

#2

2023

Set



UFALBA
Unidade de
Farmacovigilância do
Algarve e Baixo Alentejo



FARMACOVIGILÂNCIA EM FOCO

Do Editor **2**

Poster Nefrite Intersticial Aguda induzida
pela Flucloxacilina **3**

Resultados da UFALBA - 2022 **4**

Artigos de opinião **8**

Atualizações de segurança **14**





UFALBA
Unidade de
Farmacovigilância do
Algarve e Baixo Alentejo

**Universidade do Algarve
Algarve Biomedical Center**

Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas
Campus de Gambelas, Edifício 2, Ala Norte,
Gab. 2.52, 8005-139, Gambelas, Faro
(+351) 289 800 065 | (+351) 912 926 965
ufalba@abcmedicalg.pt
www.ufalba.pt

FICHA TÉCNICA

Título: Farmacovigilância em foco
Periodicidade: semestral
Editor: Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo, Algarve Biomedical Center
Coordenação: Lília Leonardo, Kristina Angelova
Produção/Edição: Kristina Angelova / Lília Leonardo
Colaboração: Jaime Conceição
ISSN: 2795-5354



Nesta 2.^a Edição do Boletim da UFALBA começa-se por divulgar o poster intitulado "**Nefrite Intersticial Aguda (NIA) induzida pela Flucloxacilina**", apresentado no evento do INFARMED denominado "Farmacovigilância: Envolver o cidadão" que decorreu no dia 30 de maio no Centro de Cultura e Congressos da Secção Regional do Norte da Ordem dos Médicos no Porto. O principal objetivo deste trabalho foi efetuar uma análise das notificações de suspeita de NIA induzida pela flucloxacilina a nível nacional, europeu e mundial. Assim, pretendeu-se observar se existia um aumento no reporte de suspeitas de casos de NIA associadas à utilização do fármaco flucloxacilina.

Segue-se a apresentação dos resultados da UFALBA do ano de 2022 referentes às notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos, submetidas à Unidade ao longo do ano.

Para esta edição, contamos ainda com dois artigos de opinião: **Farmacovigilância - O papel do Farmacêutico Hospitalar** da Dr.^a Manuela Sousa, Especialista em Farmácia Hospitalar pela Ordem dos Farmacêuticos, atualmente Farmacêutica Hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Algarve – Unidade de Portimão e membro do Conselho Executivo da UFALBA e **Importância da Farmacovigilância na lesão renal aguda induzida por medicamentos** do Dr. Alexandre Baptista, Médico pela Universidade Nova de Lisboa, Mestre pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, especialista em Nefrologia e Medicina Intensiva, atualmente Diretor do Centro de Simulação Clínica da Universidade do Algarve, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Algarve, Diretor do Serviço de Medicina Intensiva 2 do Centro Hospitalar Universitário do Algarve e Membro do Conselho Científico da UFALBA.

Finaliza-se com algumas das mais recentes atualizações de segurança de medicamentos.



Nefrite Intersticial Aguda induzida pela Flucloxacilina

Kristina Angelova^{1*}, Lília Leonardo¹, Alexandre Baptista^{1,2}, Margarida Espírito-Santo^{1,3,4}, Jaime Conceição^{1,4,5,6}

¹ Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo (UFALBA), Faro, Portugal

² Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas da Universidade do Algarve, Faro, Portugal

³ Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve, Faro, Portugal

⁴ Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-RI), Faro, Portugal

⁵ Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Faro, Portugal

⁶ Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia, Centro de Estudos Interdisciplinares (CEIS20) da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

* E-mail: ufalba@abcmedcalg.pt

INTRODUÇÃO

A nefrite intersticial aguda (NIA) constitui uma lesão renal que pode ser originada por diversos fatores como, por exemplo, fármacos, infeções e doenças sistémicas [1,2]. A exposição a medicamentos é das causas mais comuns em todas as faixas etárias. Na ocorrência desta reação adversa a medicamentos (RAM), destacam-se os antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides, anti-epilépticos, diuréticos e inibidores da bomba de prótons [3,4].

OBJETIVO

Analisar a notificação de suspeita de NIA induzida pela flucloxacilina (isoxazolpenicilina) a nível nacional, europeu e mundial.

MÉTODOS

Realizou-se uma análise retrospectiva de todas as notificações de RAM reportadas nas bases de dados nacional (Portal RAM), europeia (EudraVigilance) e mundial (VigiBase) relacionadas com a *system organ class* (SOC) renal and urinary disorders associada à denominação comum internacional (DCI) flucloxacilina.

No Portal RAM, a pesquisa foi realizada por DCI e SOC; e no Eudravigilance a análise foi executada apenas por DCI. Através dos dados obtidos até 24-04-2023, determinou-se o número de casos reportados com os *preferred terms* (PT) *tubulointerstitial nephritis* (TN) e *acute kidney injury* (AKI).

Na VigiBase, efetuou-se uma análise qualitativa dos casos por SOC e DCI até 31-03-2023, determinando-se os PT mais notificados, a prevalência, a distribuição por faixa etária e os PT mais co-reportados. Adicionalmente, procedeu-se a uma análise quantitativa dos casos observados versus casos esperados [5].

RESULTADOS E DISCUSSÃO



De acordo com os dados obtidos do Portal RAM (Figura 1 e Figura 2), em Portugal, foram notificados dois casos de PT TN e dois casos de PT AKI (n=4).

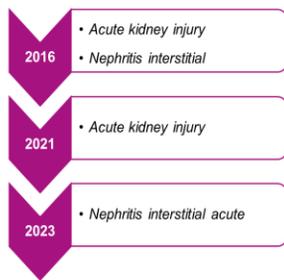


Figura 1. Distribuição temporal das notificações de suspeitas de RAM notificadas com os PT TN e AKI no Portal RAM.



