



## Notas do Editor

Quando a notificação de uma RAM, enviada por um profissional de saúde como o leitor, ou pela indústria farmacêutica, chega ao Sector de Monitorização de Reacções Adversas a Medicamentos do INFARMED, desencadeia-se todo um fluxo de procedimentos administrativos e técnicos (médicos e farmacêuticos) que garantem o seu registo e análise. O artigo de abertura deste Boletim dá-nos conta do percurso seguido pela notificação desde que esta entra no Sector até ao feedback final dado ao notificador e eventuais medidas desencadeadas.

Também neste número: o perfil de segurança das recentes vacinas pentavalentes incluídas no Plano Nacional de Vacinação, a conclusão da revisão feita pela EMEA acerca da relação benefício-risco dos anti-inflamatórios não esteróides não selectivos, e a secção habitual sobre plantas medicinais. O artigo sobre o anti-retroviral lopinavir/ritonavir procura contribuir para a prevenção de eventuais RAM resultantes de uso inapropriado por eventual confusão entre diferentes formulações.

## O que acontece às notificações de RAM quando chegam ao INFARMED?

As notificações de reacções adversas a medicamentos são tratadas no INFARMED através de um sistema sequencial de recepção, validação, obtenção de informação adicional, averiguação de duplicações, codificação, registo em base de dados, análise técnico-científica com imputação de causalidade e detecção de problemas, com eventual geração de sinais de segurança. Este processamento encontra-se esquematizado de forma muito simplificada na página seguinte.

O **feedback** dado pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância aos profissionais de saúde notificadores faz uso da escala de probabilidade da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Sandra Queiroz

## O que significam?!

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>CHMP</b>	Comité de Medicamentos de uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use)
<b>EMEA</b>	Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)
<b>FI</b>	Folheto Informativo
<b>RAM</b>	Reacção Adversa Medicamentosa
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento

**FICHA TÉCNICA** Director: Regina Carmona Editor: Rui Pombal Apoio Editorial: Alexandra Pêgo Corpo Redactorial: Alexandra Pêgo, Ana Araújo, Eugénio Teófilo, Fátima Bragança, João Ribeiro Silva, Madalena Arriegas, Paula Roque, Pedro Marques da Silva, Regina Carmona, Susana Gonçalves Conselho Consultivo: Vasco Maria, Luísa Carvalho, Hélder Mota Filipe (Conselho de Administração INFARMED); Comissão de Avaliação de Medicamentos INFARMED. 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. 217 987 100, Fax. 217 987 316, correio eletrónico: infarmed@infarmed.pt Design e Produção Gráfica: nsolutions - design e imagem, lda. Execução Gráfica: Tipografia Peres Depósito Legal: 115 099/97 ISSN: 0873-7118 Tiragem: 40.000

## Como posso notificar uma reacção adversa?

### Impresso RSF

amarelo (médicos), roxo (farmacêuticos) ou branco (enfermeiros)

Também online em:

[www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/reaccoes\\_adversas/fichas\\_notificacao/index.html](http://www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/reaccoes_adversas/fichas_notificacao/index.html)

### Departamento de Farmacovigilância do INFARMED

Tel: 217 987 140 - Fax: 217 987 155

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

### Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte

Tel: 225 573 990 - Fax: 225 573 971

E-mail: [ufn@med.up.pt](mailto:ufn@med.up.pt)

OU

### Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo

Tel: 217 802 120 - Fax: 217 802 129

E-mail: [ufs@infarmed.pt](mailto:ufs@infarmed.pt)

### Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339

E-mail: [urfsul@ff.ul.pt](mailto:urfsul@ff.ul.pt)

## Avaliação de Causalidade - Graus de Probabilidade (OMS)

### 1. Definitiva (Certa)

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal plausível e que não pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros fármacos. A resposta à suspensão do fármaco deve ser plausível clinicamente. O acontecimento deve ser convincente do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico, utilizando, se necessário, dados de reexposição.

### 2. Provável

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável, em que o nexo de causalidade com doenças concomitantes ou outros fármacos é pouco provável e em que a evolução após a suspensão do fármaco é aceitável, do ponto de vista clínico. A informação sobre o resultado da reexposição não é necessária para a atribuição deste grau de probabilidade.

### 3. Possível

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável mas que pode também ser explicada

(cont. pág. seguinte)

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

[www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA)

(cont. pág. anterior)

por doenças concomitantes ou outros fármacos. A informação sobre a evolução após a suspensão do fármaco pode não estar disponível ou ser inconclusiva.

#### 4. Improvável

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna improvável o nexo de causalidade com o fármaco e em que a associação com outros fármacos ou doenças concomitantes constitui uma explicação plausível.

