



Notas do Editor

Frequentemente nos habituamos a utilizar termos e mesmo nomenclaturas nosológicas que, submetidos a uma reflexão mais aprofundada, se revela serem por vezes pouco precisos. Um bom exemplo constitui o uso relativamente indiscriminado e inespecífico mas informalmente consagrado da expressão “reação anafiláctica”, quando na realidade se descreve uma reacção anafilactóide ou uma RAM de outra natureza. O recurso a qualificativos de frequência (ex.: “muito frequente”, “raro”, etc), no que respeita à incidência de RAM, é outro exemplo.

Neste número ainda algumas advertências de segurança relativas a medicamentos utilizados em patologias tão diversas como a diabetes, esclerose múltipla, mieloma múltiplo, hepatite B e hemofilia.

Rosiglitazona advertências na patologia isquémica

A EMEA recomendou a actualização da informação do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI) de todos os medicamentos antidiabéticos que contenham rosiglitazona, no sentido da inclusão de:

- uma nova advertência para que este medicamento não seja utilizado em doentes com **doença isquémica cardíaca e/ou doença arterial periférica**.
- uma nova contra-indicação de modo a que não seja utilizado em doentes com **síndrome coronária aguda**, como angina e alguns

O que significam?!

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

FICHA TÉCNICA Director: Júlio Carvalho Editor: Rui Pombal Apoio Editorial: Alexandra Pêgo Corpo Redactorial: Ana Araújo, Cristina Rocha, Fátima Bragança, João Ribeiro Silva, Madalena Arriegas, Paula Roque, Pedro Marques Silva. Colaboração na Edição: Adélia Noronha. 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/reacoes_adversas/fichas_notificacao/index.html

Departamento de Farmacovigilância do INFARMED

Tel: 217 987 140 - Fax: 217 987 155

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte

Tel: 225 573 990 - Fax: 225 573 971

E-mail: 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: ufvt@sapo.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339

E-mail: urfsul@ff.ul.pt

tipos de enfarte do miocárdio, devido ao facto de a rosiglitazona não ter sido submetida a ensaios clínicos controlados neste grupo específico de doentes.

As alterações agora recomendadas ao RCM e FI foram realizadas como medida de acompanhamento decorrente da reavaliação dos benefícios e riscos da rosiglitazona e da pioglitazona finalizada pelo EMEA em Outubro de 2007 (ver Boletim anterior), tendo sido concluído que os **benefícios destes medicamentos antidiabéticos continuam a ser superiores aos riscos** decorrentes da sua utilização dentro das indicações aprovadas, mas que a informação relativa à rosiglitazona deveria ser alterada.

Tendo em conta a necessidade de uma visão global do risco cardiovascular associado à utilização dos medicamentos antidiabéticos, a EMEA encontra-se a rever as orientações para a investigação clínica neste campo.

Informação no sítio da EMEA:

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/4223208en.pdf>

Factor VIII recombinante risco de desenvolvimento de anticorpos inibidores



Os medicamentos com Factor VIII (FVIII) recombinante são utilizados na prevenção e tratamento da hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência de factor VIII congénita).

Uma das principais complicações do tratamento é o controlo deficiente da hemorragia relacionado com a formação de anticorpos (inibidores) contra o factor VIII. **O risco de desenvolver anticorpos inibidores é maior em doentes com hemofilia A grave**, comparativamente àqueles em que a doença é moderada ou ligeira.

O desenvolvimento de inibidores em doentes não tratados previamente deverá ser considerado como uma resposta normal do sistema imunitário a uma proteína estranha ao organismo. Contudo, o desenvolvimento de inibidores em doentes multitransfundidos e estabilizados, tratados previamente, poderá estar relacionado com as características do FVIII recombinante.

Os resultados da avaliação preliminar dos medicamentos recombinantes com Factor VIII foram divulgados pelo INFARMED em 2005. Nessa altura foi considerada a necessidade de realizar um workshop com peritos em FVIII e desenvolvimento de inibidores. As conclusões desse workshop realizado em 2006 foram disponibilizadas em:

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/12383506en.pdf>.

A avaliação de todos os dados disponíveis desde 2003 foi recentemente terminada ao nível da EMEA, destacando-se as seguintes conclusões:

- De acordo com dados actuais, não é possível estimar e comparar a incidência de inibidores entre os diferentes medicamentos com FVIII recombinante.
- Verifica-se uma tendência de recorrência de baixo título de inibidores de FVIII após a substituição de um medicamento com FVIII recombinante por outro, em doentes tratados previamente com mais de 100 dias de exposição. Como apenas em alguns destes casos se sabia que não tinham inibidores antes da substituição, não é possível concluir se esta observação está relacionada com uma recorrência real ou com a monitorização rigorosa dos doentes após a substituição.
- Não existe a necessidade de alterar os esquemas de tratamento estabelecidos com os medicamentos com FVIII recombinante. Contudo, foi incluída a seguinte advertência na secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento para cada um dos medicamentos com FVIII recombinante:

“Foram observados casos de recorrência de inibidores (baixo título), após troca de medicamentos com factor VIII recombinante, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição com historial de desenvolvimento de inibidores.”