A SOC em estudo posicionou-se em 7.º lugar (n=435; 7%) entre as mais submetidas, com uma taxa de notificação do PT TN de 26% (n=113) e do PT AKI de 32% (n=138) (Figura 3). Com o PT TN, o maior número de casos observou-se no grupo dos 65 aos 85 anos (Figura 4).

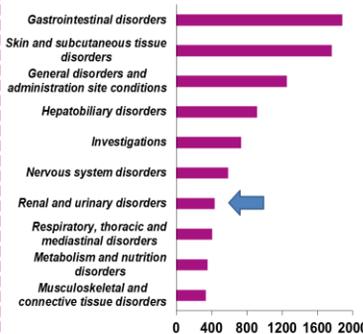


Figura 3. Distribuição das notificações de suspeitas de RAM por SOC (n=435) da DCI flucloxacilina no EudraVigilance.

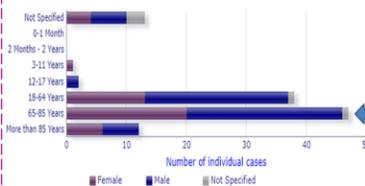


Figura 4. Distribuição etária das notificações de suspeitas de RAM reportadas com o PT TN. Adaptado do EudraVigilance.



A SOC renal and urinary disorders assumiu, também, o 7.º lugar na lista das mais notificadas (n=789; 6%) (Figura 5). Os PT mais reportados foram o PT TN (n=222; 28%) e o PT AKI (n=263; 33%). Dos PT mais co-reportados, evidenciaram-se as RAM náuseas, prurido, rash e pirexia, sendo que estas manifestações clínicas podem estar associadas à NIA.

Relativamente ao PT TN, 85% (n=189) dos casos corresponderam a RAM notificadas com os *lowest level terms* (LLT) *nephritis intersticial*, *nephritis intersticial acute*, *acute nephritis intersticial* e *intersticial nephritis acute*. Ademais, verificou-se que houve um predomínio de casos reportados do PT TN na faixa etária acima dos 65 anos (Figura 6).

No que diz respeito à análise quantitativa (Figura 7), os dados indicaram que os casos observados de PT TN superaram em elevado número os casos esperados ($N_{esperado} = 7$; $N_{observado} = 222$; e $IC_{025} = 4,7$) [5].

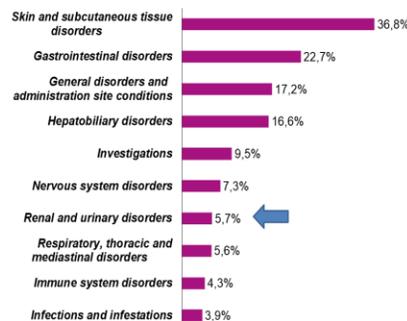


Figura 5. Distribuição das notificações de suspeitas de RAM por SOC da DCI flucloxacilina na VigiBase (n=789).

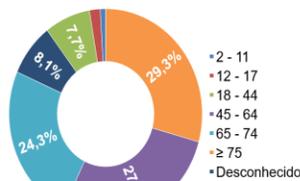


Figura 6. Distribuição etária (em anos) das notificações de suspeitas de RAM (DCI flucloxacilina e PT TN).

Nota: Os dados extraídos a partir da VigiBase são provenientes de uma variedade de fontes e a probabilidade de relação entre um medicamento suspeito e a RAM não é igual em todos os casos. Ainda, é de salientar que este estudo não representa a opinião do Uppsala Monitoring Centre ou da Organização Mundial da Saúde.

DCI Flucloxacilina PT TN	
Portugal	Mundial
$N_{observado} = 1$	$N_{observado} = 222$
$N_{esperado} = 0$	$N_{esperado} = 7$
$IC_{025} = -2,8$	$IC_{025} = 4,7$

Figura 7. Relação entre o n.º de casos esperados versus o n.º de casos observados do PT TN, em Portugal e a nível global [5].

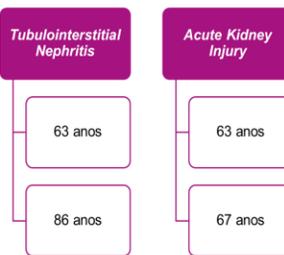


Figura 2. Idade dos doentes dos casos reportados no Portal RAM com os PT TN e AKI.

CONCLUSÃO

A NIA induzida pela flucloxacilina é uma condição clínica difícil de identificar e, por conseguinte, poderá existir uma subnotificação de casos ou a notificação poderá ser efetuada através da utilização de PT distintos. A nível mundial, verificou-se que a ocorrência desta RAM aparenta ser superior ao número de casos esperados. No entanto, é importante realçar que os dados obtidos devem ser interpretados com cautela, uma vez que os valores não contemplam uma análise individual de cada caso com o objetivo de estabelecer uma relação de causalidade, entrando em linha de conta com possíveis variáveis de confundimento (p. ex., infeção prévia, medicação concomitante e comorbilidades) [5]. Apesar de a NIA estar classificada como uma RAM "muito rara" no Resumo das Características do Medicamento, pelo facto de não serem conhecidos os valores de exposição, não é possível compreender qual é a frequência atual desta entidade clínica. Como perspetivas futuras, salienta-se a importância do desenvolvimento de uma campanha informativa, de forma a sensibilizar os profissionais de saúde e as Unidades Regionais de Farmacovigilância para este risco. Adicionalmente, seria interessante elaborar um estudo de farmacovigilância ativa, com o propósito de analisar quantos indivíduos expostos à flucloxacilina desenvolvem NIA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the challenge of drug-induced acute interstitial nephritis. *Nephron*. 2023;147(2):78-90.
- Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(8):1220-1233.
- Gérard AO, Merino D, Laurain A et al. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: Insights from the World Health Organization Safety Database. *Kidney Int Rep*. 2022;7(7):1699-1702.
- Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(12):2046-2049.
- Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM et al. Disproportionality analysis for Pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: Recommendations for limiting false-positive associations. *Drug Saf*. 2020;43(5):479-487.

