

## Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se sobre o risco de tuberculose associado ao tratamento com inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e sobre a interação entre os contraceptivos hormonais e a erva de São João ou Hipericão. A agência reguladora do Reino Unido conduziu uma revisão da evidência onde confirma um ligeiro risco acrescido de tromboembolismo venoso associado aos contraceptivos hormonais. As atividades, incluindo publicações científicas, e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) referentes ao primeiro trimestre de 2014 são apresentados. Destacam-se, ainda, os protocolos de colaboração entre a UFC e as Ordens Profissionais, nomeadamente a Ordem dos Enfermeiros e a Ordem dos Farmacêuticos.

### Nesta edição:

Notas de segurança	2
Atividade científica da UFC	4
Resultados da atividade da UFC	6
Q&A	7

### Pontos de especial interesse:

- ◆ Inibidores do fator de necrose tumoral alfa: risco de tuberculose.
- ◆ Contraceptivos hormonais e tromboembolismo venoso: revisão confirma risco ligeiro.
- ◆ Erva de São João ou Hipericão: interação com contraceptivos hormonais, incluindo implantes, reduz efeito contraceptivo.

## Notas de Segurança

### Inibidores do fator de necrose tumoral alfa: risco de tuberculose

Existe um risco acrescido de tuberculose, ou reativação de tuberculose latente, durante o tratamento com inibidores do fator de necrose tumoral alfa (inibidores do TNF- $\alpha$ ). A tuberculose, em doentes tratados com inibidores do TNF- $\alpha$ , pode levar a situações de risco de vida, sendo conhecidos casos fatais. Os inibidores do TNF- $\alpha$  são contraindicados em doentes com tuberculose ativa ou outras infeções graves. Os doentes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose ativa e latente antes de iniciarem o tratamento com um inibidor do TNF- $\alpha$ . Os doentes devem ser monitorizados para doenças infecciosas, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento.

Os inibidores do TNF- $\alpha$  são uma classe de medicamentos biológicos que bloqueiam a citocina pró-inflamatória TNF- $\alpha$ . Os inibidores do TNF- $\alpha$  autorizados em Portugal são o adalimumab, o certolizumab, o etanercept, o golimumab e o infliximab. Os inibidores do TNF- $\alpha$  são utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes, tais como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, doença de Crohn, colite ulcerosa, psoríase e artrite psoriática.

#### Aumento do risco de tuberculose

O TNF- $\alpha$  desempenha um papel importante nos processos inflamatórios, estando envolvido em doenças autoimunes e nas respostas imunitárias à infeção. A inibição do TNF- $\alpha$  aumenta a suscetibilidade a doenças infecciosas, incluindo tuberculose, e aumenta o risco de reativação de tuberculose latente. Um risco acrescido de tuberculose em doentes tratados com inibidores do TNF- $\alpha$  foi demonstrado em estudos observacionais. Relatos de casos de tuberculose, incluindo casos fatais, em doentes tratados com inibidores de TNF- $\alpha$  continuam a ser reportados através da notificação espontânea de reações adversas a medicamentos. Existem casos de tuberculose extrapulmonar, que se pode apresentar como doença local ou disseminada.

#### Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ Os inibidores do TNF- $\alpha$  estão contraindicados em doentes com tuberculose ativa ou outras infeções severas.
- ◆ Deve avaliar todos os doentes com tuberculose ativa ou latente antes de iniciar o tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$ . Esta avaliação deve incluir: antecedentes de contato com tuberculose ou história de terapia imunossupressora; teste da tuberculina; e radiografia torácica.
- ◆ Deve ter em conta o risco de falsos-negativos no teste da tuberculina, especialmente em doentes gravemente doentes ou imunocomprometidos.
- ◆ Se o diagnóstico de tuberculose ativa está confirmado, não deve iniciar o tratamento com um inibidor TNF- $\alpha$ .
- ◆ Se a tuberculose latente está diagnosticada, deve iniciar tratamento para esta infeção antes de iniciar o tratamento com um inibidor do TNF- $\alpha$ .
- ◆ Se existe suspeita de tuberculose latente, deve considerar terapia antituberculosa antes de iniciar o tratamento com um inibidor do TNF- $\alpha$ .
- ◆ Os doentes com doenças infecciosas, incluindo a tuberculose, devem ser intensivamente monitorizados antes, durante e após o tratamento com um inibidor do TNF- $\alpha$ .
- ◆ Deve informar todos os doentes que estes devem procurar um médico se alguns dos sintomas de tuberculose se desenvolver durante ou após o tratamento com um inibidor do TNF- $\alpha$  (por exemplo, tosse persistente, perda de peso, temperatura alta).

