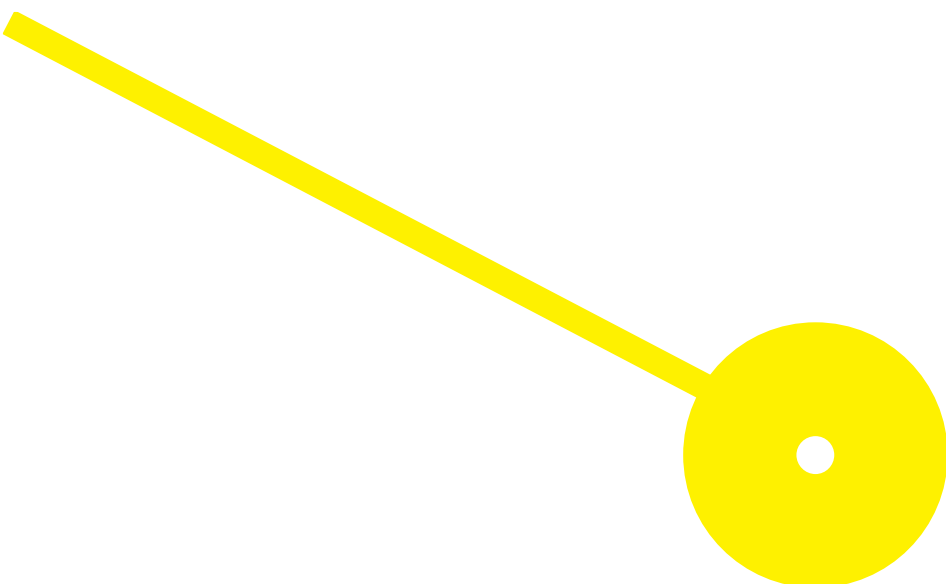




# Reações Adversas Mediadas por $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, Revisão Sistemática e Análise de Notificações Pós-comercialização

Sara Poças da Costa

10/2022





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**

**Reações Adversas Mediadas por  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, Revisão Sistemática e Análise de  
Notificações Pós-comercialização**

**Autor**

Sara Poças da Costa

**Orientador**

Doutor Ângelo Jesus; Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde,  
Politécnico do Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários  
à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Ramo Tecnologia do  
Medicamento e Produtos de Saúde pela Escola Superior de Saúde do  
Instituto Politécnico do Porto.

## **Agradecimentos**

Quero agradecer aos meus pais e à minha irmã, pela força e apoio incondicionais, e pela oportunidade de concretizar este objetivo. Agradecer à minha família e aos meus amigos, que estiveram sempre presentes, e em especial ao José, por todo o carinho e dedicação.

Agradecer ao meu orientador de projeto, ao Professor Doutor Ângelo Jesus, pelo empenho, compreensão, disponibilidade e por me ter guiado ao longo de todas as fases do projeto.

## Resumo

**Introdução:** Apesar do conhecimento sobre a verdadeira frequência da ocorrência de reações adversas ser limitado, é vital no sentido de permitir a detecção, compreensão e gestão dessas reações por parte dos profissionais de saúde. Deste modo, a farmacovigilância desempenha um papel fundamental na detecção de reações adversas e na garantia de utilização segura e eficaz de fármacos por parte dos consumidores.

**Métodos:** Este estudo compreende: a) revisão sistemática da literatura e b) análise de notificações espontâneas provenientes da base de dados europeia EudraVigilance, no que diz respeito à substância ativa tetrofosmina.

**Resultados/Discussão:** Pela análise da literatura, foram reportadas 57 RAMs pertencentes aos SOCs “doenças da pele e do tecido subcutâneo”, “desordens vasculares”, “perturbações gerais e condições do local de administração”, “problemas gastrointestinais”, “doenças do sistema nervoso” e “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino”. Pela análise dos dados da EudraVigilance, ~67% das reações foram consideradas graves e houve 6 mortes. A RAM mais reportada pertence ao SOC “doenças da pele e do tecido subcutâneo” correspondendo ao prurido. Contudo, o SOC com mais RAMs associadas foi “perturbações gerais e condições do local de administração” (~21%).

**Conclusão:** Os resultados comprovaram que a ocorrência de RAMs associados a radiofármacos de diagnóstico, nomeadamente o composto  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina ocorrem e podem ser bastante graves.

**Palavras-chave:** Farmacovigilância; radiofármacos; reações adversas; tetrofosmina; cintigrafia de perfusão do miocárdio

## Abstract

**Introduction:** Although knowledge about the true frequency of these adverse reactions is limited, it is vital to allow the detection, understanding and management of said reactions by health professionals. Therefore, pharmacovigilance plays a key role in detecting adverse reactions and ensuring the safe and effective use of drugs by consumers.

**Methods:** This study comprises: a) systematic review of the literature and b) analysis of spontaneous reports from the European EudraVigilance database, regarding the active substance  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin.

**Results/Discussion:** From the literature review, 57 ADRs were reported belonging to the SOCs "skin and subcutaneous tissue disorders", "vascular disorders", "general disorders and administration site conditions", "gastrointestinal problems", "nervous system disorders" and "respiratory, thoracic and mediastinal disorders ". From the analysis of the EudraVigilance data, ~67% of the reactions were considered serious and there were 6 deaths. The most reported ADR belongs to SOC "skin and subcutaneous tissue diseases" corresponding to pruritus. However, the SOC with the most associated ADRs was "general disorders and administration site conditions" (~21%).

**Conclusion:** The results showed that the occurrence of adverse reactions associated with diagnostic radiopharmaceuticals, namely the compound  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin occur and can be quite serious.

**Keywords:** Pharmacovigilance; radiopharmaceuticals; adverse reactions; tetrofosmin; myocardial perfusion scintigraphy

## Índice

Agradecimentos.....	II
Resumo.....	III
Abstract.....	IV
Índice de Acrónimos.....	VII
Índice de Quadros.....	VIII
Índice de Tabelas.....	IX
Índice de Figuras.....	X
Índice de Gráficos.....	XI
<b>1. Enquadramento Teórico.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Medicina Nuclear.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Radiação Ionizante.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.1. Exposição à Radiação Ionizante.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.2. Efeitos Radiobiológicos da Exposição à Radiação Ionizante.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Radiofármacos.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. <sup>99m</sup>Tc–tetrofosmina.....</b>	<b>4</b>
<b>1.5. Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio.....</b>	<b>5</b>
<b>1.6. Farmacovigilância.....</b>	<b>6</b>
<b>1.7. Reações Adversas a Medicamentos.....</b>	<b>7</b>
<b>1.8. Sistema de Farmacovigilância Europeu.....</b>	<b>9</b>
<b>1.8.1. EudraVigilance.....</b>	<b>10</b>
<b>1.9. Farmacovigilância de Radiofármacos.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Métodos.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. Revisão Sistemática da Literatura.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2. Notificações Espontâneas Referentes ao <sup>99m</sup>Tc–tetrofosmina Presentes na Base de Dados Europeia.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Resultados.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Revisão Sistemática da Literatura.....</b>	<b>17</b>
<b>3.2. Notificações Espontâneas Referentes ao <sup>99m</sup>Tc–tetrofosmina Presentes na Base de Dados Europeia.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2.1. Caracterização das Notificações.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2.2. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAMs.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.3. Caracterização do Notificador.....</b>	<b>25</b>

<b>3.2.4.</b>	<b>Caracterização das RAMs</b> .....	26
<b>4.</b>	<b>Discussão</b> .....	31
<b>4.1.</b>	<b>Revisão Sistemática da Literatura</b> .....	31
<b>4.2.</b>	<b>Notificações Espontâneas Referentes ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina Presentes na Base de Dados Europeia</b> .....	36
<b>4.2.1.</b>	<b>Caracterização das Notificações</b> .....	36
<b>4.2.2.</b>	<b>Caracterização demográfica da população afetada pelas RAMs</b> .....	36
<b>4.2.3.</b>	<b>Caracterização do Notificador</b> .....	37
<b>4.2.4.</b>	<b>Caracterização das RAMs</b> .....	37
<b>5.</b>	<b>Limitações e Perspetivas Futuras</b> .....	39
<b>6.</b>	<b>Conclusão</b> .....	40
<b>7.</b>	<b>Referências Bibliográficas</b> .....	41
<b>8.</b>	<b>Anexos</b> .....	45

## Índice de Acrónimos

$\beta$  – Beta;

$\gamma$  – Gama;

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado;

**Bq** – Becquerel;

**CPM** – Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio;

**DCI** – Denominação Comum Internacional;

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico;

**EA** – Evento Adverso;

**ECG** – Eletrocardiograma;

**EEE** – Espaço Económico Europeu;

**EMA** – Agência Europeia de Medicamentos;

**EMI** – Evento Médico Importante;

**FDA** – *Food and Drug Administration*;

**Gy** – Gray;

**ICH** – Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano;

**INC** – Instituto Nacional do Cancro;

**keV** – Kilo Eletrão-volt;

**MAJR** – *Major Mesh Term*;

**MedDRA®** – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*;

**NE** – Notificações Espontâneas;

**Nm** – *Substance Name*;

**OMS** – Organização Mundial de Saúde;

**PET** – Tomografia por emissão de positrões;

**RAM** – Reação(ões) Adversa(s) a Medicamento(s);

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento;

**RF** – Radiofármaco;

**SEER** – *Surveillance, Epidemiology, and End Results*;

**SOC** – *Sistem Organ Class*;

**SPECT** – *Single Photon Emission Computed Tomography*;

**Sv** – Sievert;

**UE** – União Europeia;

<sup>99</sup>**Mo**/<sup>99m</sup>**Tc** – Molibdénio Noventa e Nove/ Tecnécio Noventa e Nove Metaestável;

<sup>99m</sup>**Tc** – Tecnécio Noventa e Nove Metaestável.