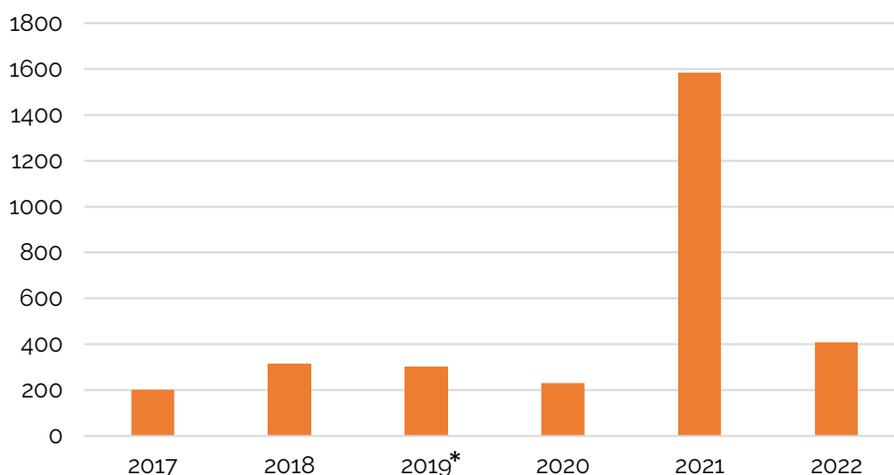
AGRADECIMENTOS

A Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo (UFALBA) agradece a todos os Notificadores, Profissionais de Saúde e Utentes pela colaboração com o Sistema Nacional de Farmacovigilância. Um agradecimento especial a todos os colaboradores e antigos colaboradores da UFALBA, bem como a toda a equipa da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) e às congéneres Unidades Regionais de Farmacovigilância.

Resultados da UFALBA

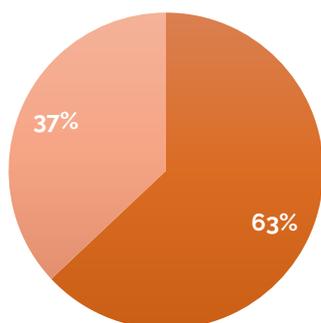
2022

Evolução do n.º de notificações rececionadas



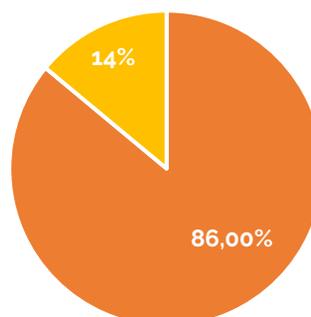
*Descentralização da Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Alentejo em Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo e do Centro e Norte Alentejano

