



Notas do Editor

Iniciamos neste Número do Boletim um ciclo em que será dado particular destaque a um aspecto extremamente relevante, mas por vezes menos lembrado em farmacovigilância e gestão do risco do medicamento: interações medicamentosas. Um exemplo clássico, mencionado num dos artigos, tem a ver com a potenciação do prolongamento do intervalo QT a que se associa risco de arritmia cardíaca grave.

Não haveria melhor maneira de dar o sinal de partida para este ciclo sobre interações do que com um artigo do Prof. Doutor Luz Rodrigues, com um ponto da situação sobre as dificuldades que este tema coloca no dia-a-dia dos prescretores, bem como no que diz respeito à desejável efectividade da comunicação de risco.

Interações Medicamentosas e minimização do risco

A complexidade dos mecanismos envolvidos e a necessidade de interromper as diferentes vias do processo fisiopatológico têm conduzido à administração em simultâneo de vários fármacos. Além disso, a coincidência de diferentes patologias num mesmo doente leva à prescrição de medicamentos que podem interagir entre si. Isto é, a administração de mais do que um medicamento pode modificar o efeito farmacológico do outro e, logo, desencadear uma interação medicamentosa. A probabilidade de ocorrência de interações é tanto maior quanto maior for a administração de medicamentos. A alteração provocada pode ser desejável e sinérgica potenciando o efeito terapêutico, ou indesejável reduzindo o efeito terapêutico ou provocando um efeito adverso.

Os doentes idosos são particularmente vulneráveis aos efeitos indesejáveis das interações medicamentosas devido a estarem sujeitos à prescrição de múltiplos medicamentos e, em parte, por apresentarem uma redução da depuração renal dos fármacos e uma diferente resposta aos medicamentos.

Todavia, muitas das interações medicamentosas descritas, particularmente as de natureza farmacocinética, não têm relevância clínica e não afectam o resultado terapêutico. Outras, devido à sua gravidade, levam a que seja contra-indicado a utilização em simultâneo desses medicamentos ou a um ajustamento da dose.

Pode ser difícil determinar a responsabilidade de um medicamento numa interação observada num doente a quem foram administrados diversos medicamentos. Dois factores podem ajudar a esclarecer a imputabilidade desse medicamento: a **relação temporal** da reacção e a **plausibilidade biológica**.

As interações relatadas na literatura médica são, por vezes, difíceis de adaptar à prática clínica porque estas não ocorrem em todos os doentes que recebam fármacos capazes de interagir. A grande **variabilidade inter-individual** na farmacocinética e na farmacodinamia explica em parte a variabilidade do efeito clínico.

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

Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (Farmacovigilância) do INFARMED I.P.
Tel: 217 987 140 - Fax: 211117541
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte
Tel: 225 513 681 - Fax: 225 513 682
E-mail: ufn@med.up.pt

OU
Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro
Tel: 239 480 100 - Fax: 239 480 117
E-mail: ufc@aibili.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo
Tel: 217 802 120 - Fax: 217 802 129
E-mail: ufvlt@sapo.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul
Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339
E-mail: urfsul@ff.ul.pt

Em regra, as interações medicamentosas classificam-se em **farmacocinéticas** (quando um fármaco interfere com a absorção, distribuição, metabolismo, ou eliminação de outro) ou **farmacodinâmicas** (quando os fármacos actuam nos mesmos receptores, locais de acção, ou sistemas fisiológicos). As interações de fármacos *in vitro*, isto é, a sua precipitação quando misturados em soluções para administração endovenosa, são designadas por **incompatibilidades farmacêuticas** e não são, geralmente, consideradas como interações medicamentosas por ocorrerem antes da entrada no organismo.

Os fármacos podem interagir em diferentes fases da farmacocinética, o que torna difícil a atribuição de uma interacção a um único mecanismo. Por exemplo, a amiodarona aumenta a concentração sérica da digoxina devido principalmente à inibição da excreção renal, mas também inibe a excreção hepato-biliar e a ligação tecidual, para além de aumentar a absorção.