## Índice de Quadros

Quadro 1 – Esquema PRISMA.....	14
--------------------------------	----

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Critérios para a formulação da questão PICO .....	12
Tabela 2 – Resumo dos Artigos Analisados.....	19
Tabela 3 – Número de Casos por Ano Distribuídos pelo Espaço Económico.....	24
Tabela 4 – Número de Casos Totais por Género.....	25
Tabela 5 – Número de Casos Totais por Faixa Etária.....	25
Tabela 6 – Número de Casos Totais por Tipo de Notificador .....	25
Tabela 7 – Número de RAMs por SOC.....	26
Tabela 8 – Caracterização das RAMs por SOC Distribuídas por Faixa Etária.....	27
Tabela 9 – Caracterização das RAMs por SOC Distribuídas por Grau de Gravidade.....	29
Tabela 10 – Outcome.....	30
Tabela 11 – Tabela resumo dos EA dos artigos analisados .....	34

## Índice de Figuras

Figura 1 – Níveis Hierárquicos do MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, N/A).....16

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Outcome por Fatalidade .....	30
Gráfico 2 – Número de Casos Totais por Género .....	45
Gráfico 3 – Número de Casos Totais por Faixa Etária .....	45
Gráfico 4 – Número de Casos Totais por Tipo de Notificador .....	45
Gráfico 5 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Perturbações Gerais e Condições do Local de Administração" .....	46
Gráfico 6 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças da Pele e do Tecido Subcutâneo" .....	47
Gráfico 7 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças do Sistema Nervoso" .....	48
Gráfico 8 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Problemas Gastrointestinais" .....	49
Gráfico 9 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças Respiratórias, Torácicas e do Mediastino" .....	50
Gráfico 10 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Desordens do Sistema Imunológico" .....	50
Gráfico 11 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Exames Complementares de Diagnóstico" .....	51
Gráfico 12 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Desordens Vasculares" .....	52
Gráfico 13 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Distúrbios Cardíacos" .....	53
Gráfico 14 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Problemas do Produto" .....	53
Gráfico 15 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Infeções e Infestações" .....	54
Gráfico 16 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Lesões, Envenenamento e Comportamento Procedimental" .....	54
Gráfico 17 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças Oculares" .....	55
Gráfico 18 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Afeções Musculoesqueléticas e do Tecido Conjuntivo" .....	55
Gráfico 19 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças Renais e Urinárias" .....	56
Gráfico 20 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças do Ouvido e do Labirinto" .....	56
Gráfico 21 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Distúrbios Psiquiátricos" .....	57
Gráfico 22 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Procedimentos Cirúrgicos e Médicos" .....	57
Gráfico 23 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças Hepatobiliares" .....	57
Gráfico 24 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças do Metabolismo e Nutrição" .....	58
Gráfico 25 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Sistema Reprodutivo e Distúrbios Mamários" .....	58
Gráfico 26 – Outcome por Fatalidade e Faixa Etária.....	58

## **1. Enquadramento Teórico**

### **1.1. Medicina Nuclear**

A Medicina Nuclear consiste numa especialidade médica que tem por base a utilização de materiais radioativos e radiação ionizante para fins de diagnóstico e terapêutica – radiofármacos (RF) (Sheremeta et al., 2021). Os desenvolvimentos desta especialidade são impulsionados por avanços em diferentes áreas: física, química, computação, matemática, farmacologia e biologia (Bailey et al., 2014).

A Medicina Nuclear consiste no estudo e na utilização de compostos radioativos com o intuito de obter imagens e tratar várias doenças. Adotado pela primeira vez por George Charles de Hevesy no início da década de 1920, esta especialidade baseia-se no princípio do marcador radioativo. Este princípio diz respeito ao estudo do destino de compostos *in vivo* utilizando quantidades mínimas de marcadores radioativos que não provocam qualquer resposta farmacológica no organismo. Nos dias de hoje, o mesmo princípio é utilizado para estudar diversos aspetos da fisiologia, como o metabolismo celular, a proliferação de ácido desoxirribonucleico (DNA), o fluxo sanguíneo, a funcionalidade dos órgãos, a expressão de recetores e a fisiologia anormal, utilizando dispositivos de imagem sensíveis (Bailey et al., 2014).

Recorrendo à terapia em Medicina Nuclear, onde se utilizam grandes quantidades de radionuclídeos, consegue-se proporcionar tratamento, especialmente em doenças disseminadas como o cancro metastático avançado, onde esta terapia tem a capacidade de atingir células anormais para tratar a doença, em qualquer parte do corpo (Bailey et al., 2014).

A Medicina Nuclear distingue-se das outras modalidades de imagem porque pode demonstrar tanto as estruturas anatómicas do corpo como a função dos órgãos (Goldenhart & Senthilkumaran, 2022).

### **1.2. Radiação Ionizante**

A radiação ionizante é um tipo de energia libertada pelos átomos que circula sob a forma de ondas eletromagnéticas (gama ou raios X) ou partículas (neutrões, beta ou alfa). A radioatividade consiste na desintegração espontânea dos átomos e o excesso de energia emitida é uma forma de radiação ionizante. Por sua vez, os radionuclídeos (ou radioisótopos) são elementos instáveis que se desintegram e emitem radiação ionizante (World Health Organization, 2016).

Todos os radionuclídeos são identificados exclusivamente pelo tipo de radiação que emitem, a energia de radiação e a sua semivida (World Health Organization, 2016).

Para quantificar a quantidade de um radionuclídeo presente, que se chama atividade, utiliza-se uma unidade de medida – becquerel (Bq). Onde um Bq corresponde a uma desintegração por segundo. A semivida diz respeito ao tempo que é necessário para que a atividade de um radionuclídeo diminua por decaimento até à metade do seu valor inicial. A semivida de um elemento radioativo corresponde ao

tempo necessário para que metade dos seus átomos se desintegrem. Isso pode variar de uma mera fração de segundo a milhões de anos (World Health Organization, 2016).

### **1.2.1. Exposição à Radiação Ionizante**

A exposição à radiação pode advir de forma interna ou externa e pode ser adquirida através de várias vias de exposição (World Health Organization, 2016).

No caso da exposição interna à radiação ionizante, esta ocorre quando um radionuclídeo entra na corrente sanguínea (por exemplo, por injeção ou através de feridas), é ingerido ou inalado. A exposição interna cessa quando o radionuclídeo é eliminado do corpo, quer seja espontaneamente ou como resultado de um tratamento. Já a exposição externa pode ocorrer quando o material radioativo transportado pelo ar é depositado na pele ou nas roupas. Este tipo de material radioativo pode ser removido do corpo, muitas vezes, simplesmente com lavagem (World Health Organization, 2016).

Deste modo, a exposição à radiação ionizante também pode resultar da irradiação de uma fonte externa, como a exposição à radiação médica de raios X. A irradiação externa cessa quando a fonte de radiação é blindada ou quando a pessoa se move para fora do campo de radiação (World Health Organization, 2016).

Assim, a exposição das pessoas à radiação ionizante também pode ocorrer em diferentes circunstâncias, tais como: a) em casa ou em locais públicos (exposições públicas), b) nos locais de trabalho (exposições ocupacionais) e d) num ambiente médico (como pacientes, cuidadores e voluntários) (World Health Organization, 2016).

Em suma, 98% da contribuição da dose da população de todas as fontes artificiais advém do uso médico de radiação e representa 20% da exposição total da população. Anualmente, em todo o mundo, são realizados mais de 3600 milhões de exames radiológicos, 37 milhões de procedimentos de Medicina Nuclear e 7.5 milhões de tratamentos de radioterapia (World Health Organization, 2016).

### **1.2.2. Efeitos Radiobiológicos da Exposição à Radiação Ionizante**

Os potenciais danos da radiação nos tecidos e/ou órgãos vão depender da dose de radiação recebida, ou da dose absorvida que é expressa na unidade de medida chamada Gray (Gy). Os danos potenciais de uma certa dose absorvida está dependente da sensibilidade dos vários tecidos e órgãos e do tipo de radiação (Ficaro et al., 2008; World Health Organization, 2016). Já a dose efetiva é utilizada para mensurar a radiação ionizante em termos do potencial para causar danos. O sievert (Sv) corresponde à unidade de dose efetiva, onde se considera qual o tipo de radiação e a sensibilidade dos tecidos e órgãos. Isto é, corresponde a uma maneira de medir a radiação ionizante em termos do potencial de causar danos (World Health Organization, 2016).

Ultrapassando certos limites, a radiação pode prejudicar o funcionamento dos tecidos e/ou órgãos e pode produzir efeitos agudos – efeitos determinísticos, como vermelhidão da pele, perda de cabelo, queimaduras por radiação ou síndrome aguda da radiação. Esses efeitos são tão mais graves quanto maior a dose. Por outro lado, se a dose de radiação for baixa e/ou for administrada por um longo período de tempo (taxa de dose baixa), o risco é substancialmente menor porque há uma maior probabilidade de reparar o dano. Ainda existe o risco de efeitos a longo prazo – efeitos estocásticos, que podem aparecer anos ou mesmo décadas depois da exposição à radiação (Ficaro et al., 2008). Esses efeitos podem nem chegar a ocorrer, mas a probabilidade de ocorrência é proporcional à dose de radiação (World Health Organization, 2016).

### **1.3. Radiofármacos**

Os radiofármacos são formulações farmacêuticas constituídas por substâncias radioativas (radioisótopos e moléculas marcadas com radioisótopos), que se destinam ao uso em diagnóstico ou terapêutica (World Health Organization, 2017). São componentes essenciais na prática da Medicina Nuclear – uma modalidade em que os radiofármacos são administrados aos pacientes para diagnosticar, controlar e tratar uma ampla gama de doenças (World Health Organization, 2017). Estes são, geralmente, injetados por via intravenosa (menos frequente, mas também podem ser por inalação, oral, intersticial, intracavitária ou intrarterial) (Volterrani et al., 2019). A radiação é uma propriedade intrínseca de todos os radiofármacos que, quando administrados, fornecem ao paciente uma dose inevitável de radiação (European Medicines Agency, 1990). Em imagiologia, as propriedades únicas dos raios gama ( $\gamma$ ) emitidos pelos isótopos radioativos permitem que o radiofármaco seja visualizado de forma não-invasiva, fornecendo assim, informações funcionais do tecido ou órgão-alvo (World Health Organization, 2017). Em terapia, a energia dos raios beta ( $\beta$ ) do radioisótopo é introduzida no tecido-alvo com o objetivo de destruir parcial ou completamente os tecidos patológicos (World Health Organization, 2017). A maioria dos radiofármacos não apresentam qualquer efeito farmacodinâmico mensurável (European Medicines Agency, 1990; O'Malley et al., 2021).

A avaliação da segurança e eficácia dos radiofármacos deve incluir, para além dos parâmetros gerais, aspetos de preparação e manuseamento do radiofármaco e da radiação, nomeadamente a dosimetria (European Medicines Agency, 1990). Os radiofármacos apresentam uma composição variável com o tempo – associada ao decaimento radioativo. A semivida física do radionuclídeo costuma ser tão curta que, nesses casos, a preparação final deve ser realizada imediatamente antes da administração ao paciente; tal implica o uso de produtos semiacabados, como geradores de radionuclídeos, precursores e *kits* (European Medicines Agency, 1990). Essas especificações também podem exigir uma atenção especial nos casos em que amostras do paciente (sangue) são incorporadas com uma substância radioativa antes da readministração do radiofármaco. Quando os radiofármacos vão diretamente do

gerador para o paciente (a título de exemplo, gases radioativos de semivida ultracurta), a consistência do processo de produção tem uma importância elevada (European Medicines Agency, 1990).

#### 1.4. $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina

Os radiofármacos marcados com tecnécio noventa e nove metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ) são utilizados em cerca de 85% dos exames de diagnóstico em Medicina Nuclear. Em 1996, este composto obteve aprovação para ser introduzido no mercado (GE Healthcare, 2017). Este radionuclídeo é bastante utilizado num contexto clínico devido a:

- Poder ser obtido em geradores comerciais de molibdénio noventa e nove/tecnécio noventa e nove metaestável ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) em radiofarmácias locais;
- Com o auxílio de equipamentos amplamente disponíveis, utilizam-se diversos tipos de *kits* para produzir os radiofármacos no local, de forma mais simples;
- Em 88% dos decaimentos nucleares, o radionuclídeo metaestável produz um fóton de 140 kilo eletrão-volt (keV) (um eletrão de conversão é produzido em 12%);
- A sua energia  $\gamma$  (140 keV) é favorável à deteção por câmaras-gama (onde os detetores possuem alta eficiência para energias  $\gamma$  entre os 100 e 200 keV);
- E a sua semivida relativamente curta de 6 horas representa um bom compromisso entre a qualidade das imagens e a quantidade de radiação para o paciente.