N.º de notificações espontâneas de acordo com a gravidade



■ Grave ■ Não Grave

N.º de notificações espontâneas de acordo com o distrito

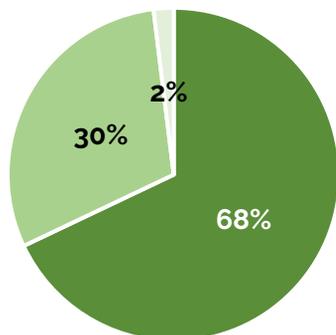


■ Faro ■ Beja

Resultados da UFALBA

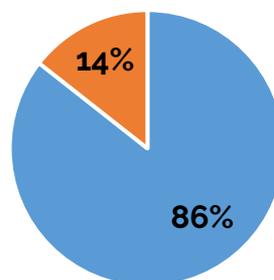
2022

N.º de notificações espontâneas de acordo com o sexo



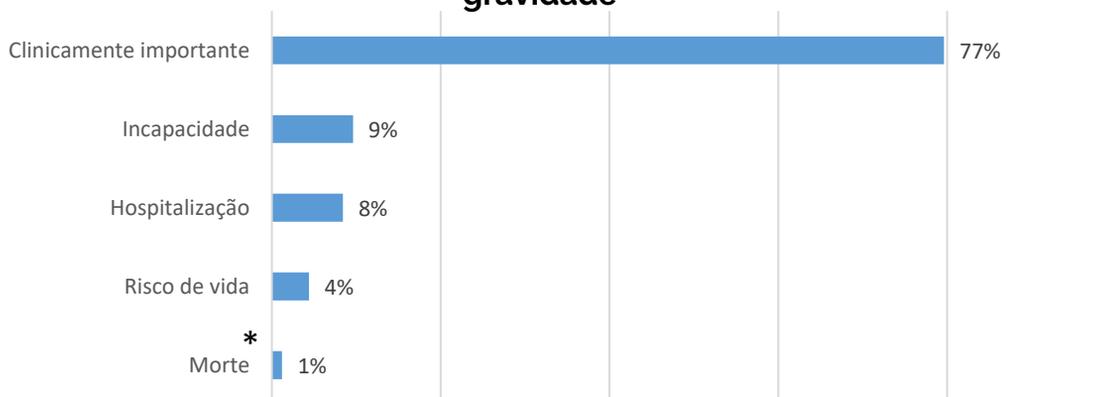
■ Feminino ■ Masculino ■ Desconhecido

N.º de notificações espontâneas de acordo com a via de notificação



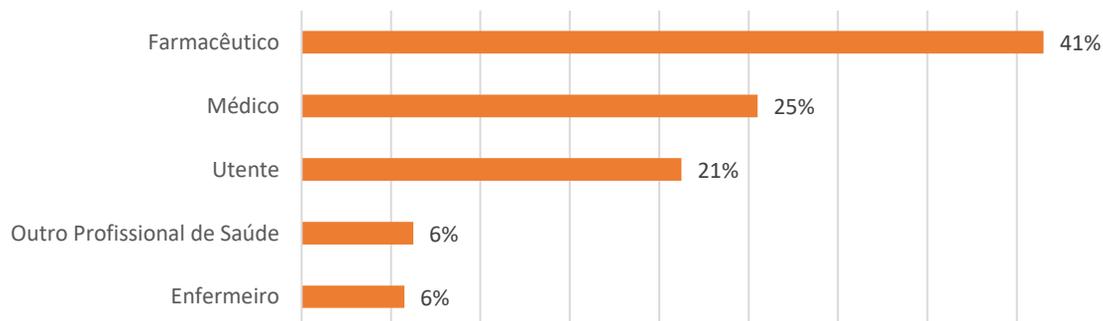
■ Portal RAM ■ Outras vias

Distribuição das notificações graves de acordo com o critério de gravidade



* Um resultado adverso fatal pode ser explicado pelos antecedentes clínicos do doente e/ou outros tratamentos, sendo as causas de morte diversas e sem apresentação de um padrão homogêneo relacionado com o medicamento suspeito

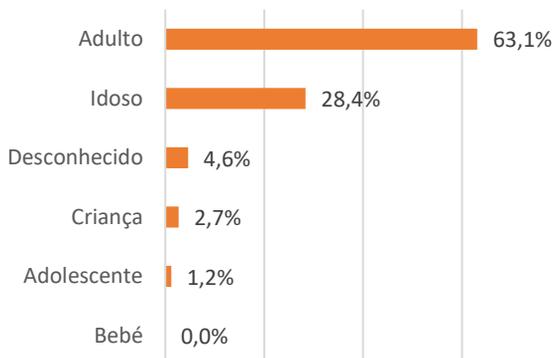
N.º de notificações espontâneas de acordo com o tipo de notificador



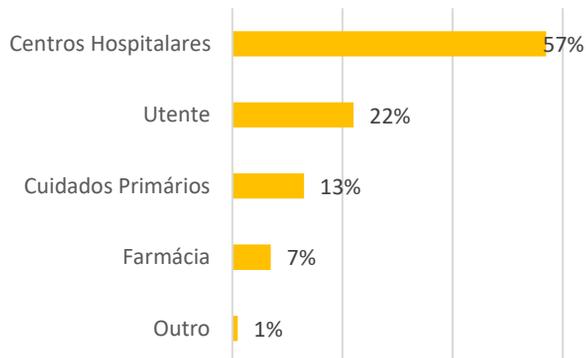
Resultados da UFALBA

2022

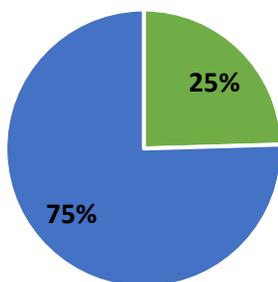
N.º de notificações espontâneas de acordo com a faixa etária



N.º de notificações espontâneas de acordo com a entidade notificadora

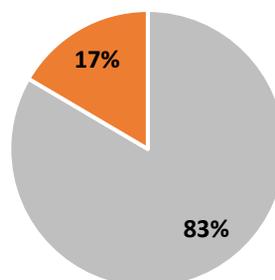


N.º de notificações espontâneas com medicamentos suspeitos sob monitorização adicional ▼