- A colaboração entre os doentes e os centros de hemofilia é importante na detecção e registo de todos os dados sobre o desenvolvimento de inibidores em doentes hemofílicos. Os profissionais de saúde e os doentes poderão contribuir para a obtenção de dados mais robustos sobre a incidência de inibidores de FVIII participando em programas quer de registo, quer de vigilância pós-comercialização, de acordo com as recomendações e orientações mais recentes.
- **Os medicamentos com FVIII derivados do plasma não foram alvo de avaliação**, não podendo ser tirada qualquer conclusão sobre a ocorrência de inibidores associada à sua utilização.

Os doentes deverão continuar o tratamento e seguir as recomendações do seu médico, devendo consultá-lo imediatamente caso a hemorragia não seja controlada com as doses habituais do medicamento.

Natalizumab monitorização da função hepática



O natalizumab (Tysabri®) é um agente imunossupressor selectivo utilizado no tratamento da **esclerose múltipla com exacerbação-remissão**, ou seja, caracterizada por períodos sintomáticos alternando com períodos assintomáticos. Está indicado em doentes com elevada actividade da doença apesar do tratamento com interferão beta, ou quando a doença é grave e evolui rapidamente.

Novas advertências (EMEA) sobre lesões hepáticas a serem incluídas nos RCM e FI do Tysabri®:

- É aconselhada a monitorização da função hepática dos doentes a fazerem este medicamento.

- Os doentes que manifestem sinais de lesão hepática, tais como icterícia ou colúria, devem contactar o seu médico.

Bortezomib contra-indicado na doença pulmonar aguda difusa infiltrativa e na doença pericárdica



O Velcade®, cuja substância activa é bortezomib, está indicado no tratamento do **mieloma múltiplo em progressão** em doentes que tenham recebido pelo menos uma terapêutica prévia e que já tenham sido sujeitos, ou que não possam recorrer, ao transplante de medula óssea. A EMEA concluiu que os benefícios deste medicamento são superiores aos riscos, excepto na doença pulmonar aguda difusa infiltrativa e na doença pericárdica, recomendando a contra-indicação do seu uso nestes doentes.

Antes de se iniciar o tratamento com Velcade® em novos doentes recomenda-se que seja realizada uma **radiografia de tórax** e que seja considerado o **perfil de benefício-risco individual**.

Telbivudina risco de neuropatia periférica



Sebivo® (telbivudina) está indicado como monoterapia no tratamento da **hepatite B crónica** em doentes adultos com doença hepática compensada e evidência de replicação viral, níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevados e evidência histológica de inflamação activa e/ou fibrose.

Foram notificados **pouco frequentemente** casos de neuropatia periférica em doentes tratados com telbivudina em monoterapia. Num ensaio clínico, em que se investigava a combinação terapêutica de telbivudina (600 mg/dia) com peginterferão alfa-2a (180 µg/semana), foi observado um aumento do risco de neuropatia periférica.

Este aumento do risco não pode ser excluído com outros interferões alfa (pegilado ou standard), para além do benefício desta combinação não estar ainda estabelecido.

A EMEA recomendou a inclusão de novas advertências na informação de Sebivo®, tendo como objectivo dar conhecimento aos médicos do risco de neuropatia periférica em doentes com hepatite B crónica tratados com este medicamento, apesar de o mesmo ainda não está a ser comercializado em Portugal. Assim, os médicos deverão monitorizar cuidadosamente os seus doentes relativamente a sinais de neuropatia periférica e reconsiderar as opções de tratamento em caso de suspeita de desenvolvimento desta complicação.

Reacções de Hipersensibilidade a Medicamentos algumas dicas...



Reacção anafiláctica ou anafilactóide?

Reacção anafiláctica

Resulta da libertação de mediadores químicos endógenos na sequência da reacção entre anticorpos da classe IgE da superfície celular e um antigénio que tenha sido reintroduzido, ou seja, no contexto de um **segundo contacto** com o antigénio (medicamento, por exemplo). Por definição, não pode ocorrer um choque anafiláctico numa primeira administração de um medicamento. Este tipo de RAM habitualmente ocorre no início de uma segunda ou subsequente exposição ao mesmo, até anos depois do primeiro contacto, surgindo na maioria dos casos **entre alguns minutos a duas horas** após a administração oral ou parentérica. Estão, no entanto, descritos casos que surgem a meio de um curso terapêutico inicial.

O choque que ocorre na sequência de uma primeira exposição a um medicamento resulta de uma reacção **idiosincrática** ou, possivelmente, de **alergia cruzada**.

Reacção anafilactóide

Diz respeito a reacções, geralmente induzidas por medicamentos, que reflectem a libertação dos mesmos mediadores químicos, **mas** sem a intervenção de anticorpos IgE.

A reacção de hipersensibilidade é grave?