## Contraceptivos hormonais e tromboembolismo venoso: revisão confirma risco ligeiro

Uma revisão da evidência mais recente sobre o risco de tromboembolismo venoso associado à toma de contraceptivos hormonais concluiu que:

- O risco da formação de coágulos com baixas doses de contraceptivos hormonais é reduzido;
- Existe forte evidência de que o risco de tromboembolismo venoso pode variar entre os vários medicamentos, dependendo do progestagénio;
- Os contraceptivos orais que contêm levonorgestrel, noretisterona ou norgestimato estão associados a um menor risco de tromboembolismo venoso;
- Os benefícios de qualquer contraceptivo hormonal superam os riscos de eventos adversos graves;
- Os médicos e as utentes devem estar atentos aos principais fatores de risco para a ocorrência de tromboembolismo venoso e aos seus sinais e sintomas.

Em Janeiro, a MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) lançou um alerta para informar dos resultados de uma revisão da evidência mais recente sobre o risco de tromboembolismo venoso associado a contraceptivos hormonais. Foi confirmado que o risco de tromboembolismo venoso é reduzido com baixas doses de contraceptivos hormonais (etinilestradiol < 50 microgramas) e que os contraceptivos hormonais que estão associados ao menor risco de tromboembolismo venoso são aqueles que contêm levonorgestrel, noretisterona e norgestimato. As estimativas do risco de tromboembolismo venoso associado a cada um dos progestagénios, e que se apresentam na tabela seguinte, foram calculadas tendo como referência o levonorgestrel.

Progestagénio do contraceptivo hormonal (combinado com etinilestradiol)	Risco Relativo vs. Levonorgestrel	Incidência estimada (por 10000 mulheres por ano)
Não utilizadora, não grávida	-	2
Levonorgestrel	-	5-7
Norgestimato; noretisterona	1.0	5-7
Gestodeno; desogestrel; drospirenona	1.5-2.0	9-12
Etonogestrel; norelgestromina	1.0-2.0	6-12

Nota: Atualmente, não existe evidência suficiente que permita estimar o risco associado a contraceptivos orais combinados contendo nomegestrol + estradiol e aqueles contendo dienogest + etinilestradiol ou estradiol.

A **MHRA** (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) é a agência responsável pela regulação dos medicamentos e dispositivos médicos no Reino Unido.

### Informação sobre o produto atualizada

Os Resumos das Características do Medicamento e os Folhetos Informativos foram atualizados refletindo as atuais interpretações da mais recente evidência.

A MHRA **não recomenda** a utilização destes medicamentos em utentes sujeitas a uma cirurgia major ou a um período de imobilização prolongada; fumadoras ou com mais de 35 anos de idade.

### Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ Não existe necessidade de alterar os contraceptivos hormonais com base nesta revisão e na informação atualizada.
- ◆ Quando prescrever um contraceptivo hormonal considere: qualquer contra-indicação para uso; a diferença no risco de tromboembolismo venoso entre os vários medicamentos; e os fatores de risco de cada utente.
- ◆ Reavalie periodicamente os fatores de risco de cada utente.
- ◆ Discuta o risco de tromboembolismo venoso com cada utente, e esteja ciente dos sinais e sintomas de tromboembolismo venoso quando prescrever um contraceptivo hormonal.
- ◆ Considere a possibilidade de tromboembolismo venoso associado a contraceptivos hormonais na presença de uma utente com sintomatologia relevante.
- ◆ Questionar todas as utentes com sinais e sintomas de tromboembolismo venoso se tomam medicação concomitante para além dos contraceptivos hormonais.

## Erva de São João ou Hipericão: interação com contraceptivos hormonais, incluindo implantes, reduz efeito contraceptivo

A Erva de São João ou Hipericão interage com os contraceptivos hormonais. Esta interação reduz a efetividade destes medicamentos e aumenta o risco de gravidez não planeada. Isto aplica-se a todos os contraceptivos hormonais, exceto aos dispositivos intrauterinos, para os quais ainda não há dados disponíveis.