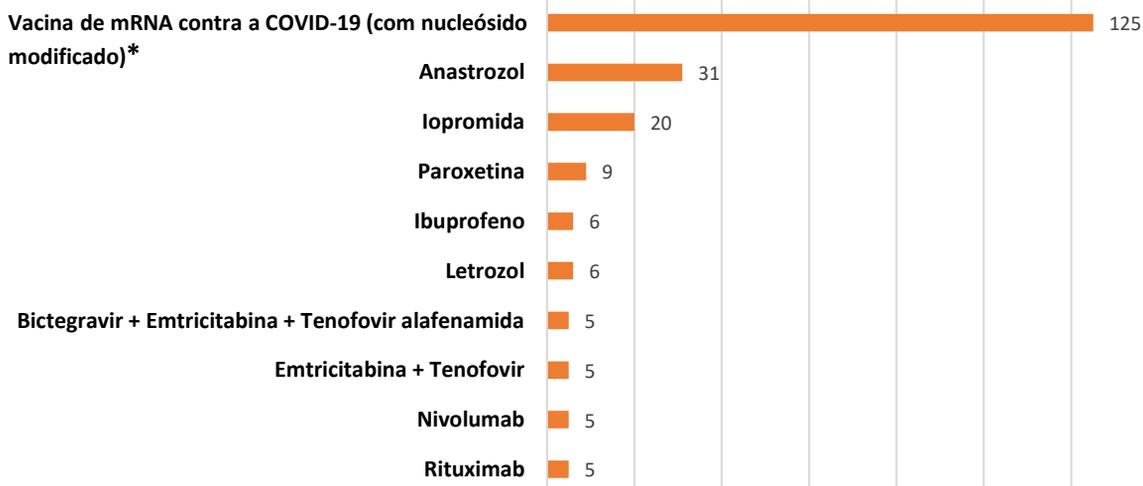
■ Sim ■ Não

N.º de RAM descritas no resumo de características do medicamento



■ Sim ■ Não

Top 10 fármacos (DCI) notificados como suspeitos de causar RAM

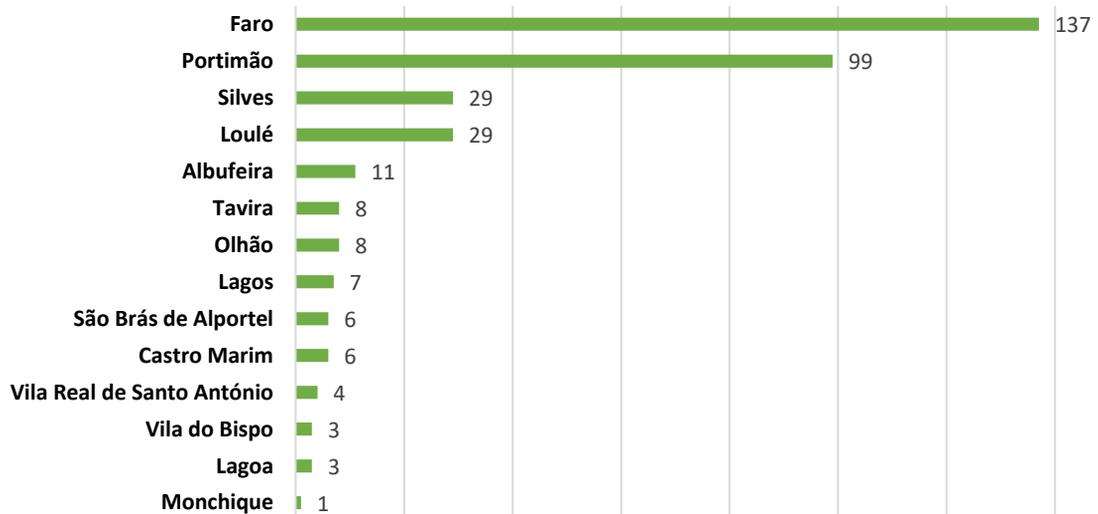


* Inclui todas as notificações submetidas referentes a todas as vacinas utilizadas das marcas Comirnaty® e Spikevax®

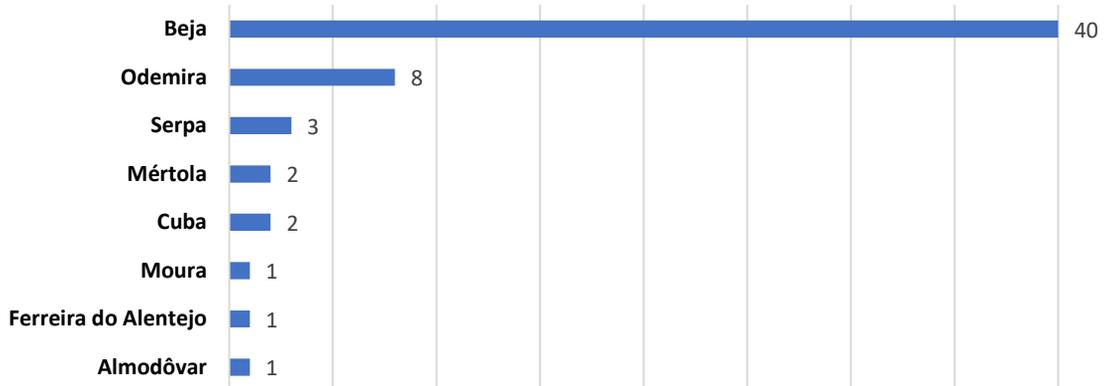
Resultados da UFALBA

2022

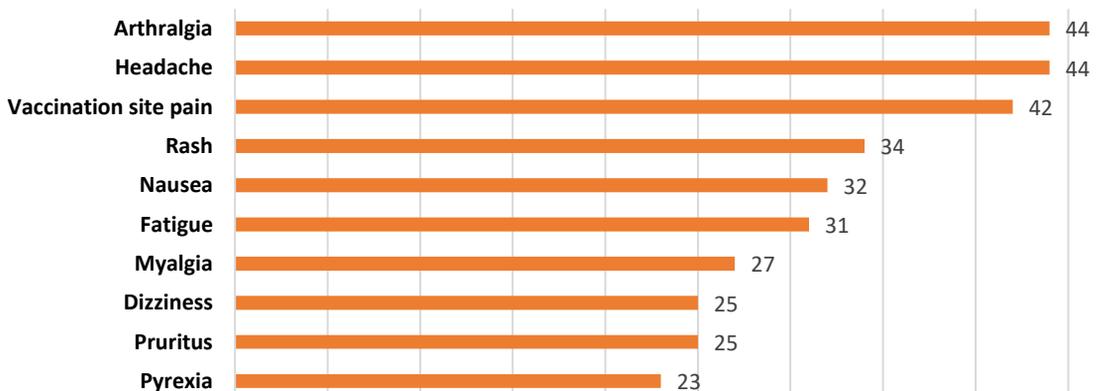
N.º de notificações espontâneas de acordo com o concelho (distrito de FARO)



N.º de notificações espontâneas de acordo com o concelho (distrito de BEJA)



Top 10 Preferred terms (PT) (MedDRA) notificados



artigo de opinião

Farmacovigilância - O papel do Farmacêutico Hospitalar

Embora sejam utilizados com fins terapêuticos, os medicamentos não são desprovidos de riscos e podem produzir efeitos indesejáveis. Esta dualidade é significativa para a saúde pública e torna a vigilância dos riscos associados a medicamentos uma atividade indispensável na proteção às populações.

A Farmacovigilância tem como missão a deteção, registo, avaliação e prevenção das reações adversas a medicamentos (RAM). A informação recolhida é vital para garantir a monitorização contínua e eficaz da segurança dos medicamentos no sentido de minimizar o risco e maximizar o benefício destes¹.