Na interacção farmacodinâmica, a cinética do fármaco não é modificada, mas observa-se a alteração dum efeito dum medicamento por outro. Por exemplo, os aminoglicosídeos potenciam o efeito bloqueador neuromuscular da succinilcolina ou de um relaxante muscular não-despolarizante.

A **extrapolação** de uma interacção observada com um medicamento para outros da mesma classe fármaco-terapêutica é frequente. Quando a interacção envolve **mecanismos farmacodinâmicos**, a extrapolação é aceitável e pode ser relevante, mas para as interações farmacocinéticas não devem ser realizadas idênticas inferências. Por exemplo, os antagonistas dos receptores H₂ da his-

► tamina têm efeitos semelhantes na redução da secreção ácida gástrica, mas as interações farmacocinéticas com o propranolol ocorrem frequentemente com a cimetidina (inibidor do CYP) e raramente com os outros.

Fontes de informação

A multiplicidade de interações medicamentosas e o seu significado clínico não são fáceis de gerir clinicamente. Diversos meios informativos e publicações de consulta simplificada têm sido produzidos com o objectivo de ajudar o clínico. A sua utilização contribui para reduzir os erros da prescrição farmacológica. No entanto, diversos factores limitam a consulta destes meios de informação, tornando pouco frequentes a sua utilização nos cuidados de saúde. As razões para este comportamento de não adesão dos médicos incluem a tendência para reduzir a rentabilidade do trabalho clínico, e os excessivos avisos de interações com significado dúbio ou mesmo ausente que não auxiliam a prática clínica.

Uma análise comparativa de quatro fontes diferentes de informação, do *British National Formulary* do Reino Unido, do *Vidal's Interactions médicamenteuses* de França, e do *Drug Interaction Facts* e do *Micromedex Drug-Reax System*, ambos dos Estados Unidos, mostrou que existem diferentes sistemas para descrever importantes interações medicamentosas.

Assim, o **British National Formulary** utiliza marcas para assinalar associações de medicamentos potencialmente perigosas, e que devem ser evitadas ou prescritas com precaução e adequada monitorização.

O **Vidal's Interactions médicamenteuses** apresenta quatro níveis de gravidade a que correspondem recomendações para a prática clínica: contra-indicação (absoluta), evitar (contra-indicação relativa), precaução (associação possível se as recomendações forem seguidas), e tomar em consideração (sem recomendação específica).

O **Drug Interaction Facts** e o **Micromedex Drug-Reax System** classificam a gravidade de uma interacção em três classes – *major*, moderada, e *minor* –, mas analisam o grau da documentação em cinco categorias atribuindo designações diferentes: estabelecido, provável, suspeito, possível, e improvável para o primeiro, e excelente, bom, razoável, medíocre, e improvável para o segundo. Baseado nestas duas análises, o *Drug Interaction Facts* confere ainda a cada interacção uma significância de 1 a 5.

As diferenças entre estas publicações são significativas. Numa análise, em 50 medicamentos, das interações classificadas como *major* em qualquer uma destas publicações, cerca de 14% a 44% não foram relatadas nas outras publicações. Por exemplo, no *British National Formulary*, 80 interações que foram classificadas como perigosas e 18 com o aviso de evitar ou contra-indicadas, não foram mencionadas nas outras fontes de informação. Observa-se, assim, uma falta de consistência na inclusão e na graduação da gravidade entre as diferentes publicações.

Diversas razões podem explicar estas discrepâncias, nomeadamente, diferentes critérios de inclusão, a inclusão ou exclusão de diferentes fontes de evidência (por, exemplo, artigos em diferentes idiomas, dados não publicados dos produtores dos medicamentos), diferentes premissas acerca dos chamados efeitos de classe, ou a falta de consenso acerca da classificação da gravidade de uma interacção e do modo de avaliar a sua relevância clínica.

Estas disparidades não podem ser atribuídas a deficientes análises de qualquer das publicações. Elas podem reflectir a falta de padronização da terminologia usada na classificação das interações medicamentosas e a ausência de uma sustentada evidência epidemiológica em que se deve basear a avaliação da relevância clínica das interações medicamentosas. As **divergências** encontradas parecem, assim, evidenciar a dificuldade em proporcionar informação útil e fiável aos médicos prescritores.