Como os radiofármacos são normalmente utilizados em quantidades de massa muito pequenas (na ordem dos micro, nano ou picomoles), de um modo geral, não possuem efeitos farmacológicos com o sistema biológico em estudo (exceto efeitos radiobiológicos devido à emissão radioativa) (Volterrani et al., 2019).

O radiofármaco selecionado como alvo de estudo é o  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, que corresponde a um complexo lipofílico com carga positiva pertencente ao grupos das difosfinas (D'Arceuil, 2010; O'Malley et al., 2021). Este complexo, fixa-se no citosol dos miócitos. Após a absorção, este radiofármaco acumula-se no miocárdio viável delineando as áreas de enfarte quando administrado em repouso e delineando as áreas isquémicas quando administrado em *stress* (Manabe et al., 2018).

O  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina é utilizado para realizar cintigrafias de perfusão do miocárdio (CPM), com o intuito de avaliar várias patologias do foro cardíaco. Este radiofármaco é amplamente aceite para realizar CPM porque apresenta propriedades físicas favoráveis, é fácil de preparar, os custos de produção são relativamente baixos e existe disponível em forma de *kit*, o que permite uma preparação simples e rápida para posterior administração ao paciente (D'Arceuil, 2010).

## 1.5. Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio

A CPM diz respeito a um estudo imagiológico que pertence ao departamento de Medicina Nuclear e tem como finalidade detetar a doença coronária significativa, assim como estratificar qual o risco dos doentes em relação à taxa de sobrevivência livre de eventos cardíacos (Notghi & Low, 2011).

O primeiro radiofármaco utilizado na CPM foi o Tálío, mas atualmente utilizam-se radiofármacos tecnecios como o Sestamibi e a Tetrofosmina devido à sua excelente redistribuição, características imagiológicas ideais e pela menor quantidade de radiação administrada ao paciente (Notghi & Low, 2011).

A CPM deve ser realizada tanto em repouso como em esforço, isto é, em repouso o paciente não sofre nenhum estímulo para elevar o seu ritmo cardíaco; em esforço o paciente é submetido a um exame físico (recorrendo a uma bicicleta ou passadeira) ou farmacológico (com a utilização de vasodilatadores – adenosina, regadenosona ou dipiridamol) com o objetivo de aumentar o ritmo cardíaco, de forma a ser possível comparar os dois estudos aquando do diagnóstico. Existem dois protocolos possíveis: a) de 2 dias ou b) de 1 dia (Volterrani et al., 2019). Em a) as imagens cintigráficas em esforço e em repouso são realizadas em dias distintos. Em termos de qualidade de imagem, idealmente é preferível este protocolo porque se evita a existência de contaminação por atividade residual do radiofármaco. Contudo, não é tão cómodo para o paciente e não permite o diagnóstico num único dia. Em b) ambos os estudos de esforço e repouso são realizados no mesmo dia, o que torna o exame mais cómodo para o doente e é o que habitualmente se pratica no dia-a-dia de um departamento de Medicina Nuclear. Contudo, a dose de radiação administrada na segunda injeção é muito superior (certa de 3 vezes superior à primeira injeção) e o tempo de espera entre o estudo de repouso e de esforço é de no mínimo 3 horas (Volterrani et al., 2019).

No que toca à aquisição das imagens cintigráficas, também existem várias opções de protocolos: 1) imagens com *single photon emission computed tomography* (SPECT) ou 2) imagens SPECT com *gated* (monitorização cardíaca recorrendo a um eletrocardiograma (ECG)). Em 1) recorre-se a estudos onde a atividade a administrar é reduzida, pois existe uma captação mais reduzida do radiofármaco pela câmara-gama originando uma visualização mais difícil da motilidade do ventrículo esquerdo. Deste modo, não é possível recorrer a imagens com *gated*, porque a sua resolução seria muito pobre. Em 2) as atividades a administrar são mais elevadas para permitirem a avaliação do ciclo cardíaco nas suas diferentes fases (Volterrani et al., 2019).

A CPM fornece evidência clínica, especialmente (Brindis et al., 2005; Hendel et al., 2009; Hesse et al., 2008; Verberne et al., 2015; Volterrani et al., 2019):

- Na deteção da doença coronária: no diagnóstico, localização, extensão e gravidade da isquemia e/ou necrose;
- Na avaliação da significância funcional da estenose coronária;
- Na estratificação prognóstica após um enfarte do miocárdio ou antes da cirurgia de alto risco;

- No *follow-up* dos efeitos do tratamento (após revascularização, após correção dos fatores de risco ou após tratamento médico);
- E na avaliação da viabilidade do miocárdio.

Com os avanços tecnológicos mais recentes é possível reduzir a atividade do radiofármaco a administrar e, por isso, reduzir a exposição à radiação, bem como reduzir o tempo de aquisição das imagens e proporcionar aos doentes uma maior comodidade (Notghi & Low, 2011).

## 1.6. Farmacovigilância

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define farmacovigilância como “a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados com medicamentos” (World Health Organization, 2002a). Tem como objetivos: 1) melhorar o atendimento e a segurança do paciente em relação ao uso de fármacos e todas as intervenções médicas e paramédicas; 2) melhorar a segurança e a saúde pública em relação ao uso de fármacos; 3) contribuir para a avaliação do risco, benefício, dano e eficácia dos fármacos, incentivando o uso seguro, racional e mais eficaz (incluindo custo-benefício); e 4) incentivar a compreensão, educação e treino clínico em farmacovigilância e a comunicação eficaz com o público (World Health Organization, 2002a). A farmacovigilância engloba uma diversidade de funções importantes, tais como: a monitorização sistemática do processo de revisão pré-comercialização e da vigilância pós-comercialização de um fármaco/produto de saúde (Pitts et al., 2016). Esta monitorização envolve também o desenho do estudo de ensaios clínicos, a rotulagem do fármaco/produto de saúde, os resultados de eficácia terapêutica, as reações adversas, os relatórios hospitalares e ensaios clínicos de fase IV, os aspetos que envolvem a área farmacêutica, a conformidade com as leis impostas e a compreensão de evidências do mundo real (Pitts et al., 2016). Todas as atividades desempenhadas pela farmacovigilância são de extrema importância, principalmente no que diz respeito aos dados recolhidos no decorrer da fase de pré-comercialização porque, normalmente, são bastante incompletos relativamente às reações adversas a medicamentos (RAMs) e, isso acontece devido a várias razões: 1) os pacientes que participam em ensaios clínicos são limitados em número e não são representativos do público em geral. Além disso, as condições de uso dos medicamentos são diferentes das da prática clínica e a sua duração é limitada; e 2) as informações sobre RAMs raras, mas graves, toxicidade crónica, utilização por grupos especiais (mulheres grávidas, idosos ou crianças) ou interações medicamentosas são recorrentemente incompletas (Jordan Food and Drug Administration, 2014).

Um dos métodos mais utilizados para reportar uma reação adversa é através de uma notificação espontânea. Isto é, corresponde a uma comunicação não solicitada por um profissional de saúde ou consumidor de uma empresa, autoridade reguladora ou outra organização que retrata uma ou mais RAMs

reportadas por um doente a quem foi prescrito um ou mais fármacos e que não seja proveniente de um estudo ou de qualquer esquema organizado de recolha de dados (European Medicines Agency, 2004).

Deste modo, a importância da vigilância pós-comercialização está na deteção de reações adversas a medicamentos menos comuns, e que por vezes podem ser bastante graves. Portanto, os profissionais de saúde presentes no mundo inteiro devem ser incentivados a reportar reações adversas, porque estas fornecem informações muito relevantes e que podem salvar vidas (Jordan Food and Drug Administration, 2014).

## 1.7. Reações Adversas a Medicamentos

A morbidade e mortalidade associada a RAMs constitui um dos principais problemas de saúde observados durante as últimas décadas (World Health Organization, 2002b). Segundo o estudo de Lazarou et al (1998), que em 1998 verificou que as RAMs corresponderam à 4ª maior causa de morte nos Estados Unidos da América (EUA) (Lazarou et al., 1998). Em Portugal, de 2000 a 2009, 1,26% das hospitalizações foram associadas a RAMs (Miguel et al., 2013). Estas reações causam a morte a vários milhares de pacientes em cada ano e muitos mais sofrem de RAMs (World Health Organization, 2002b).

A OMS define RAM como “qualquer efeito nocivo, não intencional e indesejado de um medicamento após o uso de dosagens normais em humanos para profilaxia, diagnóstico ou terapia”. Contudo, esta definição não inclui eventos após envenenamento intencional e acidental, abuso de medicamentos ou falhas terapêuticas (Mascolo et al., 2017; World Health Organization Technical Report Series, 1969). Desta forma, com a chegada da nova Legislação de farmacovigilância pela Diretiva 2010/84/UE que foi alterada pela Diretiva 2001/83/CE, a definição de RAM passou a incluir “efeitos nocivos e não intencionais resultantes não só do uso autorizado de um medicamento em doses normais, mas também de erros de medicação e usos fora dos termos da autorização de introdução no mercado (AIM), incluindo o uso indevido e o abuso de medicamentos (European Medicines Agency, 2017; Mascolo et al., 2017; Schreuder et al., 2019).

Salientando que continuam a utilizar-se outras expressões, mesmo na linguagem oficial. Por exemplo: nos países anglo-saxónicos, para além de *adverse reaction* e *adverse effects*, aparece também *unwanted reactions*, *side effects*, *unwanted side effects*, *unwarded reactions*. Em francês, *effets indésirables*, embora ainda por vezes utilizem *effets latéraux*, *effets iatrogènes* e *effets nocives*; em Portugal, para além de “reação adversa” (expressão que progressivamente se vem impondo), continua a usar-se “efeitos indesejáveis” (e é esta a designação que aparece no(s) resumo(s) das características do(s) medicamento(s) (RCM)), “efeitos secundários”, “efeitos laterais” e “efeitos tóxicos” (Pêgo et al., 2019).

A deteção de uma RAM diz respeito, em primeiro lugar, a um processo de identificação de um acontecimento adverso que corresponde a um fenómeno a priori apenas em potencial: nomeadamente que um medicamento tenha causado a ocorrência de uma RAM, ou seja, que a RAM tenha específica e

necessariamente ocorrido como resultado da exposição do organismo ao medicamento. A literatura inglesa recorre a um termo que remete para “avaliação” e para ponderação de grau: *causality assessment*. A imputação de causalidade (IC) será então um processo de avaliação do grau de probabilidade da (in)existência de uma relação ounexo causal entre um medicamento e um fenómeno biológico/clínico adverso (Pêgo et al., 2019).

Avaliar a relação causal entre acontecimentos adversos e medicamentos teria enorme interesse só por si em termos de aumento do conhecimento científico, mas ela vai ser fundamental também para a caracterização do perfil de segurança dos medicamentos, quer antes, quer após a sua comercialização (Pêgo et al., 2019).

A atribuição de causalidade pode ser efetuada por meio de métodos probabilísticos, por aplicação de algoritmos ou por introspeção global (Macedo, 2004).