Os acontecimentos adversos relacionados com os medicamentos (desde erros de medicação, usos *off-label* inadvertidos, até reações adversas propriamente ditas) têm frequentemente efeitos negativos nos doentes. Algumas dessas consequências são evitáveis, incluindo as admissões hospitalares. Num estudo australiano, que utilizou uma metodologia mista de revisão da literatura, de processos clínicos e de dados administrativos, os autores estimaram uma mediana da incidência anual de internamentos hospitalares relacionados com medicamentos de 2,5%. Estimaram ainda que dois terços daquelas hospitalizações seriam evitáveis. Se transpusermos a proporção encontrada pelo estudo para os números portugueses, com um total de 810.900 internamentos hospitalares em 2019 em Portugal Continental, chegamos a uma estimativa potencial de cerca de mais de 20 mil hospitalizações anuais no nosso país de causa relacionada com medicamentos. (Infarmed, Boletim de Farmacovigilância, Volume 26, nº4, abril de 2022).



Dr.ª Manuela Sousa

Farmacêutica Hospitalar nos
Serviços Farmacêuticos do
Centro Hospitalar Universitário
do Algarve – Unidade de
Portimão

Membro do Conselho Executivo
da UFALBA

Especialista em Farmácia
Hospitalar pela Ordem dos
Farmacêuticos

Licenciada em Ciências
Farmacêuticas pela Faculdade
de Farmácia da Universidade do
Porto em 2001, tendo concluído
em 2009, nesta mesma
universidade, o ciclo de estudos
integrado conducente ao grau
de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

“(...) é essencial que os hospitais tenham programas sólidos de promoção de Farmacovigilância”

É ao hospital que chegam os doentes mais complexos, com patologias graves, alguns dos quais em estado crítico. Muitos dos doentes internados são polimedicados, com interações medicamentosas complexas. É frequente no hospital haver necessidade de utilização de vias de administração invasivas para a administração de medicamentos, e frequente a utilização de medicamentos com margens terapêuticas estreitas que exigem uma monitorização apertada. São também usados medicamentos que carecem de Autorização de Utilização Excepcional, medicamentos inseridos em Programas de Acesso Precoce, e medicamentos ainda em fase de ensaio clínico. Pela variedade, especificidade, inovação e agressividade dos medicamentos utilizados a nível hospitalar, muitos dos quais são Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional, é essencial que os hospitais tenham programas sólidos de promoção de Farmacovigilância. O Farmacêutico Hospitalar é um interveniente chave e de primeira linha nesta missão, tendo um papel ativo na monitorização da segurança dos medicamentos.

Na validação, monitorização e acompanhamento farmacoterapêutico a doentes internados, o Farmacêutico Hospitalar identifica grupos de risco e tem uma posição privilegiada no seio da equipa multidisciplinar para identificar e notificar reações nocivas e não intencionais a medicamentos, muitas vezes graves, que provocam ou prolongam o internamento hospitalar, e em casos extremos, provocam a morte.

“(...) o Farmacêutico Hospitalar tem como missão identificar precocemente possíveis reações adversas (...)”

Também nas consultas farmacêuticas de acompanhamento a doentes em regime de ambulatório, e nos contactos regulares com os doentes para dispensa de medicação, o Farmacêutico Hospitalar tem como missão identificar precocemente possíveis reações adversas, fazer a sua notificação e articular com o Médico prescriptor uma alternativa terapêutica.

No acompanhamento das terapêuticas prescritas a doentes em regime de hospital de dia, o Farmacêutico está também numa posição de proximidade ao doente e à equipa assistencial para ser uma peça chave na garantia de segurança.

O Farmacêutico Hospitalar, especialista do medicamento, é por excelência um agente de Farmacovigilância com múltiplas intervenções neste domínio.

“O Farmacêutico Hospitalar tem um papel preponderante na informação e divulgação das atividades em Farmacovigilância junto dos restantes profissionais de saúde do hospital (...)”

O Farmacêutico Hospitalar tem um papel preponderante na informação e divulgação das atividades em Farmacovigilância junto dos restantes profissionais de saúde do hospital, realçando a sua importância e gerando conhecimento com ações de formação periódicas e prestando apoio na notificação espontânea de casos suspeitos.

Para além destas atividades, o Farmacêutico Hospitalar tem ainda um papel fulcral na implementação de projetos de Farmacovigilância ativa, com o objetivo de rápida identificação de nova informação de segurança. Um exemplo recente foi a vigilância da segurança das vacinas contra a COVID-19 administradas a profissionais de saúde e doentes de Imunoalergologia no nosso hospital. Este projeto foi possível com a criação de uma equipa multidisciplinar constituída por dois Médicos, dois Farmacêuticos e dois Enfermeiros e agilizando a articulação com a Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo. Juntos somos mais fortes e com este projeto foi possível dar uma contribuição importante para os dados de segurança destes novos medicamentos com um total de 542 RAM notificadas.

O Farmacêutico Hospitalar, especialista do medicamento, é por excelência um agente de Farmacovigilância com múltiplas intervenções neste domínio.



1. www.infarmed.pt
2. Lim, Renly et al. "The Extent of Medication-Related Hospital Admissions in Australia: A Review from 1988 to 2021." *Drug safety* vol. 45,3 (2022): 249-257. doi:10.1007/s40264-021-01144-1
3. <https://www.pordata.pt/Portugal/SNS+consultas++internamentos++urg%C3%A2ncias+++Continente-159>
4. Boletim de Farmacovigilância, Volume 26, nº4, abril de 2022

Dr. Alexandre Baptista

Diretor do Centro de Simulação
Clínica da Universidade do
Algarve

Professor Auxiliar Convidado da
Faculdade de Medicina da
Universidade do Algarve

Diretor do Serviço de Medicina
Intensiva 2 no Centro Hospitalar
Universitário do Algarve

Título Europeu de Medicina
Intensiva, *European Society
Intensive Care Medicine (ESICM)*

Especialidade em Medicina
Intensiva

Especialidade em Nefrologia

Mestre pela Escola Superior de
Tecnologia da Saúde de Lisboa

Licenciatura em Medicina,
Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Nova Lisboa

artigo de opinião

Importância da Farmacovigilância na lesão renal aguda induzida por medicamentos

A Farmacovigilância corresponde à prática da monitorização dos efeitos dos medicamentos, após terem obtido a autorização de introdução no mercado, com foco particular na identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos, incluindo riscos novos ou alteração da perspectiva dos riscos previamente identificados (1).