De um modo ideal, a informação sobre um medicamento deveria listar as interações potenciais, referindo para cada uma delas o mecanismo de acção envolvido, a relação com as doses dos fármacos, a evolução temporal da interacção, os factores que podem modificar a susceptibilidade individual à interacção, a gravidade, e a probabilidade da sua ocorrência. Na prática, contudo, esta informação raramente está disponível.

Muitas das interações medicamentosas são fundamentadas em casos anedóticos ou em pequenos estudos. Muitos dos casos anedóticos não são confirmados por subsequentes estudos. Além disso, mesmo quando uma interacção está bem estabelecida pode ser difícil prever o risco num doente individual.

Parece, portanto, consensual que precisamos de uma **forma padronizada de informação** que deve comunicar em termos simples ao prescritor a natureza do risco acerca das interações medicamentosas e a qualidade da evidência em que a associação encontrada se baseia. A criação de um consenso no modo como esta informação deve ser formulada, iria contribuir para o médico estar mais alerta para a necessidade de procurar conhecer as interações medicamentosas, de as saber interpretar e de como actuar. Quando tal for possível, poderemos aceder em segundos a esta informação, por exemplo, no sítio do INFARMED.

H. Luz Rodrigues

Professor de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

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).

Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo



A Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo (UFLVT) iniciou a sua actividade no ano de 2001 e tem o seu centro operacional no Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica da Faculdade de Medicina de Lisboa. A sua direcção está a cargo da Prof. Doutora Cristina Sampaio, sendo a coordenação médica assegurada pelo Dr. Mário Miguel Rosa. Entre os vários colaboradores da UFLVT há um conjunto de competências técnico-científicas na área da Farmacovigilância que asseguram a realização das actividades a que se dedica. A UFLVT é uma estrutura integrada no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e, por isso, partilha com o SNF o seu objectivo geral que se traduz no propósito de tornar mais eficiente a recolha, tratamento e estudo dos dados de farmacovigilância que permitam uma intervenção atempada das autoridades competentes em matéria de garantia da qualidade e segurança dos medicamentos. A **população coberta** pelas actividades da UFLVT é a população servida pelas **unidades de Saúde públicas e privadas da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo**.

A **divulgação do Sistema Nacional de Farmacovigilância** e a promoção da notificação espontânea na área adstrita à UFLVT junto dos diversos profissionais de saúde e potenciais notificadores é uma das prioridades da Unidade. De forma a atingir este objectivo, a UFLVT tem vindo a desenvolver actividades regulares de divulgação destinadas aos potenciais notificadores e que incidem sobre os temas e áreas mais relevantes para a identificação, diagnóstico e notificação das RAM.

Destaca-se também a **formação e informação** dos colaboradores e potenciais notificadores como sendo outra das prioridades da UFLVT, tendo sido desenvolvidas actividades regulares de formação e informação versando temáticas sectoriais particulares, destinadas a populações-alvo específicas e incidindo sobre os temas e áreas mais relevantes para a utilização racional dos medicamentos e que têm tido ao longo dos anos um acolhimento entusiástico por parte dos profissionais de saúde.

Desde a sua criação que os objectivos da UFLVT foram o **desenvolvimento de metodologias e protocolos científicos** aplicáveis à farmacovigilância bem como o **envolvimento próximo das instituições hospitalares** abrangidas pela UFLVT, em paralelo com a divulgação do SNF. Neste sentido, a UFLVT desenvolveu diversos protocolos e realizou vários estudos farmacoepidemiológicos no Hospital de Santa Maria, nas áreas da Medicina Interna e da Pediatria. Procede também a outro tipo de estudos, como meta-análises de publicações em farmacoepidemiologia. Tem ainda, ao longo dos seus anos de desenvolvimento, suportado vários trabalhos de mestrado e doutoramento.

A Unidade tem como actividade de rotina o **processamento das notificações** voluntárias por profissionais de saúde, procedendo à sua recepção, classificação, validação e imputação de causalidade e introdução na base de dados do SNF.

