

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca das novas medidas para evitar erros na administração de medicamentos contendo leuprorrelina e relembra-se o risco hemorrágico dos Anticoagulantes Orais Diretos (DOAC). Adicionalmente são abordadas algumas considerações sobre a segurança dos diversos tratamentos mencionados nos últimos três meses no tratamento da COVID-19. Em último, são apresentados os resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) no segundo trimestre de 2020.

Nesta edição:

Notas de segurança	2
COVID-19	4
Atividade científica da UFC	11
Resultados da atividade da UFC	12
Q&A	13

Pontos de especial interesse:

- ◆ Novas medidas para evitar erros de administração de medicamentos contendo leuprorrelina;
- ◆ Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs): Risco hemorrágico e antídotos disponíveis;
- ◆ Considerações sobre os diversos tratamentos na COVID-19:
 - Desenvolvimento de vacinas;
 - Tratamento com remdesivir: segurança;
 - Tratamento com hidroxicloroquina ou cloroquina: segurança;
 - Medicamentos para a hipertensão, doenças cardíacas e renais: não suspender;
 - Tratamento com ibuprofeno;
 - Outras informações.

Notas de Segurança

Novas medidas para evitar erros de administração de medicamentos contendo leuprorrelina

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o Infarmed recomendam novas medidas para administração de medicamentos contendo leuprorrelina de libertação prolongada (formulação depot) para evitar erros de manuseamento que podem resultar em subdosagem e falta de eficácia.

Os medicamentos contendo leuprorrelina (administrados por via subcutânea ou intramuscular de libertação contínua prolongada) são utilizados no tratamento do cancro da próstata, cancro da mama, endometriose, miomas uterinos e puberdade precoce.

Foram notificados erros de manuseamento em doentes que conduzem à administração de doses subterapêuticas destes medicamentos. Estes erros estão relacionados com a reconstituição inadequada (que envolve múltiplas etapas, para algumas formulações), o uso incorreto da seringa ou da agulha, e a injeção incorreta do implante de leuprorrelina.

Em resultado desta revisão, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) recomenda que o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo destes medicamentos sejam atualizados com a inclusão de advertências para seguimento rigoroso das instruções de preparação e administração, bem como monitorização dos doentes em que ocorra erro de manuseamento.

Adicionalmente foi solicitada, ao titular de autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento Eligard®, a substituição do atual dispositivo de administração e, ao titular da AIM do medicamento Lutrate Depot®, a alteração da embalagem e revisão das instruções de utilização para facilitar a sua localização e clarificar as etapas de preparação e administração do medicamento.

Abreviaturas:

AIM: Autorização de Introdução no mercado;

EMA: Agência Europeia do Medicamento;

PRAC: Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

Para garantir a segurança de utilização de medicamentos contendo leuprorrelina, recomenda-se que estes medicamentos sejam apenas administrados por profissionais de saúde familiarizados com as etapas de preparação e administração da injeção de leuprorrelina, e não sejam os doentes a preparar ou a administrar estes medicamentos.

Relembra-se a importância de notificar todas as suspeitas de reações adversas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do Portal RAM.

Nota:

Medicamentos contendo leuprorrelina com AIM em Portugal: Eligard® e Lutrate Depot®.

Fonte: Circular Informativa N.º 097/CD/550.20.001 Data: 18/05/2020.

Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs): Risco hemorrágico e antídotos disponíveis

Durante o tratamento com Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs) é importante manter a vigilância de sinais e sintomas associados a complicações hemorrágicas, especialmente em doentes com fatores de risco associados. Existem antídotos específicos para o dabigatrano (Praxbind® ▼, idarucizumab) e para o apixabano e rivaroxabano (Ondexxya® ▼, andexanet alfa).

Os DOAC incluem inibidores diretos do factor Xa: apixabano (Eliquis®), edoxabano (Lixiana® ▼) e rivaroxabano (Xarelto® ▼) e um inibidor direto da trombina (IIa): o dabigatrano (Pradaxa®). A sua utilização constitui uma alternativa terapêutica à varfarina, uma vez que a necessidade de monitorização laboratorial não é obrigatoriamente regular. No entanto, os doentes com maior risco devem estar sensibilizados para a deteção precoce de sinais clínicos associados a anemias ou hemorragias e para as interações medicamentosas descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Os DOACs não devem ser usados concomitantemente com outros anticoagulantes, com inibidores da gp-P e inibidores fortes de CYP3A4.