O seu objetivo é melhorar a segurança e o tratamento dos doentes relativamente ao uso de medicamentos, bem como promover programas de saúde pública que melhorem a literacia em saúde sobre o tema em questão (2).

“(…) sabe-se que nenhum medicamento é completamente seguro, sendo-lhe inerente consequências ao seu uso.”

Considera-se que a farmacovigilância teve o seu início durante a crise da talidomida e com a publicação do primeiro artigo em 1961 (3). Desde então sabe-se que nenhum medicamento é completamente seguro, sendo-lhe inerente consequências ao seu uso. Neste contexto, importa explicar o conceito de reação adversa a medicamento (s) (RAM). De acordo com a orientação das Boas Práticas de Farmacovigilância (GVP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA), uma RAM é a resposta nociva e não intencional a um medicamento, cuja relação causal é, no mínimo, possível. É de destacar que nesta definição são incluídas as reações adversas que podem resultar de utilizações dos medicamentos fora das condições de autorização de introdução no mercado, como por exemplo, utilização *off label*, *overdose*, utilização indevida, abuso, e erros de medicação. (4)

Algumas das RAM podem resultar de erros, quer na prescrição, na administração, dispensa ou manipulação, etc (6) (Figura 1).

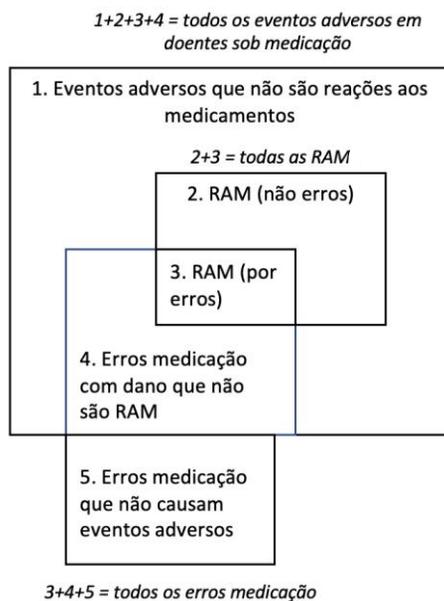


Figura 1 – Diagrama de Veen – relação entre efeitos adversos, reações adversas medicamentosas e erros de medicação (adaptado de Aroson et al, 2012).

A notificação das RAM é extremamente importante para a segurança e eficácia dos medicamentos. A notificação ajuda a identificar efeitos acessórios desconhecidos previamente (7), avaliar o balanço risco-benefício dos medicamentos (8), contribuindo para melhorar as práticas de prescrição (9).

“A notificação das RAM é extremamente importante para a segurança e eficácia dos medicamentos.”

Quando olhamos para os órgãos mais frequentemente afetados pelos medicamentos é com naturalidade que se destacam dois principais: o fígado e os rins. Tal resulta de serem ambos órgãos com relevante impacto no metabolismo farmacológico (fígado) e na excreção de medicamentos e metabolitos deles derivados (rins) (10) (11).

Atendendo às manifestações clínicas renais decorrentes do uso de medicamentos, Mehta et al sugeriu quatro principais tipos: 1) Lesão Renal Aguda, 2) Glomerulopatias, 3) Tubulopatias e, 4) Nefrolitíase (11).

Dos fenótipos considerados, sem dúvida que a lesão renal aguda (LRA) é a mais frequente, estimando-se que a sua incidência ronde os 5,5% em doentes hospitalizados, sendo bastante superior em doentes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos. Ter em mente que esta condição é ainda mais importante quando se trata de doentes em tratamento com medicamentos conhecidamente nefrotóxicos, onde essa incidência pode chegar aos 10% (11).

De facto, a incidência de LRA por medicamentos é tão relevante que se estima que 20% de todas as hospitalizações por LRA sejam por causas relacionadas com medicamentos (12).

Já em contexto de ambulatório os números são muito mais difíceis de conseguir. Nash et al efectuaram um estudo em mais de 1700 adultos e identificaram que entre os que desenvolveram LRA, 16.1% foi em consequência do uso de medicamentos (13). Estudos prévios reportaram que a incidência de LRA em contexto de ambulatório variava entre 2.7 e 4.03 por 1000 pessoas-ano (14) (15), sendo mais elevada entre aqueles com medicamentos conhecidamente nefrotóxicos como anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antagonistas dos recetores da angiotensina, além dos diuréticos.

Todo este problema é reforçado pela parca clínica com que a lesão renal aguda se pode manifestar, atendendo a que o rim é um órgão maioritariamente oligossintomático. Essa condição destaca a veemência com que a desconfiança clínica de uma RAM tem de estar presente em todos os profissionais de saúde que contactam com doentes que cumpram qualquer tipo de medicação. De facto, vários estudos demonstram que a LRA não-oligúria é o fenótipo mais frequente da LRA, com mais de 62% dos casos (16) (17), o que dificulta ainda mais o seu diagnóstico, obrigando à colheita de sangue para avaliação da função renal.

Assim, a LRA é uma entidade frequente nas manifestações renais associadas ao uso de medicamentos, com incidência não desprezível em contexto de ambulatório, mas principalmente relevante a nível hospitalar, o que torna essencial existir uma desconfiança contínua por parte do cuidador, ao mesmo tempo que se constrói uma política de notificação de RAM que irá dar aos clínicos as armas necessárias para melhor conhecerem os medicamentos e, assim, tratar melhor e com mais segurança os seus doentes.