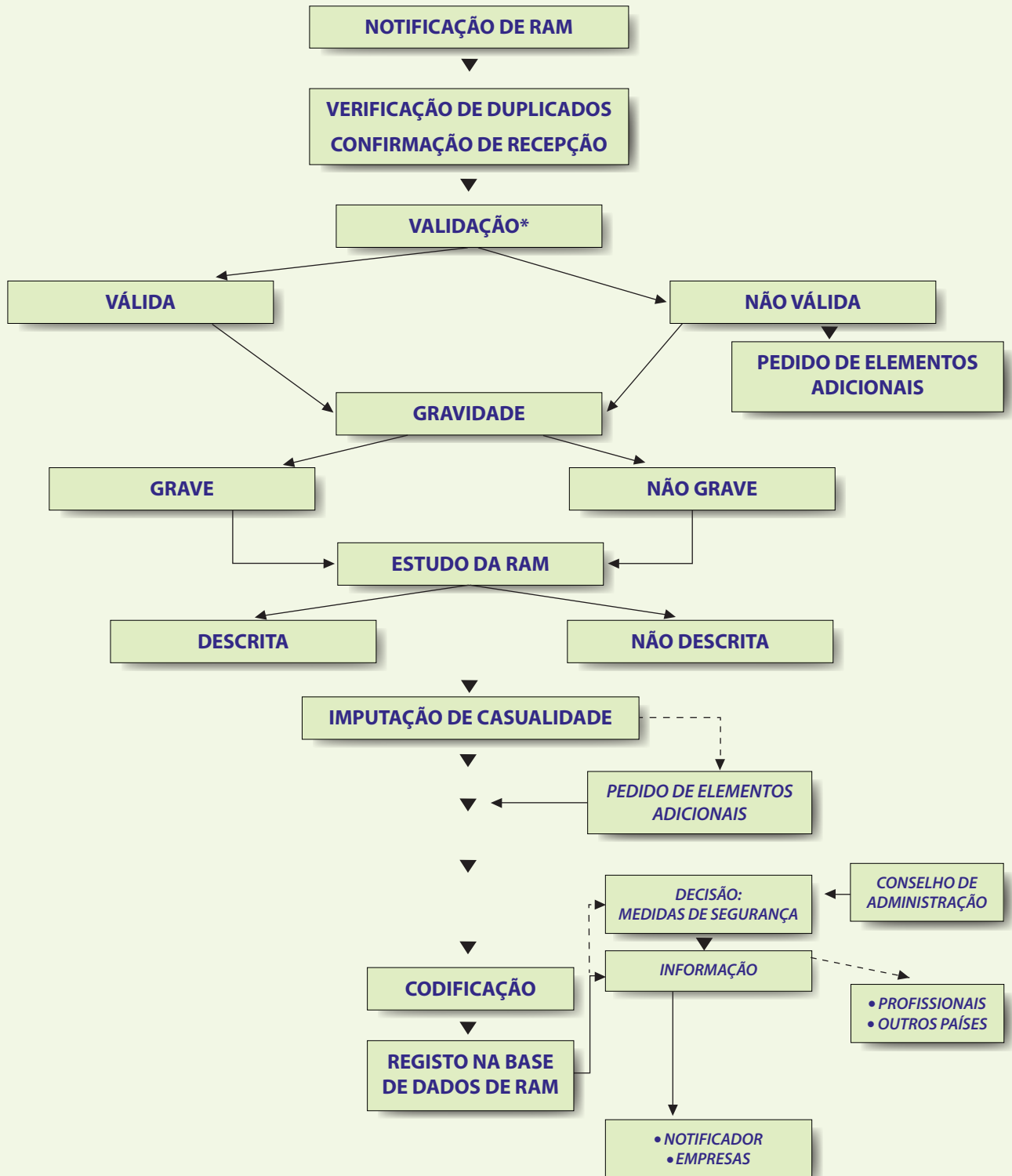
#### 5. Condicional / Não classificada

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial notificado como uma reacção adversa, mas em que é necessária informação adicional para uma avaliação de causalidade adequada, ou em que o processo de avaliação ainda está em curso.

#### 6. Não Classificável

Uma notificação que sugere uma reacção adversa mas em que não é possível fazer uma avaliação de causalidade porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser complementada ou confirmada.

### Linhas gerais de processamento de uma notificação de RAM



\*Critérios mínimos: um notificador, um paciente, uma RAM e um medicamento.

## Vacinas pentavalentes do PNV – destaques do perfil de segurança



Foi recentemente introduzido no Plano Nacional de Vacinação (PNV) uma vacina pentavalente para imunização activa contra: difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite e doença invasiva causada por *Haemophilus influenzae* do tipo b.