A UFLVT pretende continuar a otimizar a massa crítica que acumulou, expandindo a sua actividade em áreas da farmacoepidemiologia emergentes no nosso País.

UFLVT

Rasilez® e restantes medicamentos contendo Aliscireno: precaução com angioedema



O aliscireno, o primeiro da classe farmacológica dos inibidores directos da renina, está autorizado na União Europeia desde Agosto de 2007 para o tratamento de hipertensão arterial essencial, sob as denominações comerciais **Rasilez®, Enviage®, Sprimeo®, Tekturna® e Ripraz®**.

Na sequência da notificação de casos de angioedema ou reacções semelhantes com medicamentos contendo aliscireno, o Comité CHMP

da EMEA avaliou os dados disponíveis e concluiu que o **benefício** dos medicamentos com aliscireno no tratamento da hipertensão essencial **continua a superar os riscos**.

No entanto, recomendou a inclusão de uma nova contra-indicação na informação de segurança do aliscireno, determinando que este não deve ser utilizado em doentes que tenham tido **angioedema** aquando de administrações anteriores de aliscireno. A EMEA recomenda também a inclusão de uma advertência relativa à necessidade de interromper o tratamento e procurar aconselhamento médico, caso os doentes desenvolvam sinais de **angioedema**.

Raptiva® (efaluzumab) suspensão recomendada



O Raptiva® (efaluzumab) foi autorizado na União Europeia em 2004 para o tratamento do doente adulto com psoríase crónica em placas, moderada a grave, que não responde, ou tem uma contra-indicação, ou não tolera outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA (psoraleno e UV-A).

Na sequência da notificação de casos de reacções adversas graves associadas à utilização do Raptiva®, a Comissão Europeia solicitou ao CHMP uma revisão dos dados de segurança e eficácia disponíveis, a partir dos quais se concluiu que os riscos deste medicamento superam os seus benefícios, pelo que foi recomendada a suspensão da AIM na União Europeia.

Recomendações para os prescritores:

- Não prescrever Raptiva® a novos doentes; rever o tratamento dos doentes já medicados para encontrar uma **alternativa terapêutica** mais adequada.
- **Não interromper o tratamento abruptamente** (o que poderá causar um agravamento ou recorrência da doença), mas sim considerar tratamentos alternativos.
- Os efeitos do Raptiva® no sistema imunitário mantêm-se durante cerca de **8 a 12 semanas**, pelo que os médicos deverão continuar a **monitorizar** cuidadosamente todos os doentes que estiveram em tratamento com Raptiva® relativamente a **sintomas neurológicos e sintomas de infecção**, mesmo depois da suspensão do tratamento!

Fareston® (toremifeno): atenção à possibilidade de prolongamento do intervalo QT



O Fareston® (toremifeno) - derivado não-esteróide do trifeniletileno de efeito predominantemente antiestrogénico - encontra-se autorizado na União Europeia desde 1996, para o tratamento hormonal de primeira linha do cancro da mama metastático, hormono-dependente, nas doentes pós-menopáusicas.

O CHMP realizou uma revisão dos dados de segurança deste medicamento, em particular dos efeitos cardíacos, devido à suspeita de que a sua utilização poderia levar ao prolongamento do intervalo QT. O prolongamento do intervalo QT encontra-se, por sua vez, associado a risco de arritmias ventriculares. O CHMP concluiu que os benefícios do Fareston® continuam a ser superiores aos riscos. No entanto, a sua utilização deve ser restringida.

Fareston® (toremifeno) **não** deve continuar a ser utilizado em doentes com:

- Intervalo **QT** prolongado.
- Alterações electrolíticas, particularmente **hipocaliemia**.
- **Bradycardia** clinicamente relevante.
- **Insuficiência cardíaca** clinicamente relevante, com fracção de ejeção ventricular esquerda reduzida;
- História de **arritmia sintomática**;
- Não deve ainda ser utilizado concomitantemente com **outros medicamentos que prolonguem o intervalo QT**.