1. World Health Organization., WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance. World Health Organization; 2002. 48 p.
2. Leslie WD, Schousboe JT. Pharmacovigilance in the Real World. *Ann Intern Med.* 2019 Feb 5;170(3):201.
3. McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. *The Lancet.* 1961 Dec;278(7216):1358.
4. Medicines Agency, E. (2017)., "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 4)". [Online]. Available: www.ema.europa.eu
5. European Parliament. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to Medicinal Products for Human Use. 2001.
6. Aronson JK. Adverse Drug Reactions: History, Terminology, Classification, Causality, Frequency, Preventability. In: Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. 1-119.
7. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016 Dec 4;14(1):10.
8. Uppsala Monitoring Centre. Pharmacovigilance: the basics. <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/the-beginner-s-guide-to-pharmacovigilance/>. 2022.
9. Olivier P, Montastruc JL. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Nov;15(11):808-12.
10. Björnsson E. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 6;17(2):224.
11. Perazella MA. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2019 Dec;25(6):550-7.
12. Naughton CA. Drug-Induced Nephrotoxicity [Internet]. 2008. Available from: www.aafp.org/afp.
13. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002 May;39(5):930-6.
14. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, et al. Calcium-Channel Blocker-Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *JAMA.* 2013 Dec 18;310(23):2544.
15. Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med.* 2018 Dec 1;178(12):1681.
16. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study [Internet]. 2005. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
17. Prowle JR, Liu YL, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury

Atualizações de segurança de medicamentos

Fluoroquinolonas

Risco de efeitos indesejáveis duradouros, incapacitantes e potencialmente irreversíveis

Em 2018, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) conduziu uma revisão de segurança dos antibióticos das classes das quinolonas e fluoroquinolonas inalados e sistêmicos. Esta revisão conduziu a restrições de utilização dos medicamentos pertencentes a estas classes de antibióticos, de modo a evitar a possibilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis muito raros, mas incapacitantes e de longa duração, nos músculos, tendões, ossos e sistema nervoso.

Fonte: Circular Informativa N.º 045/CD/550.20.001 de 16/05/2023

Mais informações: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/8746714

Potencial risco de Miastenia *gravis* e Miastenia ocular

Estatinas

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu uma recomendação de inclusão do risco potencial de Miastenia *gravis* e Miastenia ocular na informação do produto dos medicamentos contendo Estatinas.

Mais informações: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting_en.pdf

Testosterona de aplicação tópica

Risco de dano em crianças por exposição acidental

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido (MHRA) emitiu um alerta aos Profissionais de Saúde para o risco de puberdade prematura e aumento genital em crianças que foram acidentalmente expostas a medicamentos de aplicação tópica de testosterona.

São recomendados cuidados adicionais durante a terapêutica com estes medicamentos como a **lavagem das mãos após a aplicação**, o **cobrimento com roupa do local de aplicação após absorção completa** do produto e a **lavagem do local de aplicação antes do contacto com outro adulto ou criança**.

Fonte: World Health Organization, "WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2 2023," 2023. "WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2 2023," 2023.

Mais informações: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-testosterone-testogel-risk-of-harm-to-children-following-accidental-exposure>

Atualizações de segurança de medicamentos

Novos antidiabéticos em associação com insulina ou sulfonilureias

Risco de hipoglicemia

A Autoridade de Segurança de Medicamentos e Dispositivos Médicos da Nova Zelândia (Medsafe) emitiu um alerta aos Profissionais de Saúde sobre o risco de hipoglicemia com as novas terapêuticas antidiabéticas (agonistas do recetor GLP-1, inibidores do SGLT-2 ou inibidores da DPP-4) quando utilizados concomitantemente com insulina e/ou sulfonilureias.

A Medsafe recomenda aos Profissionais de Saúde a monitorização dos riscos de hipoglicemia quando prescrevem medicamentos para o tratamento da Diabetes tipo 2.

Mais informações: <https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.4-December-2022.pdf>.

Risco de Síndrome de enterocolite induzida por fármacos (DIES em inglês)

Amoxicilina

A DIES é uma reação alérgica que leva ao aparecimento principalmente de sintomas como vômitos 1 a 4 horas após a administração do medicamento, sem comprometimento respiratório ou manifestações cutâneas.

A Autoridade Reguladora de Produtos de Saúde irlandesa (HPRA) emitiu um comunicado sobre a inclusão do risco de Síndrome de enterocolite induzida por fármacos nas informações dos produtos contendo amoxicilina.

Segundo o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) existe uma relação causal entre a amoxicilina e a manifestação de DIES, pelo que o PRAC considerou que existe uma ligação possível com o fármaco.

Mais informações: <http://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-110.pdf?sfvrsn=5>

Consulte também as edições do Boletim de Farmacovigilância do INFARMED



Dúvidas & Questões

Os profissionais de saúde e utentes poderão utilizar o e-mail **ufalba@abcmedicalg.pt** para colocarem questões, dúvidas ou curiosidades relacionadas com a segurança dos medicamentos. As questões serão respondidas o mais brevemente possível pela nossa equipa.

Notificar suspeitas de reações adversas permite:

- ◆ Aumentar a segurança na utilização dos medicamentos;
- ◆ Diminuir a exposição e os efeitos nocivos noutros doentes;
- ◆ Promover a Saúde Pública e o uso racional dos medicamentos;
- ◆ Aumentar o conhecimento científico sobre os medicamentos;
- ◆ Identificar reações adversas raras, inesperadas, em grupos e cenários não estudados;
- ◆ Identificar potenciais sinais de segurança de forma mais rápida;

Notifique todas as suspeitas de RAM no



Portal **RAM**
Notificação de Reações Adversas
a Medicamentos



MAIS INFORMAÇÕES