Os métodos baseados em cálculos de probabilidade são métodos complexos que necessitam de programas informáticos específicos para a sua aplicação (Macedo, 2004). Estes métodos baseiam-se geralmente no teorema de Bayes e expressam a relação entre a probabilidade de um fármaco originar um acontecimento adverso antes e depois do conhecimento dos fatores determinantes adicionais como a relação temporal, as características do doente ou a informação clínica, por exemplo (Macedo, 2004). Os métodos baseados em algoritmos consistem numa sequência lógica de perguntas e uma escala de qualificação que permite no final estabelecer a causalidade por categorias (ou graus) de uma forma semiquantitativa (Macedo, 2004). São métodos muito simples, embora possam ser afetados pela subjetividade do avaliador. Os sistemas utilizados podem variar desde simples questionários a árvores de decisão. Entre os algoritmos mais conhecidos estão o algoritmo de Karch-Lasagna, o algoritmo de Naranjo e o algoritmo de Jones (Macedo, 2004). Neste ponto queremos igualmente destacar o algoritmo proposto por Silberstein & Ryan (1996), Este algoritmo está compreendido em quatro categorias de causalidade: 1) não relacionado; 2) improvável; 3) possível e 4) provável. Cada categoria tem vários critérios baseados em aspetos como a sequência do tempo desde a administração do radiofármaco, o padrão de resposta ao material de teste suspeito e reexame (Silberstein et al., 1996).

A introspeção global, ou diagnóstico clínico diferencial, é o método de avaliação de causalidade adotado pela Autoridade portuguesa, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) (Pêgo et al., 2019). Trata-se de uma avaliação, feita por uma equipa de especialistas, que tem em conta toda a informação disponível sobre o caso e que contempla fatores como os seguintes (Pêgo et al., 2019):

- Relação temporal entre a toma do medicamento e o aparecimento do quadro adverso;
- Resultado da suspensão do medicamento;
- Resultado da reexposição ao medicamento (quando exista);
- Plausibilidade farmacológica;

- Avaliação de causas alternativas para o desenvolvimento do quadro adverso (alimentos, outros medicamentos, doença de base, etc);

- Conhecimento prévio do efeito indesejado associado ao medicamento suspeito;
- Qualidade da informação disponível.

A introspeção global implica um trabalho de pesquisa prévio específico para cada episódio a avaliar. Durante esta fase, são consultadas várias fontes de informação como o RCM e bases de dados nacionais e internacionais de medicamentos e reações adversas (Pêgo et al., 2019). É este o método adotado em Portugal, em detrimento dos algoritmos, já que em alguns casos, utilizando diferentes algoritmos para o mesmo episódio, obtém-se resultados diferentes (Pêgo et al., 2019).

As RAMs também são caracterizadas de acordo com o grau de gravidade. Este grau define se uma RAM é grave ou não grave. Sendo que, uma RAM grave é qualquer ocorrência médica desfavorável que, em qualquer dose (European Medicines Agency, 2004):

- Resulte em morte;
- Apresente risco de vida;
- Necessite de internamento hospitalar ou resulte na prorrogação da hospitalização já existente;
- Resulte em incapacidade/incapacidade persistente ou significativa;
- Ocorra uma anomalia congénita/defeito de nascença;
- Ou que seja um evento médico importante (EMI)<sup>1</sup>.

## 1.8. Sistema de Farmacovigilância Europeu

O rigoroso sistema de farmacovigilância da União Europeia (UE) tem como objetivos avaliar a segurança dos fármacos depois de serem autorizados para introdução no mercado e de realizar ações adequadas (apenas quando necessário) com o intuito de proteger a saúde pública (EudraVigilance, N/A).

Este sistema é constituído por (Pêgo et al., 2019):

- Autoridades nacionais reguladoras dos medicamentos nos Estados-Membros;
- Comissão europeia, enquanto autoridade competente para os medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado na UE;
- Agência Europeia do Medicamento, com responsabilidades pelos medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado e pela coordenação do sistema.

---

<sup>1</sup> Para ser considerado um EMI tem de compreender todos os critérios que dizem respeito a uma RAM grave. O *EudraVigilance Expert Working Group* coordenou o desenvolvimento de uma lista de termos de EMI com base no dicionário MedDRA. Esta lista de EMI tem como objetivo facilitar: 1) a classificação das suspeitas de reações adversas; 2) a análise dos dados agregados e 3) avaliação dos *individual case safety reports* no âmbito das atividades quotidianas de farmacovigilância European Medicines Agency: Human Medicines Division. (2021). *Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list*.

Tem como principais funções: a) a recolha de dados de todas as fontes de informação disponíveis, incluindo notificações de doentes individuais, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos; b) a análise de dados e a identificação de possíveis novos sinais de riscos ou em mudança; c) a avaliação dos planos de gestão de risco, notificações, relatórios de estudo, relatórios periódicos de segurança e revisões da relação risco-benefício apresentados pelos titulares das AIMs; d) inspeção dos titulares das AIMs; e e) avaliação e gestão dos riscos em termos de probabilidade, gravidade e fatores de risco.

### **1.8.1. EudraVigilance**

A EudraVigilance consiste numa base de dados que recolhe, gere e analisa RAMs de medicamentos autorizados no Espaço Económico Europeu (EEE). A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) opera o sistema, que entrou em vigor em dezembro de 2001, em nome da rede reguladora de medicamentos da UE (Postigo et al., 2018).

Esta base de dados compreende dois módulos (Pêgo et al., 2019):

- a) Módulo de Ensaios Clínicos da EudraVigilance – onde ocorre a receção sobre suspeitas de reações adversas graves inesperadas, decorrentes no âmbito de estudos de intervenção;
- b) Módulo de Pós-Autorização da EudraVigilance (módulo utilizado neste estudo) – projetado para receber relatórios espontâneos de profissionais de saúde e pacientes; estudos pós-autorização (sem intervenção); literatura científica mundial; e uso individual.

Todas as notificações de suspeitas de RAMs recolhidas na Rede Nacional de Farmacovigilância são submetidas regularmente à EudraVigilance e vice-versa. Todos os relatórios submetidos à EudraVigilance são também transferidos para a base de dados da OMS, estando assim disponíveis para todas as autoridades internacionais competentes no domínio da farmacovigilância, num curto período de tempo após a submissão (Pêgo et al., 2019).

Deste modo, todos os componentes da EudraVigilance permitem que o processo de notificação eletrónica seja simplificado e que a análise dos dados seja mais eficiente. Desta forma, consegue-se alcançar uma deteção precoce de possíveis problemas de segurança relacionados com os medicamentos (European Medicines Agency, N/A).

Importante salientar que, apenas se podem tirar conclusões acerca dos riscos e dos benefícios e, intervir com ações regulamentares de forma a possibilitar o uso seguro de medicamentos pelos pacientes após os dados disponíveis (derivados de notificações de suspeitas de RAMs, estudos clínicos e epidemiológicos, literatura científica publicada e relatórios de empresas farmacêuticas) serem devidamente analisados e cientificamente validados (Pêgo et al., 2019).

## 1.9. Farmacovigilância de Radiofármacos

A utilização de radiofármacos como meio de diagnóstico e/ou terapêutica está em constante crescimento – tendo como principais vantagens a reduzida quantidade de radiação necessária, e, na vertente de diagnóstico, a possibilidade de realizar imagens funcionais e morfológicas (Meher et al., 2018; Schreuder, de Hoog, et al., 2020). Embora os dados de segurança destes radiofármacos estejam disponíveis, a implementação de um sistema de farmacovigilância é essencial no sentido de reportar reações adversas (Meher et al., 2018).

A incidência de reações adversas associadas a radiofármacos é menor em comparação com outras classes de medicamentos usados para fins de diagnóstico ou terapêutica (Meher et al., 2018; Schreuder, de Hoog, et al., 2020). Uma das razões advém da utilização de doses baixas (principalmente na ordem de microgramas) e da ausência de efeitos farmacológicos para a maioria dos radiofármacos. Além disso, os radiofármacos são utilizados com pouca frequência e duração, muitas vezes sendo administrados apenas uma vez ou um número reduzido de vezes na vida (Schreuder, Jacobs, et al., 2020). A subnotificação também contribui para a subestimação da verdadeira frequência de reações adversas com a utilização de radiofármacos. Essa subnotificação está associada a aspetos como: a falta de tempo do profissional de saúde para reportar as reações ocorridas, a relação causal pouco clara com o fármaco, a incerteza sobre como notificar e a consciência inadequada dos benefícios da notificação (Schreuder, Jacobs, et al., 2020). Contudo, essas reações necessitam de ser reportadas com a finalidade de garantir a utilização segura dos produtos radiofarmacêuticos (Meher et al., 2018). É também necessário incentivar tanto os profissionais de saúde como os doentes a reportarem reações adversas – um dos motivos da importância da farmacovigilância.

Em suma, o conhecimento sobre a verdadeira frequência da ocorrência de reações adversas associadas ao uso de radiofármacos é limitado, mas vital no sentido de permitir a deteção, compreensão e gestão por parte dos profissionais de saúde (Schreuder, Jacobs, et al., 2020). Neste sentido, os objetivos para a realização desta dissertação compreendem, primeiramente, uma sistematização sobre o estado de conhecimento relativamente à caracterização de reações adversas associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina recorrendo a uma revisão sistemática da literatura e também, num segundo momento na identificação e caracterização de reações adversas notificadas associadas ao mesmo complexo, presentes na base de dados Europeia (EudraVigilance).

## 2. Métodos

### 2.1. Revisão Sistemática da Literatura

Tendo em vista a sistematização sobre o estado de conhecimento relativamente à caracterização de reações adversas associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, realizou-se um trabalho escrito com base nos princípios metodológicos de uma revisão sistemática da literatura, seguindo as *guidelines* PRISMA (Page, McKenzie, et al., 2021; Page, Moher, et al., 2021).

Deste modo, utilizou-se o método PICO tanto ao nível da elaboração da questão de investigação, como na definição dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos analisados (Page, McKenzie, et al., 2021; Page, Moher, et al., 2021) (ver Tabela 1).

Desta forma, foi definida a seguinte questão de investigação:

*Qual a caracterização das reações adversas descritas associadas ao radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, em pacientes sujeitos a cintigrafias de perfusão do miocárdio, até ao ano de 2021?*

Tabela 1 – Critérios para a formulação da questão PICO

P	População	Pacientes sujeitos a cintigrafias de perfusão do miocárdio
I	Intervenção	$^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina
C	Comparação	Placebo; outros radiofármacos ou sem tratamento
O	Outcome	Caracterização das reações adversas associadas ao $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina

Tendo como ponto de partida a questão de investigação, foram definidos os critérios de inclusão e exclusão para os estudos analisados nesta revisão sistemática.

#### Critérios de inclusão:

- Ensaio clínico, estudos de coorte, estudos de casos ou séries de casos, e caso-controlo;
- Estudos em português, inglês e espanhol.
- Publicados até 2021.

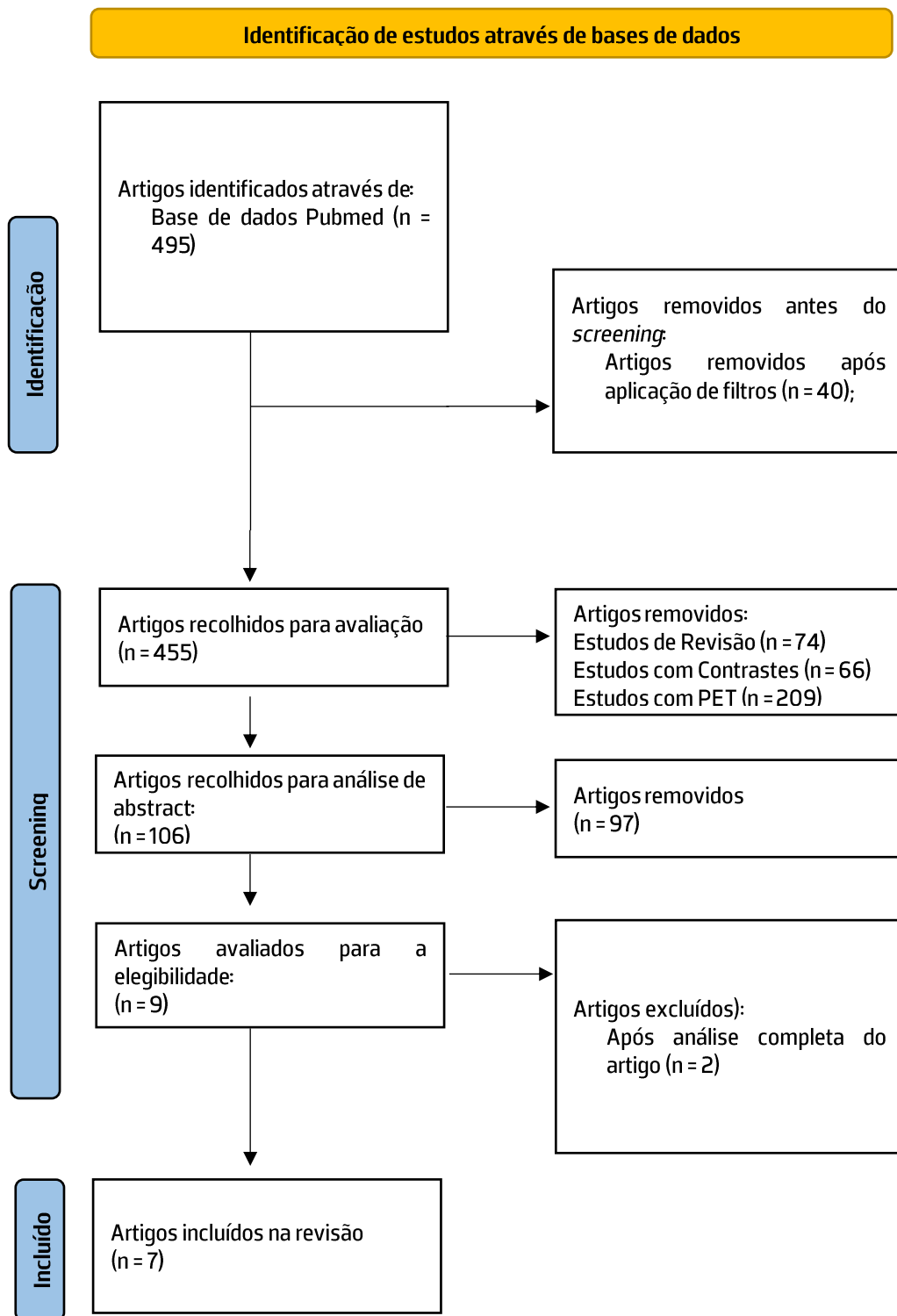
#### Critérios de exclusão:

- Estudos em animais;
- Estudos de revisão e/ou meta-análise;
- Estudos que não caracterizem reações adversas associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina.

### Estratégia de Pesquisa:

Tendo em vista a identificação e seleção dos estudos relevantes a incluir na revisão sistemática, foi definida a seguinte equação de pesquisa "Radiopharmaceuticals"[nm] AND "Radiopharmaceuticals/adverse effects"[MAJR], utilizada na base de dados Pubmed. De referir que não se utilizou o termo "*tetrofosmin*" porque os resultados obtidos eram escassos e pouco satisfatórios, chegando-se à conclusão que a inclusão de um *Major Mesh Term* (MAJR) e um *Substance Name* (nm) seria mais abrangente.

Como resultado de pesquisa, obtiveram-se 495 artigos. Dos quais, 40 foram removidos após aplicação dos seguintes filtros: até ao ano de 2021, nas línguas português, inglês e espanhol. Foram posteriormente removidos 74 artigos de revisão, 66 artigos que se referiam a meios de contraste e ainda 209 artigos que se focavam em radiofármacos utilizados em tomografia por emissão de positrões (PET). Dos 106 artigos restantes foi efectuada uma leitura do abstract tendo-se excluído 97. Dos restantes 9 artigos, dois foram eliminados porque não caracterizavam as RAMs associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina qualitativamente. Por fim, atendendo aos critérios de inclusão e exclusão, restaram 7 artigos para análise (Quadro 1).



Quadro 1 – Esquema PRISMA.

## 2.2. Notificações Espontâneas Referentes ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina Presentes na Base de Dados Europeia

### a- Desenho do Estudo

Estudo observacional analítico de orientação transversal pela análise dos dados disponíveis na base de dados europeia EudraVigilance, no que diz respeito à substância ativa tetrofosmina.

### b- Recolha e Tratamento de Dados

A informação de interesse para a realização deste estudo consistiu nas notificações espontâneas (NE) de RAMs presentes na base de dados Europeia (EudraVigilance), que serão recolhidos através da plataforma online EudraVigilance ([https://www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html](https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html)), relativas ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina, desde 2006 até 01 de agosto de 2022.

As informações recolhidas no site da base de dados europeia serão:

- Número de notificações total por substância ativa;
- Distribuição por faixa etária e género;
- Distribuição das notificações recebidas por localização geográfica (dentro/fora do Espaço Económico Europeu);
- RAMs codificadas por grupo *System Organ Class* (SOC).

Variáveis de Estudo:

- i. Número de casos notificados por ano;
- ii. Identificação da origem de notificação;
- iii. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAMs – por:
  - Idade;
  - Género.
- iv. Caracterização do tipo de RAM notificada:
  - Grau de gravidade (grave, não grave);
  - *Outcome*;
  - Tipo de efeito/órgão afetado (SOC-MedDRA®).

A classificação das RAM será agrupada de acordo com o *outcome* e com o grau de gravidade e codificada manualmente por SOC, de acordo com o dicionário *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA®) 25.0. Isto é, o MedDRA® corresponde à terminologia médica internacional desenvolvida pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (Schreuder, Jacobs, et al., 2020). Esta terminologia contém os termos organizados em cinco níveis hierárquicos do mais específico ao mais geral: a) termos de nível mais baixo – refletem como é que uma observação pode ser relatada na prática; b) termos preferidos – correspondem a uma descrição distinta

para um sintoma, sinal, diagnóstico de doença, indicação terapêutica, investigação, procedimento médico ou cirúrgico, ou característica do historial médico/familiar. Para cada termo de nível mais baixo está associado apenas um termo preferido; c) termos de alto nível – são agrupados pelo conjunto de termos preferidos relacionados com base na anatomia, patologia, fisiologia, etiologia ou função; d) termos de grupos de alto nível – correspondem à ligação dos termos de alto nível relacionados entre si por anatomia, patologia, fisiologia, etiologia ou função; e) por último, temos os SOC's – dizem respeito ao conjunto de termos de grupos de alto nível que são agrupamentos por etiologia (por exemplo, infeções e infestações), pelo local de manifestação (por exemplo, problemas gastrointestinais) ou por finalidade (por exemplo, procedimentos médicos e cirúrgicos) (Medical Dictionary for Regulatory Activities, N/A; Schreuder, Jacobs, et al., 2020). Existe também um SOC para incluir questões relativas a produtos e outro de forma a conter circunstâncias sociais (ver figura 1) (Medical Dictionary for Regulatory Activities, N/A).

O tratamento dos dados será realizado recorrendo ao Microsoft Excel.

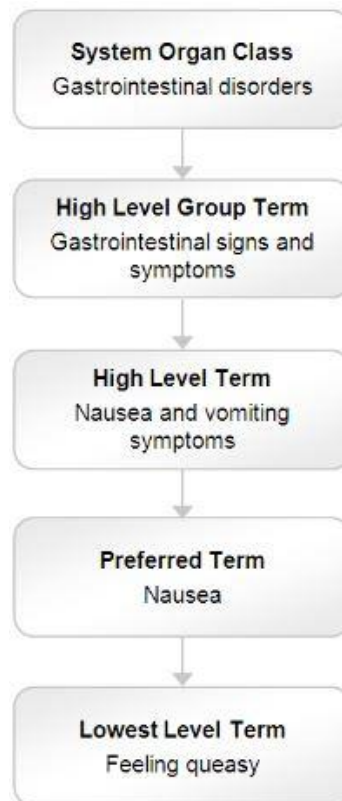


Figura 1 – Níveis Hierárquicos do MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, N/A).

### 3. Resultados

#### 3.1. Revisão Sistemática da Literatura

Tendo como objetivo a análise dos dados obtidos pelos 7 artigos selecionados, realizou-se um quadro-resumo com toda a evidência recolhida, com referência ao estudo (autor e ano de publicação), tipo de estudo, RAMs totais VS associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina e classificação de RAMs associadas ao radiofármaco em estudo (ver Tabela 2).

Foi atribuído uma numeração aos artigos respeitando a ordem crescente da data de publicação (Quadro 2).

A metodologia dos artigos 1,2,3 e 4 é semelhante e consiste num estudo observacional baseado em farmacovigilância, com o objetivo de analisar as notificações associadas a radiofármacos, na base de dados europeia. O que será variável diz respeito os anos em que o estudo foi realizado e apenas será feita essa referência ao descrever cada artigo.

No artigo realizado por EANM Committee on Radiopharmaceuticals (1995), durante o ano de 1994 foram recebidas 146 notificações das quais 73 foram caracterizadas como reações adversas a radiofármacos (EANM Committee on Radiopharmaceuticals, 1995). Com associação ao radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, foram notificadas 3 RAMs, caracterizando-se pelos sintomas de irritação da pele.

No estudo de EANM Committee on Radiopharmaceuticals (1996), realizado durante o ano de 1995, foram registadas 145 notificações (EANM Committee on Radiopharmaceuticals, 1996). Dessas 145 notificações, 64 foram classificadas como reações adversas associadas a radiofarmárcos. Relacionados com o  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, foram registadas 5 notificações. Os sintomas mais comuns foram os seguintes: irritação facial da pele; sabor estranho imediatamente após a injeção; gémeos doridos e inchados, possível tromboflebite e eritema no local da injeção. Não foi relatado nenhum EMI e todas as reações foram tratadas sem intervenção médica.

De acordo com Hesslewood (2002), foram recebidas 131 notificações, onde 62 estavam relacionadas com reações adversas a radiofármacos, durante o ano de 2000 (Hesslewood, 2002). No caso particular do  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, foram reportadas 2 RAMs, classificadas como: sabor metálico na boca alguns minutos após administração; náuseas durante 1 hora; náuseas e vômitos aproximadamente 4 horas após administração; crises epiléticas 24 horas depois – também foi administrado dipiridamol a este paciente.