Erva de S. João / Hipericão  
*Hypericum perforatum*

A Erva de São João (*Hypericum perforatum* L.) é uma planta medicinal, tradicionalmente usada para o tratamento da depressão e da ansiedade.

No último trimestre de 2013, a autoridade reguladora do Reino Unido (MHRA - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) recebeu duas notificações de suspeita de interação entre a erva de São João e contraceptivos implantados contendo etonogestrel. As utentes dos casos em questão iniciaram a toma concomitante de Erva de São João, que resultou em gravidez não planeada. Adicionalmente, a MHRA recebeu 19 notificações de suspeita de interação entre a Erva de São João e contraceptivos hormonais desde 2000 (4 destes eram implantes e 15 eram pílulas). Destes casos de suspeita de interação, 15 resultaram em gravidez não planeada e os outros 4 casos resultaram em hemorragias sem gravidez.

### Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ Aconselhe as utentes que tomam contraceptivos hormonais para prevenção da gravidez a não tomar produtos contendo a Erva de São João;
- ◆ Encoraje as utentes a lerem o Folheto Informativo que acompanha os contraceptivos hormonais.
- ◆ Estes casos devem ser reportados à Unidade de Farmacovigilância do Centro ([www.ufc.aibili.pt/](http://www.ufc.aibili.pt/)).

Adaptado de *Drug Safety Update March 2014 Vol 7, Issue 8: A2*.

## Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)



*Pharmacoepidemiology*,  
5th Edition

A quinta edição do livro de texto *Pharmacoepidemiology* incorporou o conhecimento produzido pela Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), designadamente as conclusões resultantes dos estudos científicos acerca da metodologia utilizada para imputação de causalidade das reações adversas a medicamentos (RAM).

“The Portuguese central pharmacovigilance unit utilizes this WHO global introspection method, in part based upon a comparison of results from evaluation of 200 cases by algorithm methods and the WHO global introspection method. They found a relatively moderate to high degree of correspondence of judgments for the reactions more likely associated.”

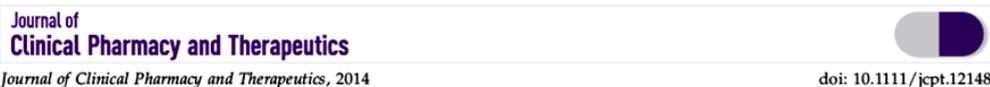
Transcrito de *Pharmacoepidemiology*, 5th Edition.

## Publicações

O *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* publicou um estudo conduzido na UFC sobre os perfis de segurança de medicamentos biológicos indicados no tratamento da artrite reumatóide. O resumo do estudo apresenta-se em baixo.



*Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*



### Safety profiles of adalimumab, etanercept and infliximab: a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events

D. Mendes\*†‡ PharmD MSc, C. Alves\*†‡§ PharmD and F. Batel-Marques\*†‡ PharmD PhD

\*CHAD – Centre for Health Technology Assessment and Drug Research, AIBILI – Association for Innovation and Biomedical Research on Light, Coimbra, †Central Portugal Regional Pharmacovigilance Unit, AIBILI – Association for Innovation and Biomedical Research on Light, Coimbra, ‡School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, and §Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

#### “What is known and objective:

Despite being effective, the biologics approved for treating rheumatoid arthritis have been associated with serious adverse events. This study is aimed at comparing the safety profiles of adalimumab, etanercept and infliximab by analysing the disproportionalities of the associations between the different adverse events and the different biologics in the Portuguese spontaneous reporting database.

#### Methods:

Adverse events spontaneously reported to the Portuguese pharmacovigilance system (PPS) between 2009 and 2011 were included. Adverse events were classified according to MedDRA® in the primary system organ class. The reporting odds ratio (ROR) and its 95% confidence intervals (CI) were calculated for each biologic regarding the various categories of adverse events. Microsoft Excel® was used to perform all the calculations.

#### Results and discussion:

The PPS received 12167 adverse events reported for all drugs, of which 741 were reported for biologics: 157 for adalimumab, 132 for etanercept and 452 for infliximab. Compared with the all other drugs, adalimumab, etanercept and infliximab were all disproportionately associated with 'infections and infestations' (ROR: 6.65, 95% CI: 4.50-9.83; ROR: 2.74, 95% CI: 1.56-4.81; ROR: 2.95, CI 95%: 2.16-4.02, respectively) and with 'neoplasms benign, malignant and unspecified' (ROR: 7.23, 95% CI: 3.92-13.33; ROR: 6.26, 95% IC: 3.12-12.57; ROR: 3.94, 95% CI: 2.41-6.44, respectively), etanercept with 'general disorders and administration site conditions' (ROR: 2.08, 95% CI: 1.44-3.02) and infliximab with 'immune system disorders' (ROR: 5.17, 95% CI: 3.50-7.64), 'respiratory, thoracic and mediastinal disorders' (ROR: 1.80, 95% CI: 1.31-2.48) and 'investigations' (ROR: 1.82, 95% CI: 1.19-2.78). When interpreting the results one should take into consideration the number of patients exposed and should not only rely on the number of adverse events reported.

#### What is new and conclusion:

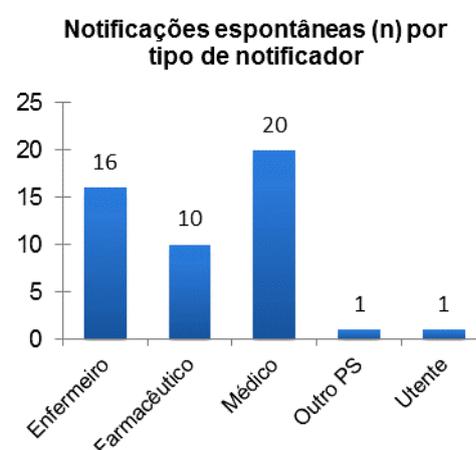
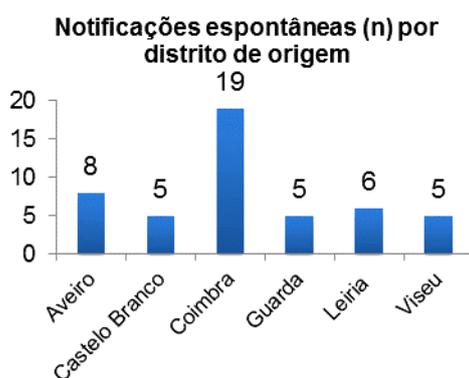
Although the disproportionalities found for adalimumab and etanercept may suggest strong associations with particular adverse events, caution is needed when drawing conclusions on the association between infliximab and the adverse events analysed. In the light of the present findings, these results deserve further evaluation.

#### Keywords:

adverse events, biologics, pharmacovigilance, reporting odds ratio, rheumatoid arthritis, spontaneous reporting.”

## Resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

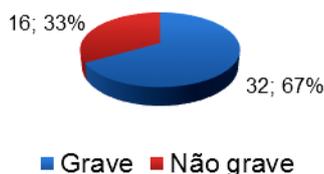
A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) recebeu um total de 48 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de janeiro e 31 de março de 2014. A Figura seguinte apresenta a distribuição das notificações espontâneas de acordo com o local de origem, o tipo de notificador, a gravidade, o conhecimento prévio, a imputação de causalidade atribuída à relação entre a ocorrência da reação adversa e a exposição ao medicamento suspeito, e o grupo terapêutico do medicamento suspeito.



**Grave**—uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante.

**Não descrito**—uma notificação espontânea contendo pelo menos reação adversa cuja descrição não está incluída no resumo das características do medicamento suspeito.

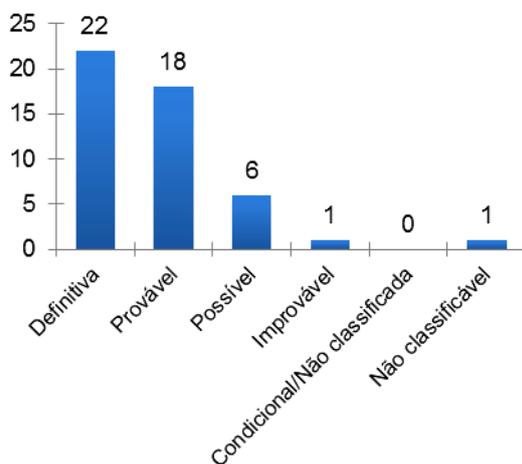
**Notificações espontâneas de acordo com a gravidade (n; %)**



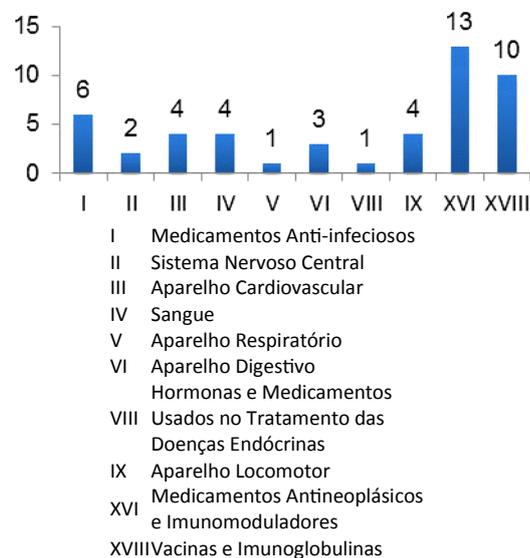
**Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio (n; %)**



**Notificações espontâneas (n) de acordo com a causalidade**



**Notificações espontâneas (n) de acordo com o grupo terapêutico do medicamento suspeito**



- I Medicamentos Anti-infecciosos
- II Sistema Nervoso Central
- III Aparelho Cardiovascular
- IV Sangue
- V Aparelho Respiratório
- VI Aparelho Digestivo
- Hormonas e Medicamentos
- VIII Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas
- IX Aparelho Locomotor
- XVI Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores
- XVIII Vacinas e Imunoglobulinas

## Protocolo de Colaboração

Durante o mês de março de 2014, a Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) celebrou dois acordos de colaboração com duas Ordens Profissionais: a Seção Regional do Centro da Ordem dos Enfermeiros e a Seção Regional de Coimbra da Ordem dos Farmacêuticos.

Estes acordos têm por objetivo promover a divulgação regular de informações sobre segurança de medicamentos junto dos profissionais de saúde, que exercem a sua atividade profissional na área geográfica adstrita à Administração Regional de Saúde do Centro. Esta divulgação será feita através da distribuição trimestral do Boletim “Farmacovigilância: Atualizações de segurança de medicamentos” publicado pela UFC.

De acordo com a informação publicada no sítio *online* da Seção Regional do Centro da Ordem dos Enfermeiros, esta ação de divulgação “reveste-se de particular importância para os enfermeiros considerando que, no desempenho das suas funções, são responsáveis pela administração de medicamentos e monitorização dos efeitos da mesma, sendo indispensável o seu envolvimento na notificação de reações adversas aos Centros de Farmacovigilância”. A Seção Regional do Centro da Ordem dos Enfermeiros releva ainda que esta “publicação trimestral representa um contributo para a valorização científica dos colegas e para o garante da qualidade e segurança dos cuidados prestados à população”.



Ordem dos Enfermeiros



Ordem dos Farmacêuticos



**Coordenador da UFC Prof. Doutor Francisco Batel Marques, Presidente da Seção Regional do Centro da Ordem dos Enfermeiros Enfermeira Isabel Oliveira, e Prof. Doutora Tice Macedo do Concelho Científico da UFC.**

## Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt) para colocarem questões relacionadas com a segurança de medicamentos. As questões serão respondidas por e-mail e/ou através de publicação nas próximas edições deste boletim.

## **Como notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos à UFC?**

### **Portal RAM (online)**

<https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

### **UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)**

<http://www.ufc.aibili.pt/>

### **Boletins de notificação para imprimir**

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO\\_DE\\_RAM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM)

### **Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)**

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)

[http://www.aibili.pt/ufc\\_about.php](http://www.aibili.pt/ufc_about.php)



### **Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)**

AIBILI

Azinhaga de Santa Comba - Celas

3000-548 Coimbra

Portugal

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)

## **Ficha técnica**

**Título:** FARMACOVIGILÂNCIA - Atualizações de segurança de medicamentos

**Editor:** Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

**Conselho Científico da UFC:** Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Isabel Jesus Oliveira, José Cunha-Vaz, Luiz Miguel Santiago, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Patrícia Dinis Dias, Tice de Macedo.

**Coordenação:** Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro.

**Produção/Edição:** Diogo Mendes, Carlos Alves, Ana Penedones.

**Apoio técnico:** Daniel Sanches Fernandes.

**ISSN:** 2183-2056.