### Contra-indicações

- **Hipersensibilidade** a qualquer um dos componentes da vacina, ou hipersensibilidade após a administração prévia de vacinas (isoladas ou em diferentes combinações) contra a difteria, tétano, tosse convulsa, poliovírus inactivado, ou Hib.
- Criança com **encefalopatia** de etiologia desconhecida ocorrida no decurso de 7 dias após a administração prévia de uma vacina contendo o componente de tosse convulsa (*pertussis* acelular ou *pertussis* de célula completa).
- Doença febril ou infecção aguda (a vacinação deve ser **adiada**).

### Advertências e Precauções especiais

- Tal como com todas as vacinas injectáveis, devem estar sempre imediatamente disponíveis supervisão e tratamento médicos para o caso raro de ocorrência de **reação anafiláctica**.
- No caso de ocorrer algum dos efeitos a seguir indicados, em relação temporal com a administração de qualquer **vacina contendo DTP**, a decisão de administrar as doses subsequentes de vacina contendo um componente da tosse convulsa deve ser cuidadosamente ponderada:
  - Temperatura  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  (rectal) nas 48 horas seguintes, e que não seja devida a outra causa identificável.
  - Colapso ou estado semelhante ao estado de choque (episódio de hipo-reactividade e hipotonia) nas 48 horas seguintes à vacinação.
  - Choro persistente, incontrolável, com duração  $\geq 3$  horas, nas 48 horas que se seguem à vacinação.
  - Convulsões, acompanhadas ou não de febre, que ocorram no período de 3 dias após a vacinação.
- A imunogenicidade conferida pela vacina pode ser reduzida por tratamentos **imunossupressores e imunodeficiência** pelo que, nestes casos, a vacinação deverá ser adiada. No entanto, nos doentes com imunodepressão crónica (ex.: VIH), a vacinação é recomendada, mesmo que a resposta imunológica seja limitada.
- O **componente Hib** da vacina não confere protecção contra doenças devidas a outros tipos de *Haemophilus influenzae*, nem contra meningites provocadas por outros organismos.

### Interações medicamentosas

- Excepto nos casos de tratamento com imunossupressores, não foi reportada nenhuma interacção clinicamente significativa com outros tratamentos ou medicamentos biológicos.
- Em caso de administração simultânea com outra(s) vacina(s) injectável(is), esta vacina deve ser sempre administrada num local injecção diferente.

### Efeitos indesejáveis

- **No local de administração:** dor, rubor, tumefacção local ou difusa no membro injectado, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente.
- **Alterações gerais:** febre, fadiga, reacções alérgicas (incluindo reacções anafilactóides).
- **Sistema nervoso:** sonolência, colapso ou estado semelhante ao choque (episódios de hipo-reactividade e hipotonia), convulsões.
- **Aparelho digestivo:** perda de apetite, diarreia, vômitos, obstipação, flatulência.
- **Perturbações do foro psiquiátrico:** agitação, perturbações do sono, choro fora do habitual (choro inconsolável prolongado).
- **Tecidos cutâneos e subcutâneos:** exantema, urticária, prurido.

## Conclusão da revisão da EMEA sobre benefício-risco dos anti-inflamatórios não esteróides não selectivos



A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) não selectivos permanece favorável. Esta conclusão surge na sequência de uma revisão, anunciada em Setembro de 2006, dos novos dados de segurança sobre o risco cardiovascular trombótico.

Desde Outubro de 2005, quando foram emitidas as recomendações iniciais, a EMA tem vindo a monitorizar activamente a segurança dos AINE não selectivos. Esta última revisão baseia-se em novos dados recentemente disponibilizados, bem como na análise da segurança cardiovascular, provenientes de estudos clínicos e epidemiológicos, que apontavam para um potencial aumento do risco trombo-embólico (nomeadamente enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) dos AINE não selectivos, especialmente quando administrados em doses elevadas e em tratamentos de longa duração. As anteriores revisões da segurança dos AINE não selectivos e dos AINE inibidores da cox-2 foram também tidas em consideração.

Assim, com base na informação actualmente disponível, a EMA concluiu que:

- Os AINE não selectivos constituem uma terapêutica importante para a **artrite** e outras **situações dolorosas**.
- Não é possível excluir o facto de que os AINE não selectivos possam estar associados a um **pequeno** aumento do **risco** absoluto de **eventos trombo-embólicos**, especialmente quando administrados em doses elevadas e durante longos períodos de tempo.
- A **relação benefício-risco** em geral dos AINE não selectivos permanece **favorável** quando administrados de acordo com a informação do medicamento, ou seja, tendo em consideração o perfil de segurança do AINE não selectivo em questão e os factores de risco individuais do doente (ex.: gastrointestinais, cardiovasculares e renais).

Reitera-se o aconselhamento anterior aos médicos e aos doentes no sentido de continuarem a utilizar a menor dose eficaz durante o mais curto período de tempo necessário para controlar os sintomas.

## O Que Notificar ?

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

- Causar a morte
- Por 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).

## Risco de Confusão entre Duas Formulações de Lopinavir/Ritonavir



Foi aprovada recentemente uma nova formulação de Kaletra® (lopinavir/ritonavir) em **comprimidos revestidos por película, na dosagem de 200/50 mg**, a qual está gradualmente a substituir, desde Outubro 2006, a anterior formulação em cápsulas doseadas a 133,3/33,3 mg.

Durante o período de transição, enquanto Kaletra® cápsulas moles

e Kaletra® comprimidos estiverem simultaneamente no mercado, é possível haver confusão no número de comprimidos que devem ser tomados, podendo resultar em potencial sobredosagem acidental.

O quadro abaixo resume as importantes diferenças entre as duas formulações de Kaletra®.

	Anterior Kaletra® Cápsulas	Novo Kaletra® Comprimidos
<b>Indicação</b>	Tratamento de infecções VIH-1 em doentes adultos e crianças.	
<b>Dosagem</b>	Cápsulas doseadas a 133,3/33,3 mg: 3 cápsulas, duas vezes ao dia.	Comprimidos doseados a 200/50mg: 2 comprimidos, duas vezes ao dia.
<b>Efeito de alimentos</b>	Deve ser tomado com alimentos.	Pode ser tomado com ou sem alimentos.
<b>Co-administração com efavirenz, nevirapina, amprenavir, ou nelfinavir</b>	4 cápsulas, duas vezes ao dia.	Não é recomendada a co-administração. Se a co-administração for clinicamente indicada, pode ser considerado um aumento da dose de Kaletra® comprimidos 200/50 mg de 2 para 3 comprimidos, duas vezes ao dia, com monitorização cuidadosa.
<b>Condições de conservação</b>	Conservar à temperatura ambiente (até 25°C) se usado no período de 42 dias. As cápsulas ou a solução oral refrigeradas permanecem estáveis até ao final do prazo de validade impresso no rótulo.	Conservar à temperatura ambiente. Não necessita refrigeração antes ou após dispensa.
<b>Cor e marcação</b>	Cor: laranja Marcação: Logótipo Abbott PK	Cor: amarela Marcação: Logótipo Abbott KA

Madalena Arriegas

## Plantas Medicinais de A a Z reacções adversas descritas



### • **Cardo-santo** (*Cnicus benedictus*) [blessed thistle]

- queimadura química da orofaringe e esófago (em altas doses)
- vómitos, diarreia

N.º citações Medline: 1

Principais usos descritos: estimulante do apetite, cicatrizante de úlceras e feridas, diurético

### • **Cáscara sagrada** (*Rhamnus purshiana*) [cascara sagrada, Californian buckthorn]

- habituação (uso continuado na obstipação crónica)
- cólicas intestinais
- náuseas, vómitos, diarreia
- colestase

N.º citações Medline: 4

Principais usos descritos: purgante (laxante catártico)

### • **Castanha da Índia** (*Aesculus hippocastanum*) [horse chestnut]

- neurotoxicidade grave (planta considerada "não segura" pela FDA)
- alergia, dermatite de contacto
- hepatotoxicidade
- potencial carcinogénico (uso cutâneo tópico)
- potenciação de efeito anticoagulante

N.º citações Medline: 16

Principais usos descritos: anti-inflamatório; hemorróidas, varizes

### • **Cebola** (*Allium cepa*) [onion]

- dispepsia?
- dermatite de contacto

N.º citações Medline: 13

Principais usos descritos: afecções das vias respiratórias, infecção urinária (anti-inflamatório, sedativo)

### • **Cipó-mil-homens** (*Aristolochia cymbiphera*) [Brazilian *Aristolochia species akin to snakeroot*]

- perturbação do sistema nervoso central, tipo "embriaguez" (em altas doses)
- abortivo (em altas doses)
- nefrotoxicidade, dispepsia, mutagénesis: todas as plantas contendo ácido aristolóquico

N.º citações Medline: 16

Principais usos descritos: dispepsia, tensão pré-menstrual, asma; sedativo

### • **Citronela** (*Cymbopogon nardus*) [citronella]

- ?

N.º citações Medline: 4

Principais usos descritos: repelente de insectos voadores

### • **Cominho** (*Cuminum cyminum*) [cumin]

- dermatite de contacto
- potenciação de efeito anticoagulante

N.º citações Medline: 1

Principais usos descritos: dispepsia, flatulência, cólicas abdominais

Nota1:

Os principais usos referidos são os mais frequentemente descritos na literatura, independentemente da evidência da sua eficácia. A sua menção não implica qualquer tipo de indicação terapêutica ou recomendação de uso por parte desta publicação.

Nota2:

O n.º de citações Medline destina-se apenas a dar uma ideia sobre a magnitude das publicações sobre reacções adversas associadas ao produto. Utilizaram-se como palavras-chave: "human side effect(s)", "toxicity in humans", "adverse reaction(s)".