Nas formas mais ligeiras, envolve apenas a pele e tecidos subcutâneos: eritema generalizado, urticária, edema periorbitário ou angioedema. Nos casos de maior gravidade, sugere envolvimento respiratório, cardiovascular ou gastrointestinal: dispneia, pieira, estridor, náuseas, vômitos, tonturas/sensação de desmaio, suores, aperto torácico, dor abdominal... eventualmente evoluindo para colapso e perda de consciência.

É um angioedema?

Pontos-chave:

- Edema súbito, localizado e reversível da derme profunda, hipoderme e/ou mucosas.
- Mais frequentemente ao nível da face, lábios, mãos, pés, genitais.

- Localização única ou localizações múltiplas, por vezes assimétricas.
- Pode ocorrer simultaneamente ou em alternância com urticária.
- Eventualmente: dor abdominal, vômitos e/ou diarreia.

O choque é anafiláctico?

A presença de sinais de alergia – **urticária, erupção cutânea, angioedema, dispneia asmátiforme** – aponta para choque anafiláctico, ajudando a destrinchá-lo de outros tipos de choque, nomeadamente por falência cardíaca (choque cardiogénico) ou por diminuição do volume de sangue circulante (choque hipovolémico). No entanto, a ausência de sinais de alergia ao nível da pele e mucosas não exclui o choque anafiláctico.

Por outro lado, se o doente apresentar **taquicardia** (frequência cardíaca acelerada), em princípio poder-se-á excluir a síncope vasovagal (“desmaio”), em que caracteristicamente há retardamento da frequência cardíaca (bradicardia).

Um recurso útil na net, em linguagem simples mas tecnicamente precisa:

<http://www.allergyclinic.co.nz/guides/12.html>

Benahmed S, Picot M-C, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. Arch Intern Med 2005;165:1500-5.
Benichou C Ed. Adverse drug reactions – a practical guide to diagnosis and treatment. John Wiley & Sons; Chichester 1994.

Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2004;114:371-6.

Zampino MR, Corazza M, Virgili A. Drug-induced non-histaminergic angioedema. G Ital Dermatol Venereol 2004;139:31-46.

Reacção adversa frequente ou rara?*



Muito frequente ≥ 1 caso por cada 10 expostos

Frequente: $\geq 1/100$ mas $< 1/10$

Pouco frequente: $\geq 1/1.000$ mas $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$ mas $< 1/1.000$

Muito rara: $< 1/10.000$

*Convenção MedDRA sobre frequência

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).

FICHA DE NOTIFICAÇÃO MÉDICOS

FICHA DE NOTIFICAÇÃO FARMACÊUTICOS

FICHA DE NOTIFICAÇÃO ENFERMEIROS

Plantas Medicinais de A a Z

reações adversas descritas

- **Ipê-Roxo / Pau d'Arco** (*Tabebuia avellaneade*) [pau d'arco]
 - possível interação com anticoagulantes (potenciação)

N.º citações Medline: 3

Principais usos descritos: imunomodulador, citotóxico, antibacteriano, antifúngico

- **Limão** (*Citrus limon*) [lemon]
 - erosão do esmalte dentário

N.º citações Medline: 23

Principais usos descritos: antioxidante, microbicida; nefrolitíase cálcica hipocitrúrica

- **Malva** (*Malva sylvestris*) [mallow]
 - abortifaciente?

N.º citações Medline: 1

Principais usos descritos: anti-inflamatório, laxante

- **Mamão / Papaia** (*Carica papaya*) [pawpaw]
 - abortifaciente?
 - dermatite de contacto

N.º citações Medline: 5

Principais usos descritos: digestivo, antiparasitário, diurético, emoliente, laxante

- **Maracujá** (*Passiflora alata*) [passion flower]
 - hipotensão
 - potenciação de efeito sedativo de medicamentos, depressão do SNC (altas doses)
 - interação com anticoagulantes e IMAO

N.º citações Medline: 4

Principais usos descritos: sedativo indutor do sono, antispasmódico, analgésico

- **Marroio** (*Marrubium vulgare*) [horehound]
 - disritmia cardíaca (altas doses)
 - dispepsia

N.º citações Medline: 1

Principais usos descritos: expectorante, vasodilatador, diurético, antiparasitário

- **Mil-folhas** (*Achillea millefolium*) [yarrow]
 - dermatite de contacto

N.º citações Medline: 5

Principais usos descritos: hemostático, hipotensor, antidispéptico, anti-hemorroidário

- **Milho** (*Zea mays*) [corn, maize]
 - hipotensão (diurese), hipocaliemia

N.º citações Medline: 83

Principais usos descritos: diurético, uricosúrico, antispasmódico

- **Mirtilo** (*Vaccinium myrtillus*) [blueberry]
 - ?

N.º citações Medline: -

Principais usos descritos: antidiarreico, bactericida, hipoglicemiante

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 nº de citações Medline destina-se apenas a dar uma ideia sobre a magnitude das publicações sobre reações adversas associadas ao produto. Utilizaram-se como palavras-chave: "human side effect(s)", "toxicity in humans", "adverse reaction(s)".