No estudo realizado por Hesslewood (2003), durante o ano de 2001, foram recebidas 112 notificações das quais 61 foram relacionadas com reações adversas a radiofármacos – onde 35 foram classificadas como prováveis ou possíveis (Hesslewood, 2003). Dessas 35, 2 foram associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina. Foram descritos como sintomas principais: nódulos vermelhos com comichão 1 hora após a 2ª injeção na parte interna das pernas, cintura, queixo e mãos; e vômitos 12 horas após a injeção com irritação da pele – dentro de 24 horas.

O estudo realizado pelo autor Silberstein (2014), é caracterizado como prospectivo, durante os anos de 2007 até 2011, envolvendo 11 instituições que contribuíram para a recolha de reações adversas associadas a radiofármacos e cálculo de prevalência (Silberstein, 2014). Durante o período de 2007 a 2011, foram reportadas 21 notificações, das quais 5 foram classificadas como pouco prováveis (utilizando o algoritmo de Silberstein & Ryan (1996), para avaliar a causalidade (Silberstein et al., 1996)). Associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina foram reportadas 2 notificações, tendo sido caracterizadas como neurológicas (dor, hipoestesia e parestesia).

Relativamente ao estudo de Kennedy-Dixon et al (2017), caracterizado como transversal, não experimental, baseado em farmacovigilância, teve como objetivo analisar a prevalência e associação entre radiofármacos e reações adversas reportadas à *British Nuclear Medicine Society*, durante janeiro de 2007 até dezembro de 2016 (Kennedy-Dixon et al., 2017). Durante este período de análise, foram reportadas 204 reações adversas com associação a radiofármacos, das quais 13 foram consideradas inválidas. Esta avaliação ocorreu devido a notificações incompletas, bem como causalidade indeterminável. A prevalência mais elevada de RAMs foi observada pelo radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, com 34 notificações. Neste estudo, foi reportada, pela primeira vez, perda de função associada à tetrofosmina. Outro paciente sentiu inchaço e vermelhidão da face, bem como vômitos após o teste de repouso.

O estudo de Schreuder et al (2021), diz respeito a um estudo de coorte prospectivo de 1002 pacientes submetidos a exames de Medicina Nuclear, durante o período de novembro de 2016 a novembro de 2018 (Schreuder, Jacobs, et al., 2020). Com recurso a um questionário validado, recolheram-se informações sobre reações adversas ocorridas imediatamente após a administração do radiofármaco, bem como aquelas que ocorreram nos dias seguintes (até 21 dias após). Foram reportadas 379 reações por 187 pacientes, das quais 223 associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina: 72 sem relação, 16 pouco prováveis, 114 possíveis, 13 prováveis e 8 reações adversas. A caracterização das reações foi dividida em duas partes: A) reações não incluídas no RCM da adenosina e B) reações incluídas no RCM da adenosina. Em A) após administração do RF: dor abdominal (2), dor abdominal superior, hipoestesia, inchaço dos lábios, palidez, irritação da garganta; 1 semana após administração do RF: prurido. Em B) após administração do RF: sensação de calor (29), desconforto no peito (16), sensação de opressão (11), dispneia (8), cefaleia (8), dor no peito (6), tontura (3), desconforto nos membros (3), náusea (3), rubor (2), dor (2), dificuldade respiratória (2), taquicardia (2), visão turva (2), ansiedade, astenia, cardiopatia, tontura postural, disgeusia, fogachos, sensação anormal, desconforto na cabeça, hipertensão, desconforto musculoesquelético, palpitações, stress, vômitos; 1 semana após administração do RF: dor de cabeça (2), desconforto no peito, dor no peito, tonturas, náuseas, palpitações, sensação de opressão, urticária.

Tabela 2 – Resumo dos Artigos Analisados

	<b>Autor e ano de publicação</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>RAMs totais VS associados ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina</b>	<b>Sintomas de RAMs associados ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina agrupados por SOC</b>
<b>Artigo 1</b>	EANM Committee on Radiopharmaceuticals. 1995	Estudo observacional, não experimental, baseado em farmacovigilância, com objetivo de analisar as notificações associadas a radiofármacos, na base de dados europeia, durante o ano de 1994.	De 146 notificações, 73 foram consideradas RAMs, onde 3 estavam associadas ao <sup>99m</sup> Tc-tetrofosmina, durante o ano de 1994.	<b>Doenças da pele e do tecido subcutâneo – Irritação da pele (3).</b>
<b>Artigo 2</b>	EANM Committee on Radiopharmaceuticals. 1996	Estudo observacional, não experimental, baseado em farmacovigilância, com objetivo de analisar as notificações associadas a radiofármacos, na base de dados europeia, durante o ano de 1995.	De 145 notificações, 64 foram consideradas RAMs, onde 5 estavam associadas ao <sup>99m</sup> Tc-tetrofosmina, durante o ano de 1995.	<b>Doenças da pele e do tecido subcutâneo – Irritação facial da pele. Desordens vasculares – possível tromboflebite. Perturbações gerais e condições do local de administração – eritema no local da injeção, gémeos doridos e inchados e sabor estranho imediatamente após a injeção.</b>
<b>Artigo 3</b>	Hesslewood, S. E. 2002	Estudo observacional, não experimental, baseado em farmacovigilância, com	131 notificações, onde 62 foram consideradas RAMs durante o ano de	<b>Perturbações gerais e condições do local de administração – sabor metálico na boca alguns minutos após administração.</b>

		objetivo de analisar as notificações associadas a radiofármacos, na base de dados europeia, durante o ano de 2000.	2000. 2 foram associadas ao <sup>99m</sup> Tc-tetrofosmina.	<b>Problemas gastrointestinais</b> – náuseas durante 1 hora, náuseas e vômitos aproximadamente 4 horas após administração. <b>Doenças do sistema nervoso</b> – crises epiléticas 24 horas depois (também foi administrado dipiridamol a este paciente).
<b>Artigo</b>	Hesslewood, S. E. 4 2003	Estudo observacional, não experimental, baseado em farmacovigilância, com objetivo de analisar as notificações associadas a radiofármacos, na base de dados europeia, durante o ano de 2001.	De 112 notificações, 61 foram relacionadas com RAMs a radiofármacos – onde 35 foram consideradas como prováveis ou possíveis, durante o ano de 2001. Dessas 35, 2 foram associadas ao <sup>99m</sup> Tc-tetrofosmina.	<b>Doenças da pele e do tecido subcutâneo</b> – nódulos vermelhos com comichão 1 hora após a 2ª injeção na parte interna das pernas, cintura, queixo e mãos e irritação da pele dentro de 24 horas. <b>Problemas gastrointestinais</b> – vômitos 12 horas após a injeção.
<b>Artigo</b>	Silberstein, E. B. 5 2014	Estudo prospetivo durante os anos de 2007 até 2011, envolvendo 11 instituições que contribuíram para a recolha de reações adversas associadas a radiofármacos e calculo de prevalência.	Durante o período de 2007 a 2011, foram reportadas 21 notificações, das quais 5 foram classificadas como pouco prováveis. Associadas ao <sup>99m</sup> Tc-tetrofosmina foram reportadas 2 notificações.	<b>Perturbações gerais e condições do local de administração</b> – dor. <b>Doenças do sistema nervoso</b> – hipoestesia e parestesia.

<p><b>Artigo</b> Kennedy-Dixon. et al <b>6</b> 2017</p>	<p>Estudo transversal, não experimental, baseado em farmacovigilância, com o objetivo de analisar a prevalência e associação entre radiofármacos e reações adversas, durante janeiro de 2007 até dezembro de 2016.</p>	<p>204 RAMs foram reportadas com associação a radiofármacos – 13 inválidas; 34 foram associadas ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina.</p>	<p><b>Perturbações gerais e condições do local de administração</b> – inchaço e vermelhidão da face. <b>Problemas gastrointestinais</b> – vômitos após o teste de repouso. <b>Doenças do sistema nervoso</b> – perda de função.</p>
<p><b>Artigo</b> Nanno Schreuder. et al <b>7</b> 2021</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo com 1002 pacientes submetidos a exames de Medicina Nuclear – caracterização de reações adversas associadas a radiofármacos, com recurso a um questionário validado, durante o período de novembro de 2016 a novembro de 2018.</p>	<p>187 pacientes reportaram 379 reações – 223 associadas ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina: 72 sem relação, 16 pouco provável, 114 possível, 13 provável e 8 RAMs.</p>	<p>Não incluído no RCM da adenosina: a) Após administração do RF: <b>Desordens vasculares</b> – palidez. <b>Problemas gastrointestinais</b> – dor abdominal (2), dor abdominal superior, inchaço dos lábios. <b>Doenças do sistema nervoso</b> – hipoestesia. <b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> – irritação da garganta. b) 1 semana após administração do RF: <b>Doenças da pele e do tecido subcutâneo</b> – prurido.</p>

---

Incluído no RCM da adenosina:

- a) Após administração do RF: **Doenças da pele e do tecido subcutâneo** – rubor (2). **Desordens vasculares** – hipertensão. **Perturbações gerais e condições do local de administração** – astenia, sensação de calor (29), desconforto no peito (16), dor no peito (6), fogachos e dor (2). **Problemas gastrointestinais** – náuseas (3) e vômitos. **Doenças do sistema nervoso** – cefaleias (8), tonturas (3), disgeusia, desconforto na cabeça e tonturas posturais. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** – dispneia (8) e dificuldade respiratória (2). **Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo** – desconforto nos membros (3) e desconforto musculoesquelético. **Distúrbios cardíacos** – taquicardia (2), cardiopatia e palpitações. **Doenças oculares** – visão turva (2).
-

---

**Distúrbios psiquiátricos** – ansiedade, sensação anormal, sensação de aperto no peito (11) e *stress*.

- b) 1 semana após administração do RF:  
**Doenças da pele e do tecido subcutâneo** – urticária.

**Perturbações gerais e condições do local de administração** – desconforto no peito e dor no peito.

**Problemas gastrointestinais** – náuseas.

**Doenças do sistema nervoso** – dor de cabeça (2) e tonturas.

**Distúrbios cardíacos** – palpitações.

**Distúrbios psiquiátricos** – sensação de aperto no peito.

---

## 3.2. Notificações Espontâneas Referentes ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina Presentes na Base de Dados Europeia

### 3.2.1. Caracterização das Notificações

#### i) Ano

Na tabela 3 está representado o número de casos distribuídos por cada ano, dentro do EEE e fora do EEE. Desde 2006 a 2022, o ano de 2012 foi o que apresentou um número de notificações mais baixo, correspondendo apenas a 3 casos no total (2 dentro do EEE e 1 fora do EEE) e o ano de 2018 foi o que apresentou mais notificações, 55 no total, das quais 53 foram dentro do EEE e 2 fora do EEE.

Tabela 3 – Número de Casos por Ano Distribuídos pelo Espaço Económico

Nº de Casos por Ano Distribuídos pelo Espaço Económico			
Ano	Dentro do EEE	Fora do EEE	TOTAL
2006	1	3	4
2007	3	1	4
2008	10	31	41
2009	6	-	6
2010	3	2	5
2011	6	4	10
2012	2	1	3
2013	3	5	8
2014	4	3	7
2015	5	5	10
2016	4	4	8
2017	4	8	12
2018	53	2	55
2019	7	4	11
2020	17	5	22
2021	7	1	8
2022	4	2	6
TOTAL	139	81	220

### 3.2.2. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAMs

#### i) Género

De um total de 220 casos individuais de notificações, 111 correspondem ao sexo masculino (51%), 102 ao sexo feminino (46%) e 7 são não especificados (3%) (ver Tabela 4).

Tabela 4 - Número de Casos Totais por Género

Número de Casos por Género			
	Sexo Feminino	Sexo Masculino	Não Especificado
Total	102 (46%)	111 (51%)	7 (3%)

#### ii) Faixa Etária

Relativamente à faixa etária, pela análise da Tabela 5, consegue-se concluir que 99 casos correspondem à faixa etária dos 18-64 anos (45%), 91 casos à faixa etária dos 65-85 anos (41%), 24 casos para maiores de 85 anos (11%) e 6 casos não foram especificados (3%).

Tabela 5 - Número de Casos Totais por Faixa Etária

Número de Casos por Faixa Etária				
	18-64 anos	65-85 anos	Mais de 85 anos	Não Especificado
Total	99 (45%)	91 (41%)	6 (3%)	24 (11%)

### 3.2.3. Caracterização do Notificador

Pela observação da Tabela 6, é possível verificar que a grande maioria dos casos foram notificados por profissionais de saúde, correspondendo a 184 casos 84% (84%). Apenas 6 casos foram reportados por doentes (3%) e 30 casos não apresentam informação referente ao notificador (13%).

Tabela 6 - Número de Casos Totais por Tipo de Notificador

Número de Casos por Tipo de Notificador			
	Profissional de Saúde	Doente	Não Especificado
Total	184 (84%)	6 (3%)	30 (13%)

### 3.2.4. Caracterização das RAMs

#### i) Total

Em cada caso reportado pode existir mais do que uma RAM associada ao radiofármaco em estudo. Desta forma, os dados foram trabalhados no sentido de atribuir os respetivos SOCs referentes às RAMs reportadas para cada caso. Partindo deste princípio, dos 220 casos reportados resultaram 477 RAMs distribuídas por 21 SOCs.

De acordo com a análise dos dados presentes na Tabela 7, o SOC com mais RAMs associadas pertence a “**perturbações gerais e condições do local de administração**” (101 RAMs, ~21%). A maioria das RAMs pertencentes a este SOC dizem respeito a: fármaco sem efeito e sem ocorrência de evento adverso (56 no total). Sete casos reportaram sentir arrepios e 6 inchaço da face (ver secção anexos – Gráfico 5). Depois segue-se o SOC “**doenças da pele e do tecido subcutâneo**” (61 RAMs, ~13%), onde a maioria das reações corresponderam a prurido (22), erupções cutâneas totais (22), urticária (13) e eritema (12) (ver secção anexos – Gráfico 6). O SOC “**doenças do sistema nervoso**” (50 RAMs, ~10%) apresenta como maioria de reações suspeitas: tonturas (18), dor de cabeça (8), perde de consciência (6) e convulsões (6) (ver secção anexos – Gráfico 7). O 4.º SOC com mais RAMs associadas – “**problemas gastrointestinais**” (38 RAMs, ~8%): 14 pacientes sentiram náusea, 11 vômitos, 6 diarreia e 5 lábios inchados (ver secção anexos – Gráfico 8). Depois com 33 RAMs (~7%) segue o SOC “**doenças respiratórias, torácicas e do mediastino**” onde 15 pacientes sentiram dispneia, 7 tosse, 5 nó na garganta (ver secção anexos – Gráfico 9). Com ~7% (32 RAMs) das RAMs reportadas vem o SOC “**desordens do sistema imunológico**” – 20 pacientes reportaram hipersensibilidade, 5 reação anafilática, 4 reação anafilactoide e 3 choque anafilático (ver secção anexos – Gráfico 10). Segue-se o SOC “**Exames Complementares de Diagnóstico**” com 30 RAMs (~6%) – 12 casos reportaram *scan* do radiofármaco anormal, 5 com baixa pressão arterial e 2 com queda do segmento ST no eletrocardiograma (ver secção anexos – Gráfico 11). E com 22 casos (~5%) temos o SOC “**desordens vasculares**” – 7 pacientes apresentaram hipertensão, 7 com hipotensão, 4 palidez e 3 rubor (ver secção anexos – Gráfico 12). Os restantes SOCs estão descritos em anexo, assim como as restantes RAMs associadas (ver secção anexos – Gráficos 13–25).

Tabela 7 – Número de RAMs por SOC

Nº de RAMs por SOC		
SOCs	Nº de RAMs	%
Perturbações gerais e condições do local de administração	101	~ 21%
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	61	~ 13%
Doenças do sistema nervoso	50	~ 10%

Problemas gastrointestinais	38	~ 8%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	33	~ 7%
Desordens do sistema imunológico	32	~ 7%
Exames complementares de diagnóstico	30	~ 6%
Desordens vasculares	22	~ 5%
Distúrbios cardíacos	21	~ 4%
Problemas do produto	21	~ 4%
Infeções e infestações	12	~ 3%
Lesões, envenenamento e comportamento procedimental	10	~ 2%
Doenças oculares	8	~ 2%
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	10	~ 2%
Doenças renais e urinárias	10	~ 2%
Doenças do ouvido e do labirinto	3	~ 1%
Distúrbios psiquiátricos	7	~ 1%
Procedimentos cirúrgicos e médicos	3	~ 1%
Doenças hepatobiliares	2	~ 0,4%
Doenças de metabolismo e nutrição	2	~ 0,4%
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	1	~ 0,2%
<b>Total</b>	<b>477</b>	<b>100%</b>

i) **Faixa Etária**

A faixa etária dos 18-64 anos é a que apresenta mais RAMs (51) associadas ao SOC “perturbações gerais e condições do local de administração”. Depois, com o mesmo SOC segue-se a faixa etária dos 65-84 anos com 38 RAMs. Com 31 RAMs associadas ao SOC “doenças da pele e do tecido subcutâneo” vem a faixa etária dos 65-84 anos (ver Tabela 8).

*Tabela 8 – Caracterização das RAMs por SOC Distribuídas por Faixa Etária*

SOC	Faixa Etária				Total
	18-64 anos	65-85 anos	Mais de 85 anos	Não Especificado	
Perturbações gerais e condições do local de administração	51	38	4	8	101

Doenças da pele e do tecido subcutâneo	24	31	1	5	61
Doenças do sistema nervoso	22	16	4	8	50
Problemas gastrointestinais	21	10	2	5	38
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	14	14	1	4	33
Desordens do sistema imunológico	20	10	-	2	32
Exames complementares de diagnóstico	16	13	-	1	30
Desordens vasculares	11	8	-	3	22
Distúrbios cardíacos	5	13	1	2	21
Problemas do produto	14	6	1		21
Infeções e infestações	5	3	1	3	12
Lesões, envenenamento e comportamento procedimental	3	5	-	2	10
Doenças oculares	3	4	1	-	8
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	3	7	-	-	10
Doenças renais e urinárias	2	7	1	-	10
Doenças do ouvido e do labirinto		3	-	--	3
Distúrbios psiquiátricos	5	1	-	1	7
Procedimentos cirúrgicos e médicos	-	3	-	-	3
Doenças hepatobiliares	-	1	1	-	2
Doenças de metabolismo e nutrição	-	2	-	-	2
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	1	-	-	-	1

## ii) Grau de gravidade

Das 477 RAMs, 321 (~ 67%) foram consideradas graves e 156 (~ 33%) não graves. O SOC com o maior número de RAMs (45) graves corresponde a “perturbações gerais e condições do local de administração”. De seguida temos “doenças do sistema nervoso” com 41 RAMs graves, depois as “doenças da pele e do tecido subcutâneo” com 37, os “problemas gastrointestinais” com 31, as “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” com 28, as “desordens do sistema imunológico” com 27 e os “distúrbios cardíacos” com 21 (ver Tabela 9). Consideradas não graves temos o maior número de 56 com

o SOC “perturbações gerais e condições do local de administração”, 24 para “doenças da pele e do tecido subcutâneo”, 21 para “problemas do produto” e 13 para “exames complementares de diagnóstico”.

*Tabela 9 – Caracterização das RAMs por SOC Distribuídas por Grau de Gravidade*

SOC	Grau de Gravidade		
	Grave	Não Grave	Total
Perturbações gerais e condições do local de administração	45	56	101
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	37	24	61
Doenças do sistema nervoso	41	9	50
Problemas gastrointestinais	31	7	38
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	28	5	33
Desordens do sistema imunológico	27	5	32
Exames complementares de diagnóstico	17	13	30
Desordens vasculares	18	4	22
Distúrbios cardíacos	21	-	21
Problemas do produto	-	21	21
Infeções e infestações	12	--	12
Lesões, envenenamento e comportamento procedimental	4	6	10
Doenças oculares	5	3	8
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	10	-	10
Doenças renais e urinárias	9	1	10
Doenças do ouvido e do labirinto	3	-	3
Distúrbios psiquiátricos	5	2	7
Procedimentos cirúrgicos e médicos	3	-	3
Doenças hepatobiliares	2	-	2
Doenças de metabolismo e nutrição	2	-	2
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	1	-	1
<b>Total</b>	<b>321</b>	<b>156</b>	<b>477</b>

### *iii) Outcome*

Dos 220 casos reportados, houve 5 (2%) que foram considerados fatais e 1 (1%) ambíguo (ver Tabela 10).

Pela observação do Gráfico 1, o sexo masculino apresentou mais fatalidades (3) do que o sexo feminino (2).

A faixa etária com mais fatalidades associadas corresponde às idades compreendidas entre 65-84 anos (4). Apenas foi reportada 1 morte para a faixa etária dos maiores do que 85 anos (ver secção anexos – Gráfico 26).

Tabela 10 – Outcome

<i>Outcome</i>			
	<b>Fatal</b>	<b>Não Fatal</b>	<b>Ambíguo</b>
<b>Total</b>	5 (2%)	214 (97%)	1 (1%)

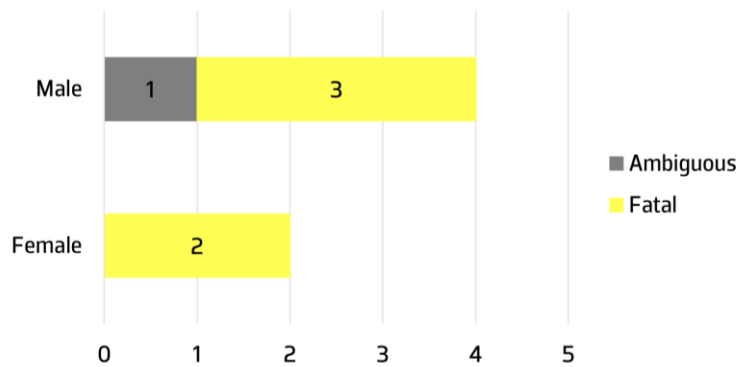


Gráfico 1 – Outcome por Fatalidade

## 4. Discussão

### 4.1. Revisão Sistemática da Literatura

Neste estudo de revisão foram analisados dados de 7 artigos, sendo que 4 tiveram as mesmas bases metodológicas, sendo possível uma comparação direta dos resultados.