Monitorização e ajuste de dose em doentes com compromisso renal

A dose de exposição aos DOACs em doentes com uma função renal comprometida deve ser ponderada em paralelo com a monitorização da função renal (por exemplo, através da avaliação da creatinina por método capilar) no decorrer do tratamento. A taxa de filtração glomerular (TFG) é um indicador relevante, mas a fórmula tende a sobrestimar a função renal pelo que o risco de eventos hemorrágicos pode ser acrescido.

Dependendo da indicação terapêutica, os DOACs podem ser usados em doentes com lesão renal moderada (*clearance* da creatinina igual ou superior a 30mL/min) ainda que com dosagem ajustada. Já em doentes com lesão renal grave o uso do dabigatrano está contraindicado e os outros DOACs devem ser usados com precaução e em doses reduzidas.

Hemorragias e antídotos comercializados

O folheto informativo dos DOACs inclui uma secção dedicada a gestão do risco hemorrágico e às precauções adequadas. Existem antídotos específicos para o dabigatrano (Praxbind® ▼, idarucizumab) e para o apixabano e rivaroxabano (Ondexxya® ▼, andexanet alfa). Em casos de sobredosagem ou cirurgia de emergência associados ao uso de apixabano, edoxabano e rivaroxabano, os ensaios anti-FXa, podem constituir informação relevante no processo de decisão, mas não devem ser usados para aferir a eficácia do Ondexxya® ▼, andexanet alfa. A monitorização terapêutica deve basear-se fundamentalmente em parâmetros clínicos que confirmam garantias de resposta terapêutica (por exemplo, hemóstase) ou falta de eficácia (hemorragia recorrente) e eventos adversos (eventos tromboembólicos).

Abreviaturas:

DOAC: Direct Oral Anticoagulant;

RCM: Resumo das Características do Medicamento;

TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ O tratamento inicial com DOACs deve ser sempre ponderado, especialmente em doentes cujo risco hemorrágico é mais elevado, tais como idosos, doentes com insuficiência renal e doentes com baixo peso.
- ◆ Relembre os doentes dos sinais e sintomas das complicações hemorrágicas e incentive-os a informarem-se através da leitura do folheto informativo que acompanha o seu medicamento.
- ◆ Garanta o ajuste de dose em doentes com compromisso renal e uma monitorização periódica da função renal.
- ◆ Monitorize os efeitos do (Ondexxya® ▼, andexanet alfa) através de parâmetros clínicos; ensaios anti-FXa não devem ser considerados, uma vez que os resultados podem ser imprecisos.
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à [Unidade de Farmacovigilância de Coimbra](#).

Adaptado de Drug Safety Update volume 13, issue 11: June 2020: 1.

Notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos em doentes com COVID-19

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o Infarmed alertam os doentes com doença por coronavírus (COVID-19), confirmada ou suspeita, e os profissionais de saúde para a importância de notificar as suspeitas de reação adversa (RAM) ocorrida em associação com a toma de qualquer medicamento. Esta notificação deve ser feita quer para os medicamentos para tratar a COVID-19, bem como para os medicamentos que toma habitualmente para tratar doenças crónicas pré-existentes ou outras.

Atualmente está aprovado apenas um tratamento para tratar a COVID-19, o remdesivir (em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com pneumonia e necessidade de oxigenação suplementar). No entanto, vários medicamentos autorizados para o tratamento de outras doenças estão a ser utilizados para tratar a COVID-19.

O conhecimento sobre o novo vírus ainda está incompleto, desconhecendo-se possíveis interações medicamentosas que possam estar a ocorrer com a terapêutica destes doentes. Através da notificação de qualquer suspeita de RAM relacionadas com os medicamentos usados no contexto da COVID-19, doentes e profissionais de saúde podem ajudar a reunir evidências valiosas para a tomada de decisões informadas sobre a utilização segura e eficaz dos medicamentos à medida que a pandemia evolui.

As informações fornecidas pelos doentes e profissionais de saúde, através das notificações de RAM, contribuirão para aumentar o conhecimento gerado pelos ensaios clínicos e por outros estudos, pelo que se reforça a importância de ser notificada diretamente ao Sistema Nacional de Farmacovigilância qualquer suspeita de RAM.