Comorbilidade mais que idade é factor preditivo de reinternamento por RAM

Neste estudo procuraram identificar-se, no universo de todos os hospitais públicos e privados da Austrália Ocidental, factores preditivos, em idosos, de reinternamento hospitalar motivado por RAM. Concluiu-se que o aumento da idade não tinha efeito significativo na ocorrência de reinternamentos. Pelo contrário, estiveram fortemente associados com maior risco de internamento factores de comorbilidade como: insuficiência cardíaca congestiva, vasculopatia periférica, doença pulmonar crónica, doença reumatológica, doença hepática de qualquer grau, diabetes moderada ou complicada, doença renal e doença oncológica de qualquer tipo ou estadio. Já patologias necessitando de cuidados continuados, como doença cerebrovascular, demência e paraplegia, se associaram a probabilidade mais reduzida de reinternamento.

Zhang M, Holman CDJ, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. *BMJ* 2009;338:a2752

Os “produtos naturais” naturalmente também causam reacções adversas...

O Sistema de Farmacovigilância italiano recebeu, entre Abril 2002 e Setembro 2008, um total de 315 notificações espontâneas de reacções adversas a produtos “naturais”, incluindo plantas medicinais, produtos homeopáticos, suplementos alimentares e outros. Vinte destas notificações reportavam-se ao uso de própolis, incluindo em crianças, geralmente no contexto de infecções respiratórias altas ou de aplicação tópica na pele ou mucosa oral; 18 foram reacções alérgicas, por vezes com manifestações graves que motivaram recurso a serviços de urgência.

Menniti-Ippolito F. *In the Veneto propoli not always good. Focus: Bollettino di Farmacovigilanza*: 5, No. 54, Dec 2008

Hipoglicemias inesperadas

Numa carta ao Editor, este grupo de Singapura chama a atenção para um surto bizarro de hipoglicemias associadas ao uso de plantas medicinais ilegalmente comercializadas para o tratamento da disfunção eréctil e contaminadas com gliburida (antidiabético oral). Registaram-se vários casos graves de neuroglicopenia e inclusiva-

mente a morte de quatro pacientes. É salientada a importância de, perante um quadro de hipoglicemia dificilmente explicável, pesquisar um possível consumo de produtos contrafeitos/contaminados por agentes hipoglicemiantes.

Kao SL, Chan CL, Lim CCT, Dalan R, Gardner D, Pratt E, Lee M, Lee KO. *N Engl J Med* 360:7 nejm.org february 12, 2009 734-5

Não se agite antes de usar?

O posicionamento corporal pode influenciar características fisiológicas como perfusão, função digestiva e volume plasmático as quais, por sua vez, poderão interagir com factores determinantes da farmacocinética dos medicamentos (dissolução, absorção, distribuição, metabolismo, excreção). As posturas que favorecem o esvaziamento gástrico (sentado, em pé ou em decúbito lateral direito) aceleram a absorção dos medicamentos administrados por via oral. Também variações no fluxo sanguíneo hepato-esplâncnico podem afectar o metabolismo de fármacos orais; por exemplo, calcula-se que haja uma redução da perfusão hepática da ordem dos 37% na posição ortostática (de pé) em comparação com o decúbito dorsal (deitado de costas). Os autores concluem que o posicionamento do doente pode ser um mecanismo eficaz para promover ou retardar a absorção de alguns medicamentos em determinados contextos clínicos (ex.: ingestão tóxica, doentes acamados). Acrescentamos que talvez estes factores posicionais possam ter alguma influência na ocorrência de RAM cujo mecanismo seja significativamente dependente de variáveis farmacocinéticas.

Queckenberg C, Fuhr U. *Eur J Clin Pharmacol* (2009) 65:109–119.

Notificações Espontâneas de RAM Recebidas de Profissionais de Saúde Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) 2008

Total de notificações recebidas	840
Norte	318
Médicos	149
Farmacêuticos	129
Enfermeiros	40
Centro, Madeira e Açores	129
Médicos	50
Farmacêuticos	53
Enfermeiros	26
Lisboa e Vale do Tejo	318
Médicos	161
Farmacêuticos	124
Enfermeiros	33
Sul	75
Médicos	28
Farmacêuticos	42
Enfermeiros	5

O que significam?!

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

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA