Portugal ocupa o 3.º lugar, apenas ultrapassado pela Irlanda e pela Bélgica. (Fig. 6).

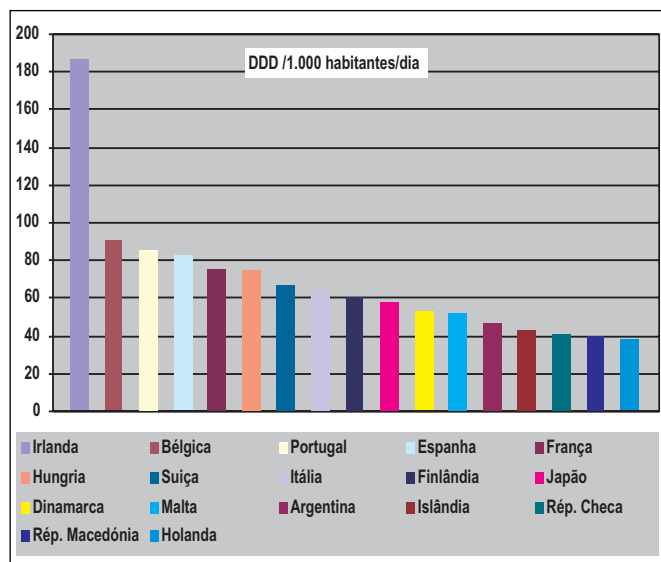


Fig. 6. Valores totais de consumos de benzodiazepinas: 1997-1999 (adaptado<sup>5</sup>).

## PONTOS DE DISCUSSÃO

Em face dos dados expostos, e atendendo sobretudo ao facto de Portugal ter, em 10 anos, aumentado em mais de 100 % o consumo de benzodiazepinas, as questões que inevitavelmente se colocam são todas as que se prendem com as causas de tal fenómeno.

Terão as patologias para as quais as benzodiazepinas têm indicação terapêutica disparado em idênticas proporções? Ou terá o número de diagnósticos aumentado?

Serão as condições de vida dos portugueses que se alteraram tão substancialmente que a ansiedade e o stresse já não são superáveis sem o recurso a benzodiazepinas?

Estaremos a assistir a um excesso de prescrição médica? E se assim for, quais os motivos que levam a uma alteração tão marcada dos hábitos de prescrição em apenas uma década? E qual o peso que a dispensa sem receita médica tem neste fenómeno?

Urge reflectir nesta matéria, realizar estudos que possam apurar as razões desta situação e que sirvam de base a futuras decisões. Deste modo, poder-se-á contribuir para evitar que as benzodiazepinas se transformem na panaceia para todos os males dos portugueses.

**Regina Carmona**  
**Cláudia Bicho**

## Referências Bibliográficas

- 1 Tyrer P. Dependence on benzodiazepines. *British Journal of Psychiatry* 1980; 137: 576-7.
- 2 Dunlop D. The use and abuse of psychotropic drugs. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1970; 63: 1279-82.
- 3 Maria VA, Pimpão MV, Carvalho ML. Caracterização do consumo de benzodiazepinas em Cuidados de Saúde Primários. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* 1994; 11: 99-114.
- 4 Maria VA, Carvalho ML, Pimpão MV, Azevedo JS, Carreira MA, Victorino RM. Estudo clínico-epidemiológico de reacções adversas a medicamentos em Cuidados de Saúde Primários. *Arquivos Instituto Nacional Saúde* 1988; 13: 145-72.
- 5 Wieser-Herbeck G. Consumption of benzodiazepines in Europe. Comunicação pessoal na Reunião do Grupo Pompidou "A contribution to sensible use of benzodiazepines". Estrasburgo, 29-30 Janeiro 2001.
- 6 Yoshida T. La zone d'ombre entre usage approprié et abus de benzodiazépines. Comunicação pessoal na Reunião do Grupo Pompidou "A contribution to sensible use of benzodiazepines". Estrasburgo, 29-30 Janeiro 2001.

## O Que Notificar?

**Todas** as suspeitas de reacções adversas **graves**, mesmo as já descritas. Os critérios de gravidade incluem:

- Causar a morte
- Pôr a vida em risco
- Motivar hospitalização
- Prolongar hospitalização
- Resultar em incapacidade persistente ou significativa
- Suspeita de anomalia congénita ou malformação
- O profissional de saúde considera tratar-se de uma RAM grave apesar de não obedecer a nenhum dos critérios acima referidos.

**Todas** as suspeitas de reacções adversas **não descritas** (desconhecidas até à data) mesmo que não sejam graves.

**Todas** as suspeitas de **aumento da frequência** de RAM (graves e não graves)

## Breves

### Fenilpropanolamina: AVC hemorrágico??

••• A Food and Drug Administration dos EUA emitiu um comunicado em que recomenda a não utilização da fenilpropanolamina, uma amina simpaticomimética utilizada essencialmente para o alívio sintomático da congestão nasal associada a coriza e síndromes gripais. Os medicamentos contendo esta substância estão comercializados há vários anos a nível mundial, sendo largamente utilizados com ou sem receita médica. Um estudo epidemiológico\* recente sugere que a fenilpropanolamina pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico, particularmente quando utilizada como supressora do apetite. No entanto, alguns aspectos metodológicos do estudo carecem de uma análise mais detalhada. Em Portugal estão aprovados os seguintes medicamentos contendo fenilpropanolamina: **ANTIGRIPPINE®; CORICIDIL D®; ORNADE SPANSULE®; RINOGAN®. Não está aprovada a sua utilização como supressores do apetite.** Em Portugal **não existem casos** de AVC hemorrágico associado à utilização da fenilpropanolamina notificados ao Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED.

→ Até à conclusão da avaliação a decorrer recomenda-se que a utilização daqueles medicamentos seja feita no estrito cumprimento das condições referidas no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo. 2001/Jan.

\* Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000 Dec 21;343(25):1826-32.

### Bicarbonato de Sódio I.V.: Possível risco aumentado de edema cerebral em crianças

••• Recentemente, um estudo multicêntrico publicado no *New England Journal of Medicine*\* apontou para a possibilidade de um risco acrescido de desenvolvimento de edema cerebral em **crianças com cetoacidose diabética, numa situação clínica específica** (pressão arterial parcial de dióxido de carbono baixa e uremia elevada), quando tratadas com bicarbonato de sódio i.v..

→ Embora em Portugal não existam notificações de casos de edema cerebral associados à utilização IV de bicarbonato de sódio, o Centro Nacional de Farmacovigilância permanecerá atento a este assunto que continua em estudo. 2001/Jan.

\* Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001 Jan 25;344(4):264-9.

### Etanercept (ENBREL®): Atenção a discrasia sanguínea e doenças desmielinizantes

••• O etanercept é um receptor do factor de necrose tumoral humano (FNT), obtido por tecnologia de ADN recombinante e que, ao ligar-se ao FNT, o torna biologicamente

mente inactivo. Indicações: artrite reumatóide activa em adultos quando a resposta à terapêutica com fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato (excepto se for contraindicado) foi inadequada; artrite crónica juvenil, na forma poliarticular activa, em crianças e adolescentes entre os 4 a 17 anos de idade com resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

••• Foram notificados casos raros (1:1.000) de **pancitopenia** e muito raros (1:10.000) de **anemia aplástica**, tendo alguns sido fatais, em doentes com artrite reumatóide em terapêutica com etanercept.

→ Aconselha-se que sejam tomadas medidas de precaução adequadas (avaliação e vigilância clínico-laboratorial). A confirmar-se a existência de discrasia sanguínea, a terapêutica com etanercept deve ser suspensa.

••• Algumas notificações recebidas a nível europeu sugerem a existência de uma relação temporal, ainda que pouco clara, entre o início da terapêutica com etanercept e o **início de alterações desmielinizantes do SNC**.

→ Recomenda-se que seja efectuada uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco aquando da prescrição de etanercept a doentes com história prévia ou início recente de doença desmielinizante do SNC (v.g. esclerose múltipla, nevrite óptica). 2000/Dez.

### Levacetimetadol (ORLAAM®): não iniciar em doentes de novo

••• Foram descritos dez casos de **arritmias ventriculares com risco de vida** (como *torsade de pointes*) em doentes tratados com levacetimetadol (indicação: tratamento de manutenção de adultos adictos de opiáceos e anteriormente tratados com metadona, no contexto de um plano de tratamento incluindo cuidados médicos, sociais e psicológicos).

→ **Os prescritores são alertados para o facto de não deverem introduzir novos doentes na terapêutica com levacetimetadol.**

→ Os doentes actualmente em tratamento com levacetimetadol não deverão interromper a terapêutica em curso repentinamente, devendo contactar o seu médico para aconselhamento. 2000/Dez.

### Como posso notificar uma reacção adversa?

	impresso <b>RSF amarelo</b> (médicos) ou <b>azul</b> (farmacêuticos)		
	<b>OU</b>		
	telefone	fax	correio electrónico
<b>Centro Nacional de Farmacovigilância:</b>	217 987 140	217 987 155	<a href="mailto:infarmed.cnf@infarmed.pt">infarmed.cnf@infarmed.pt</a>
	<b>OU</b>		
<b>Unidade de Farmacovigilância do Norte:</b>	225 573 990	225 573 971	<a href="mailto:ufn@med.up.pt">ufn@med.up.pt</a>
<b>Núcleo de Farmacovigilância do Centro:</b>	239 851 830	239 851 839	<a href="mailto:farmacovigilancia@nfc.pt">farmacovigilancia@nfc.pt</a>
<b>Unidade de Farmacovigilância Sul:</b>	217 973 453		
<b>Unidade de Farmacovigilância dos Açores:</b>	296 201 770		
	<b>OU</b>		
	on-line em <a href="http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html">http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html</a>		