Ao notificar reações adversas, os doentes e os profissionais de saúde devem fornecer informações precisas e completas, sendo fundamentais os seguintes dados:

- Informações sobre o doente que sofreu as reações adversas, incluindo idade e sexo;
- Se a infeção por COVID-19 está confirmada através de testes ou se é baseada em sintomas clínicos;
- Descrição das reações adversas;
- O nome do medicamento (nome da marca e substância ativa) suspeito de ter causado as reações adversas;
- A dose e duração do tratamento com o medicamento que causou as reações adversas;
- O número do lote do medicamento (incluído na embalagem);
- Quaisquer outros medicamentos que esteja a tomar concomitantemente (incluindo medicamentos sem receita médica, produtos à base de plantas ou contraceptivos);
- Qualquer outra condição de saúde que o doente possa ter;
- Informações sobre quem notifica, incluindo nome e contacto.

Pode notificar qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à [Unidade de Farmacovigilância de Coimbra](#).

Adaptado de: Circular Informativa N.º 089/CD/550.20.001 Data: 28/04/2020.

COVID-19

Desenvolvimento de vacinas

Vários grupos de investigação encontram-se a desenvolver vacinas para a COVID-19. Algumas autoridades reguladoras a nível mundial, numa iniciativa conjunta, a *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA), discutem e definem periodicamente orientações para a investigação de vacinas para a COVID-19, de modo a acelerar a investigação mundial. No passado dia 22 de junho de 2020, foram definidas orientações para a investigação de vacinas em ensaios clínicos de fase 3 (1).

No dia 21 de julho de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) contabilizava 24 vacinas em investigação clínica para o SARS-CoV2 (Tabela 1), das quais 5 vacinas em investigação em ensaios clínicos de fase 3, e 142 vacinas em investigação pré-clínica (2). Este número está em constante atualização.

De acordo com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), prevê-se que apenas a partir de 2021 possa estar disponível uma vacina com qualidade, eficácia e segurança, pronta para ser aprovada e administrada em toda a população (3).

Tabela 1 – Vacinas em desenvolvimento na fase clínica 2 e 3.

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Current stage of clinical evaluation/regulatory status Coronavirus candidate	Same platform for non-Coronavirus candidates
Inactivated	Inactivated + alum	Sinovac	Phase 3 (NCT04456595) Phase 1/2 (NCT04383574), (NCT04352608)	SARS
Inactivated	Inactivated	Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm	Phase 3 (ChiCTR2000034780) Phase 1/2 (ChiCTR2000031809)	
Inactivated	Inactivated	Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm	Phase 3 (ChiCTR2000034780) Phase 1/2 (ChiCTR2000032459)	
Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	University of Oxford/AstraZeneca	Phase 3 (ISRCTN89951424) Phase 2b/3 (2020-001228-32) Phase 1/2 (PACTR202006922165132 2020-001072-15)	MERS, influenza, TB, Chikungunya, Zika, MenB, plague
Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biotechnology	Phase 2 (ChiCTR2000031781) Phase 1 (ChiCTR2000030906)	Ebola
Protein Subunit	Adjuvanted recombinant protein (RBD-Dimer)	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Phase 2 (NCT04466085) Phase 1 (NCT04445194)	MERS
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID	Phase 3 (not yet recruiting) NCT04470427 Phase 2 (NCT04405076) Phase 1 (NCT04283461)	multiple candidates

1. [European Agency Medicines. Global regulators discuss data requirements for phase 3 trials of COVID-19 vaccines](#); 2. [World Health Technology. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines.](#); 3. [European Agency Medicines. Treatments and vaccines for COVID-19. Potential vaccines under investigation.](#)

Tratamento com remdesivir: segurança

No passado dia 25 de junho de 2020, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) comunicou a aprovação condicionada do primeiro tratamento para a COVID-19 (1). Veklury® (remdesivir) foi aprovado para o tratamento da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos, com pneumonia e que requerem oxigénio suplementar (1). A autorização é condicionada porque ainda se aguardam resultados confirmatórios. A EMA baseou-se nos resultados do estudo NIAID-ACTT-1, promovido pela *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) e em dados adicionais de outros estudos (1).

O estudo NIAID-ACTT-1 é um ensaio clínico aleatorizado, duplamente oculto e controlado com placebo, que avaliou a administração de remdesivir em doentes adultos hospitalizados com COVID-19 e com envolvimento das vias respiratórias inferiores. Foram administrados 200 mg de remdesivir no primeiro dia de tratamento, seguido da administração de 100 mg por dia nos restantes 9 dias, perfazendo 10 dias de tratamento. O objetivo primário foi avaliar o tempo de recuperação da COVID-19, definido como o tempo decorrido desde o internamento até à alta hospitalar. Os resultados preliminares demonstraram que os doentes que receberam remdesivir recuperaram, em média, após 11 dias (95% IC, 9 a 12 dias) de tratamento, enquanto os doentes que receberam placebo recuperaram, em média, após 15 dias (95% IC, 13 a 19 dias). A estimativa de mortalidade a 14 dias foi de 7,1% para o remdesivir e de 11,9% para o placebo (*hazard ratio* para morte, 0,70; 95% IC, 0,47 a 1,04) (2).

Segurança

Foram reportados eventos adversos graves em 114 doentes (de 541; 21,1%) no grupo que recebeu remdesivir e em 141 doentes (de 522; 27,0%) que receberam placebo (Tabela 1). Quatro eventos adversos (2 em cada grupo) foram classificados como estando relacionado com o tratamento administrado (remdesivir ou placebo). Foram identificados 28 eventos adversos graves de insuficiência respiratória no grupo de doentes tratados com remdesivir (5,2%) e 42 no grupo de doentes que receberam placebo (8,0%). Nenhuma morte foi considerada pelos investigadores como relacionada com os tratamentos (2).

Tabela 1 – Eventos adversos graves que ocorreram em 5 ou mais doentes.

MedDRA SOC	Termo PT	Remdesivir (n= 541); N.º (%)	Placebo (n= 522); N.º (%)
Qualquer SOC	Qualquer termo PT	114 (21,1)	141 (27,0)
Doenças cardíacas	Paragem cardíaca	6 (1,1)	5 (1,0)
	Fibrilhação auricular	4 (0,7)	2 (0,4)
Doenças renais e urinárias	Lesão renal aguda	4 (0,7)	7 (1,3)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Insuficiência respiratória	28 (5,2)	42 (8,0)
	Insuficiência respiratória aguda	9 (1,7)	12 (2,3)
	Sofrimento respiratório	9 (1,7)	10 (1,9)
	Hipóxia	4 (0,7)	5 (1,0)
	Pneumotórax	3 (0,6)	3 (0,6)
	Embolia pulmonar	3 (0,6)	3 (0,6)
Infeções e infestações	Choque séptico	6 (1,1)	7 (1,3)
	Pneumonia viral	3 (0,6)	7 (1,3)
Investigações	Ritmo de filtração glomerular diminuído	3 (0,6)	2 (0,4)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	Ventilação artificial	1 (0,2)	5 (1,0)
	Intubação endotraqueal	2 (0,4)	3 (0,6)
Vasculopatias	Hipotensão	2 (0,4)	12 (2,3)
	Choque	4 (0,7)	3 (0,6)
Não codificados	Não codificados	19 (3,5)	22 (4,2)

SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term

1. [European Medicines Agency. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation](#); 2. [Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report \[published online ahead of print, 2020 May 22\]. N Engl J Med. 2020.](#)

COVID-19

Tratamento com hidroxicloroquina ou cloroquina: segurança

A hidroxicloroquina está aprovada na prevenção e tratamento da malária e de doenças reumatológicas e dermatológicas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso discóide, artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil e distúrbios dermatológicos provocados ou agravados por fotossensibilidade cutânea (1).

Utilização da hidroxicloroquina na COVID-19

A utilização da hidroxicloroquina no tratamento de doentes com COVID-19 tem sido estudada. Um estudo clínico recente demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre o tratamento com hidroxicloroquina e a redução da carga viral em doentes com COVID-19. Esta associação foi ainda mais significativa quando o tratamento com hidroxicloroquina foi combinado com azitromicina. A utilização da cloroquina e hidroxicloroquina foi preconizada por diversas linhas de orientação clínica internacionais (2).

Primeiro alerta de segurança

No dia 17 de abril de 2020, o Infarmed emitiu um alerta de segurança relacionando a hidroxicloroquina com um aumento do risco cardíaco em doentes com COVID-19. Entre os casos reportados foram registados casos de morte súbita, alterações do ritmo eletrocardiográfico e alterações na condução elétrica cardíaca, incluindo prolongamento do intervalo QT. Os últimos tiveram evolução favorável após suspensão do tratamento com hidroxicloroquina (3).

Uma vez que a utilização da hidroxicloroquina em doentes com COVID-19 se verifica fora das condições de AIM (i.e. em indicações diferentes daquelas que foram aprovadas), a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o Infarmed recomendaram que a hidroxicloroquina fosse utilizada apenas em ambiente hospitalar sob supervisão médica rigorosa ou no contexto de ensaios clínicos(3).

Suspensão da utilização de hidroxicloroquina e cloroquina em doentes com COVID-19 no estudo clínico “Solidarity”

No dia 17 de junho de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) suspendeu o braço do estudo que incluía doentes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina, baseado na evidência do estudo “Solidarity” (ver página 9), do ensaio “Recovery” do Reino Unido (4) e da revisão da Cochrane (5) que incluiu outra evidência sobre a hidroxicloroquina. Os resultados dos estudos demonstraram que a utilização da hidroxicloroquina não resulta na redução de mortalidade nos doentes hospitalizados com COVID-19, quando comparado com o tratamento padrão. Esta decisão aplica-se apenas ao estudo “Solidarity” (4).

1. [Resumo das Características do Medicamento. Plaquinol.](#); 2. [Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.](#); 3. [European Medicines Agency. COVID-19: reminder of the risks of chloroquine and hydroxychloroquine \(29-05-2020\).](#); 4. <https://www.recoverytrial.net/>; 5. [https://covid-19.cochrane.org/?q=k\(Hydroxychloroquine\)&pn=1](https://covid-19.cochrane.org/?q=k(Hydroxychloroquine)&pn=1); 6. [World Health Organization. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. Latest update on treatment arms. Posted 6 July 2020.](#)

O tratamento com medicamentos para a hipertensão, doenças cardíacas e renais não deve ser interrompido

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomenda a continuação do tratamento com medicamentos para a hipertensão, doenças cardíacas e renais. Esta recomendação surge na sequência da publicação de algumas notícias e artigos que referiam que a utilização de alguns medicamentos, tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores dos recetores de angiotensina, pioravam o prognóstico de COVID-19.

Até ao momento não existe evidência que confirme esta associação, quer estudos clínicos, quer estudos epidemiológicos. Alguns *experts* na área, incluindo a Sociedade Europeia de Cardiologia, emitiram já algumas considerações sobre o assunto.

A especulação de que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou dos bloqueadores dos recetores de angiotensina poderiam agravar a condição clínica dos doentes infetados por COVID-19 não é suportada pela evidência disponível. Estes medicamentos atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Uma vez que o vírus recorre à enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), que faz parte deste sistema, para entrar nas células humanas e os medicamentos referidos atuam de forma a aumentar expressão da ACE2, foi levantada a hipótese de que este mecanismo farmacológico poderia potenciar a atividade viral. Contudo, esta hipótese não foi confirmada, uma vez que as interações entre o vírus e o sistema renina-angiotensina-aldosterona são complexas e não são facilmente perceptíveis.

A EMA está a monitorizar a situação e está a colaborar com investigadores envolvidos na coordenação de estudos epidemiológicos sobre os efeitos destes medicamentos em doentes com COVID-19.

Adaptado de: [EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic \(27-03-2020\)](#)

Tratamento com ibuprofeno

Em maio de 2019, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) iniciou uma revisão sobre os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o ibuprofeno e o cetoprofeno na sequência de uma pesquisa da Agência Francesa de Medicamentos e Produtos de Saúde (ANSM) que sugeria que algumas das infeções bacterianas ou a infeção por varicela zoster (varicela) poderão ser exacerbadas por estes anti-inflamatórios.

Após o aparecimento de dúvidas sobre a relação entre a administração de ibuprofeno e o agravamento da infeção por COVID-19, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) divulgou um comunicado referindo que não existe evidência científica que confirme esta associação. No entanto, a EMA salienta que o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI) destes medicamentos incluem já advertências de que os seus efeitos anti-inflamatórios podem mascarar os sintomas de um agravamento da infeção.

Neste momento, não existe motivo para que os doentes que estejam a tomar ibuprofeno interrompam o seu tratamento. Adicionalmente à revisão de segurança do ibuprofeno e cetoprofeno em curso no PRAC, a EMA sugere a necessidade de realização de estudos epidemiológicos, de forma a fornecer evidências adequadas sobre qualquer efeito dos AINEs na COVID-19. Para tal, a EMA tem colaborado com a indústria farmacêutica, a academia e as redes europeias de farmacoepidemiologia para a realização desses estudos.

Adaptado de: [Comunicado de Imprensa - EMA confirma informação divulgada pelo Infarmed Ibuprofeno / COVID-19 \(18-03-2020\)](#)

COVID-19

Outras informações sobre a COVID-19

Precauções na administração de gases medicinais a doentes com COVID-19

Em tempo de pandemia de COVID-19, alerta-se para o potencial risco de contaminação dos profissionais de saúde devido à administração de gases medicinais a doentes com COVID-19, por exposição ocupacional a partículas virais exaladas pelos doentes.

A disseminação de partículas virais de SARS-CoV-2 para o ambiente circundante pode ser potenciada pela formação de aerossóis, expulsos no decurso da administração de gases medicinais a doentes infetados, em particular se não forem cumpridas as recomendações de utilização e manipulação recomendadas para cada medicamento e respetivo(s) dispositivo(s) de administração.

Deste modo, embora à data não sejam do conhecimento do Infarmed casos de contaminação de profissionais de saúde por esta via, reforça-se o seguinte:

- Todos os profissionais de saúde que contactem com um caso confirmado ou suspeito de COVID-19 devem seguir as recomendações divulgadas pela Direção Geral de Saúde;
- As recomendações de utilização dos gases medicinais, assim como dos dispositivos médicos utilizados na sua administração devem ser escrupulosamente cumpridas;
- Na seleção dos dispositivos para administração de gases medicinais, devem ser preferencialmente utilizados aqueles que minimizem a libertação de aerossóis para o ambiente;
- Sempre que possível, devem ser utilizados dispositivos de uso único (os quais não devem em situação alguma ser reutilizados), ou, no caso de dispositivos reutilizáveis, assegurar que são corretamente descontaminados antes da utilização seguinte.

Considerando a heterogeneidade de procedimentos e dispositivos médicos utilizados na administração dos diversos gases medicinais, recomenda-se que, em caso de dúvida, seja contactado o titular de autorização de introdução no mercado (AIM) do gás medicinal ou os fabricantes e/ou distribuidores dos dispositivos médicos utilizados.

Adaptado de: Circular Informativa N.º 095/CD/550.20.001 Data: 11/05/20

Estudo “Solidarity” para o tratamento de doentes com COVID-19

O estudo “Solidarity” é um ensaio clínico desenhado para encontrar um tratamento efetivo para a COVID-19, desenvolvido para Organização Mundial de Saúde (OMS) e vários parceiros. Este estudo compara diferentes opções terapêuticas e avalia a efetividade dos mesmos no tratamento da COVID-19. Foram incluídos neste estudo doentes de vários países.

Inicialmente, o estudo avaliou quatro opções terapêuticas: a) remdesivir, b) lopinavir/ritonavir, c) lopinavir/ritonavir com interferão beta-1a e d) hidroxicloroquina ou cloroquina. Atualmente (06 de julho de 2020), apenas duas opções terapêuticas estão a ser avaliadas: remdesivir e lopinavir/ritonavir com interferão beta-1a. Uma vez que os riscos do tratamento com lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina ou cloroquina superam os benefícios, estas opções terapêuticas foram descontinuadas do estudo “Solidarity”.

Para acompanhar os resultados deste estudo, pode seguir a página referente ao estudo “Solidarity” [aqui](#).

Adaptado de: [“Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments](#).

Interações medicamentosas COVID-19

O Grupo de Interações Medicamentosas da Universidade de Liverpool disponibilizou uma ferramenta de consulta pública gratuita que permite avaliar a probabilidade de interação entre os tratamentos experimentais da COVID-19 e a medicação habitualmente prescrita em doentes com doenças crónicas e com COVID-19.

A ferramenta pode ser consultada [aqui](#).

Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search drugs..."/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>	<input type="checkbox"/> Check COVID/COVID drug interactions
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	Drug Interactions will be displayed here
Selected Drugs will be displayed here.	Selected Co-medications will be displayed here	
<input type="checkbox"/> Anakinra (i)	<input type="checkbox"/> Abacavir (i)	
<input type="checkbox"/> Atazanavir alone (i)	<input type="checkbox"/> Acarbose (i)	
<input type="checkbox"/> Azithromycin (i)	<input type="checkbox"/> Acenocoumarol (i)	
<input type="checkbox"/> Baricitinib (i)	<input type="checkbox"/> Acridinium bromide (i)	
<input type="checkbox"/> Chloroquine (i)	<input type="checkbox"/> Adalimumab (i)	
<input type="checkbox"/> Dexamethasone (i)	<input type="checkbox"/> Adrenaline (i)	

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

Provas de Doutoramento



No passado dia 2 de junho de 2020 decorreram as provas de doutoramento em Ciências Farmacêuticas, especialidade de Farmácia Clínica, da colaboradora da UFC, Ana Penedones, com o título “*Systematic review: methodological aspects of its role in drug safety assessment*” sob a orientação científica do Professor Doutor Francisco Batel Marques.

Resumo:

“A revisão sistemática é um método de investigação que pretende identificar, selecionar, caracterizar e avaliar toda a evidência disponível de forma a responder a uma hipótese de investigação.[...]”

A farmacovigilância [...] tem como objetivos identificar, caracterizar, avaliar e atuar sobre os efeitos adversos a medicamentos. A monitorização da segurança do medicamento é feita em todas as fases do ciclo de vida do medicamento. Vários métodos estão disponíveis em farmacovigilância. [...]

Algumas revisões sistemáticas têm sido elaboradas, avaliando a segurança de medicamentos. Contudo, a avaliação da segurança de medicamentos apresenta alguns desafios, nomeadamente na combinação de dados de estudos com diferentes desenhos. Adicionalmente, deve ser seguida uma recomendação para elaborar e reportar revisões sistemáticas, de modo a produzir revisões de elevada qualidade.

Esta tese teve como objetivo avaliar a revisão sistemática na monitorização de segurança de medicamentos, nomeadamente analisar se as recomendações atuais para elaborar e reportar revisões sistemáticas são adequadas para serem usadas na monitorização de segurança de medicamentos.

A metodologia da revisão sistemática tem sido bem estabelecida. Vários grupos de investigação dedicam-se inteiramente ao estudo da revisão sistemática. Todavia, a utilização da revisão sistemática na monitorização de segurança de medicamentos ainda não está bem definida. Existem poucas recomendações para elaborar e/ ou reportar uma revisão sistemática na monitorização de segurança de medicamentos. Os seus métodos diferem e ainda não estão adaptados às necessidades que se verificam durante a avaliação de segurança de medicamentos. Vários aspetos metodológicos necessitam de mais investigação. Estratégias de pesquisa em diferentes fontes de informação, para os diferentes desenhos de estudo sobre segurança de medicamentos, devem ser definidas. Como combinar os dados provenientes dos diferentes tipos de estudos é também um desafio. Adicionalmente, as atuais escalas de avaliação da qualidade metodológica não permitem avaliar estudos que são importantes na monitorização de segurança de medicamentos, tais como os casos descritos na literatura, a notificação espontânea ou outro tipo de estudos observacionais.

Uma única metodologia reduziria o risco de viés e evitaria gerar informação incorreta. Deste modo, uma única recomendação para elaborar e reportar uma revisão sistemática beneficiaria a utilização da revisão sistemática na avaliação da segurança de medicamentos.”

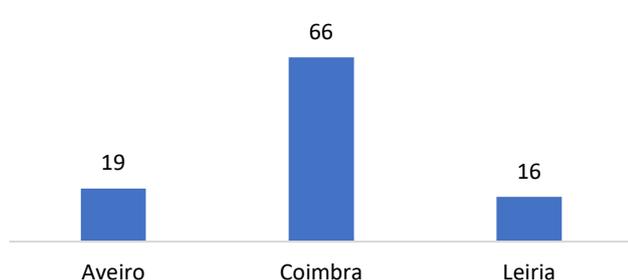
Trabalhos publicados:

- Penedones A, Alves C, Batel Marques F. *Recommendations to conduct and report systematic reviews in medical literature: a scoping review*. BMC Med Res Methodol. 2019;19(1):234.
- Penedones A, Batel Marques F. *Methodologic Assessment of the Systematic Reviews of Ophthalmic Adverse Drug Reactions Published in Ophthalmology Journals: A Systematic Review*. Ophthalmic Res. 2018;60(2):55-68.
- Penedones A, Alves C, Batel Marques F. *A comparison between two recommendations to conduct and report systematic reviews on drug’s safety*. Systematic Reviews. 2019;8(1):238.
- Penedones A, Alves C, Batel Marques F. *Risk of nonarteritic ischemic optic neuropathy with phosphodiesterase type 5 inhibitors: a systematic review and meta-analysis*. Acta Ophthalmol. 2020;98(1):22–31.

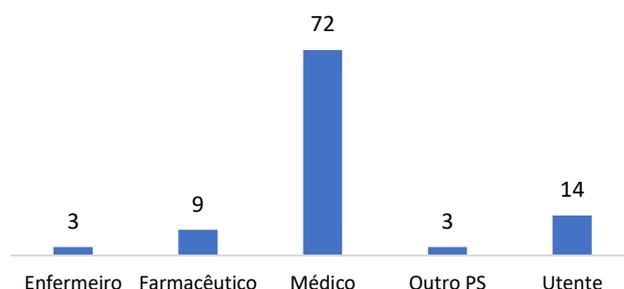
Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 101 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de março e 30 de junho de 2020. As Figuras dispostas a seguir apresentam a distribuição das notificações espontâneas.

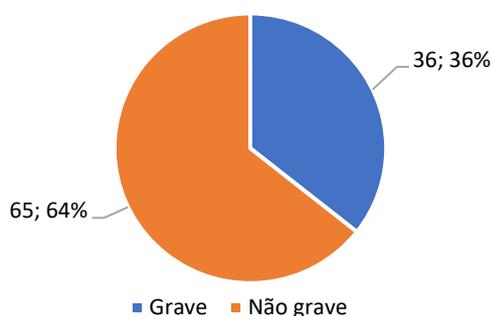
Notificações espontâneas de acordo com o distrito de origem



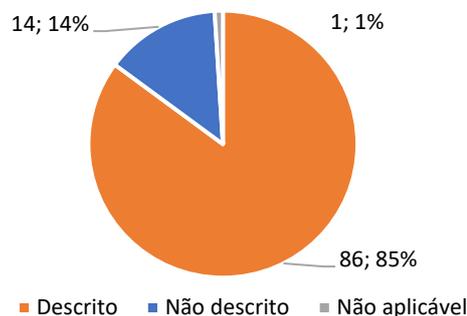
Notificações espontâneas de acordo com o notificador



Notificações espontâneas de acordo com a gravidade

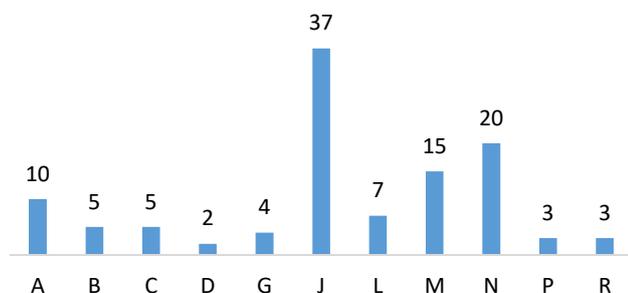


Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio

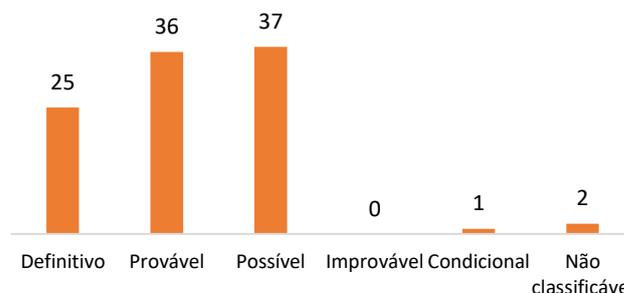


Grave: uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante. **Não descrito:** uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa cuja descrição não está incluída no resumo das características do medicamento suspeito. **Não aplicável:** termo codificado para efeitos regulamentares.

Notificações espontâneas de acordo com classificação ATC (1º nível)*



Notificações espontâneas de acordo com o nível de causalidade



ATC: Classificação Anatómica Terapêutica e Química. A - Aparelho digestivo e metabolismo; B - Sangue e órgãos hematopoiéticos; C - Aparelho cardiovascular; D - Medicamentos dermatológicos; G - Aparelho génito-urinário e hormonas sexuais; H - Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; J - Anti-infecciosos gerais para uso sistémico; L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M - Sistema músculo-esquelético; N - Sistema nervoso; R - Sistema Respiratório; V - Vários. *Uma notificação pode reportar mais do que um medicamento suspeito.

Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail 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 do INFARMED (online)

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)

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

Boletins de notificação para imprimir

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>

Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

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

e-mail: ufc@aibili.pt

http://www.aibili.pt/ufc_about.php



Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (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

Ficha Técnica

Título: FARMACOVIGILÂNCIA - Atualizações de segurança de medicamentos

Editor: Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), AIBILI – Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

Produção: Ana Penedones, Diogo Mendes, Carlos Alves, Joana Abrantes.

Coordenação da UFC: Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro.

Conselho Científico da UFC: Alexandra Escada, Carlos Fontes Ribeiro, Catarina Alves e Cunha, Francisco Batel Marques, Maria Angelina Martins, Patrícia Paiva, Ricardo Correia de Matos.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056