De acordo com os dados obtidos pelo relatório produzido pela EANM Committee on Radiopharmaceuticals (1995), de 73 notificações de RAMs, 10 casos foram considerados com baixa possibilidade de associação entre a reação adversa e a administração do radiofármaco. Contudo, não foi possível comprovar este facto. Houve outros casos onde a intervenção farmacológica adicional, foi considerada a causa mais provável da reação adversa, em vez do radiofármaco. Um exemplo desta situação foi descrito no estudo, onde um paciente sofreu um aumento da pressão arterial e uma agitação descontrolada durante a administração de dobutamina aquando um estudo de perfusão do miocárdio em esforço. Os sintomas foram observados antes da administração do  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, contudo, o paciente também apresentou espasmos recorrentes durante 1 hora à noite e mais 3 episódios com duração de 10 a 30 minutos nos dias seguintes (EANM Committee on Radiopharmaceuticals, 1995). Considerando que ocorreram 73 notificações de RAMs e que apenas 3 foram associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, corresponde a uma percentagem de 2,74%. De referir que, não foi relatado nenhum evento médico importante nem em nenhuma reação ocorreu perigo de vida ou foi necessário qualquer tipo de tratamento (EANM Committee on Radiopharmaceuticals, 1995).

Os resultados obtidos pelo estudo da EANM Committee on Radiopharmaceuticals (1996), são similares aos obtidos em anos anteriores (EANM Committee on Radiopharmaceuticals, 1996). De 64 RAMs, 5 foram associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, obtendo uma percentagem de 7,81%. A percentagem neste estudo foi superior, em comparação com a percentagem do ano anterior (2,74%). De notar que, em vários casos, não foi comprovada a associação entre a administração do radiofármaco e os sintomas descritos (EANM Committee on Radiopharmaceuticals, 1996).

Segundo Hesslewood (2002), os dados obtidos no seu estudo são congruentes com os dados obtidos em estudos de anos anteriores (artigos 1 e 2) (Hesslewood, 2002). Existem países que ainda não reportam em quantidade suficiente e este fenómeno pode estar relacionado com diversos fatores, sendo os mais comuns o desconhecimento, insegurança e indiferença (Hesslewood, 2002; Varallo et al., 2014).

Um dado importante obtido no artigo de Hesslewood (2002), diz respeito a sintomas de náusea e vómitos após a administração do RF em estudo (Hesslewood, 2002). Estes sintomas foram atribuídos ao fármaco dipiridamol – administrado concomitantemente como parte do estudo farmacológico de esforço (Hesslewood, 2002). Este facto demonstra a importância do conhecimento de outras medicações que podem ser utilizadas no procedimento, ou que o paciente possa estar a tomar concomitantemente para poder decidir se o radiofármaco é ou não a causa provável do problema (Hesslewood, 2002). Considerando que ocorreram 62 notificações de RAMs e que apenas 2 foram associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -

tetrofosmina, corresponde a uma percentagem de 3,23%. Contudo, ao utilizar o algoritmo desenvolvido por Silberstein & Ryan (1996), 38 RAMs foram classificadas como prováveis ou possivelmente relacionadas com o radiofármaco (Silberstein et al., 1996). Deste modo, se considerarmos apenas as 38 RAMs, a percentagem passaria para 5,26%. A maioria das notificações foi resolvida rapidamente e sem necessidade de recorrer a tratamento. Quando o tratamento foi administrado, recorreu-se ao uso de antihistamínicos e/ou esteróides (Hesslewood, 2002).

Os dados obtidos no artigo de Hesslewood (2003), são congruentes com os dados obtidos em estudos de anos anteriores (artigos 1 e 2 e 3) (Hesslewood, 2003). De 35 RAMs, 2 foram associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, obtendo uma percentagem de 5,72%. A percentagem neste estudo foi similar, em comparação com a percentagem do artigo 3. Os sintomas descritos foram os seguintes: nódulos vermelhos com comichão 1 hora após a 2ª injeção na parte interna das pernas, cintura, queixo e mãos e vômitos 12 horas após a injeção com irritação da pele – num período de 24 horas. De referir que estes sintomas também foram reportados nos estudos anteriores, sendo que os sintomas predominantemente descritos foram: irritação da pele e vômitos.

Analisando os resultados obtidos no estudo de Silberstein (2014), durante um período de 5 anos, foram reportadas 21 notificações, das quais 5 foram classificadas como pouco prováveis (Silberstein, 2014). Associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina foram reportadas 2 RAMs, tendo sido classificadas como neurológicas – dor, hipoestesia e parestesia – pela primeira vez. Os autores revelam que o estudo tem alguns pontos fracos, nomeadamente, as instituições presentes no estudo podem não representar a prática da Medicina Nuclear noutros lugares, embora a maioria dos radiofármacos utilizados deva ser a mesma. Para além do mais, algumas reações adversas menos graves podem ter sido ignoradas ou perdidas pelos profissionais de saúde que trabalham no departamento. De referir que, todas as reações adversas foram incluídas no estudo, mesmo tendo sido classificados como improváveis. Este facto é de extrema importância porque apesar de terem sido consideradas como improváveis, em alguns casos foi a primeira vez que foram notificadas (Silberstein, 2014). Como observado nos resultados dos artigos descritos anteriormente, não houve nenhum EMI nem necessidade de tratamento para resolver reações adversas.

De acordo com o estudo de Kennedy-Dixon et al (2017), houve pela primeira vez, uma notificação sobre perda de função associada ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina (Kennedy-Dixon et al., 2017). O paciente relatou que sentiu falta de reação adequada às condições normais de condução que persistiram até ao dia seguinte, após um estudo de esforço de perfusão do miocárdio. Após regressar ao serviço de Medicina Nuclear para completar o estudo em repouso, não ocorreu nenhuma reação adversa. Mais uma vez, o médico que reportou a reação suspeitou que a causa tivesse sido o fármaco administrado para o estudo em esforço – Rapiscan (regadenosona). Contudo, no RCM deste fármaco consta que a influência seja nula

ou negligenciável relativamente à capacidade de conduzir ou manusear máquinas após a conclusão do tratamento.

Schreuder et al (2020) demonstram no seu estudo, que a maioria das reações notificadas pelos pacientes pertencem à classe de sistemas de órgãos “perturbações gerais e condições do local de administração” e “doenças do sistema nervoso” (Schreuder, Jacobs, et al., 2020). A frequência de reações adversas notificadas associadas a radiofármacos de diagnóstico foi de 2.8%. Não foram reportados eventos médicos importantes relacionados com a administração de RF de diagnóstico, contudo 2 eventos médicos importantes foram relacionados com o uso de adenosina nas cintigrafias de perfusão do miocárdio. A maioria das reações ocorreu logo após a administração do RF (80%) e a maior parte dos pacientes recuperou rapidamente (15min). Os resultados obtidos neste estudo são de grande interesse para os profissionais de saúde, uma vez que exprimem a perspectiva das reações reportadas pelos pacientes. Contudo, esta informação obtida pelos pacientes não substitui a notificação de RAMs pelos profissionais de saúde, mas é um complemento. De acordo com os resultados obtidos do artigo 7, os pacientes reportam reações adversas diferentes e fornecem mais detalhes sobre as suas experiências durante o acontecimento da reação em comparação com os profissionais de saúde (Schreuder, Jacobs, et al., 2020). De um modo geral, é desafiante estabelecer uma relação causal entre um medicamento suspeito e uma RAM, mesmo recorrendo a algoritmos utilizados em farmacovigilância. O autor também explica que os resultados obtidos no seu estudo têm várias implicações práticas, isto é, as reações reportadas pelos pacientes são mais comuns do que se supunha anteriormente e que, a equipa multidisciplinar que integra o departamento de Medicina Nuclear provavelmente será a primeira a ser informada sobre um potencial evento adverso. Posto isto, é importante que todos os profissionais de saúde do departamento de Medicina Nuclear estejam cientes das possíveis reações associadas aos vários radiofármacos e que também, saibam aconselhar e atuar sobre essas reações. Além do mais, Schreuder et al (2020) sugere que os pacientes sejam informados sobre os possíveis efeitos adversos e que sejam instruídos sobre como atuar perante um efeito adverso, quer estejam ainda no serviço de Medicina Nuclear, quer já se encontrem fora do serviço (Schreuder, Jacobs, et al., 2020).

De acordo com todos os dados obtidos pela análise dos 7 artigos, observa-se que foram reportadas 271 notificações no total, associadas à tetrofosmina. Contudo, 183 foram classificadas como possíveis ou prováveis e, dessas 183 apenas 57 foram consideradas RAMs (Tabela 11). Os sintomas descritos mais comuns foram: “doenças da pele e do tecido subcutâneo” – irritação da pele e irritação facial; “problemas gastrointestinais” – vômitos, náuseas e dor abdominal; “perturbações gerais e condições do local de administração” – inchaço e sabor estranho/metálico após injeção; e “doenças do sistema nervoso” – hipoestesia.

Comparando a quantidade de notificações de RAMs associadas a fármacos não radioativos *versus* radiofármacos, observa-se que existe uma frequência de notificações muito mais baixa atribuída a

radiofármacos (Schreuder et al., 2019). Este fenómeno pode ser explicado tendo em conta vários fatores, tais como: dose de administração baixa; ausência de efeito farmacológico e baixa frequência de administração (maioria dos casos apenas 1 vez); outra razão relevante pode estar interligada com a frequência de efeitos adversos associados a radiofármacos estar relacionada com a identificação e notificação voluntárias (Schreuder et al., 2019). Também existem outros aspetos que podem influenciar a notificação de efeitos adversos: 1) uso concomitante de fármacos não radioativos como parte do estudo – agente de esforço na cintigrafia de perfusão do miocárdio ou diuréticos na cintigrafia renal. Algumas reações adversas podem ser causadas devido à utilização desses fármacos não radioativos e estarem inadvertidamente associadas ao radiofármaco e, algumas reações podem ser omitidas porque os profissionais de saúde assumem que são decorrentes do próprio procedimento – dispneia durante a cintigrafia de perfusão do miocárdio. 2) nem todas as instituições mantêm bons registos dos seus efeitos adversos; 3) os profissionais de saúde podem não reportar reações adversas que considerem menores; 4) o nível de consciencialização sobre a importância de reportar reações adversas pode não ser consistente entre as instituições devido a diferentes perceções sobre o tema; e 5) o departamento de Medicina Nuclear pode nunca chegar a ser informado da ocorrência de reações adversas porque o paciente normalmente não retorna ao serviço (Schreuder et al., 2019).

Tabela 11 – Tabela resumo dos EA dos artigos analisados

Referências	Reações Adversas por grupo SOC	Número Total de Reações Adversas
(EANM Committee on Radiopharmaceuticals, 1995, <sup>99m</sup> Tc– tetrofosmina 1996; Hesslewood, 2002, 2003; Kennedy-Dixon et al., 2017; Schreuder, Jacobs, et al., 2020; Silberstein, 2014)	<b>Doenças da pele e do tecido subcutâneo</b> – irritação facial da pele, irritação da pele, nódulos vermelhos com comichão na parte interna das pernas/cintura/queixo e mãos e prurido. <b>Desordens vasculares</b> – tromboflebite e palidez. <b>Perturbações gerais e condições do local de administração</b> – eritema no local de injeção, gémeos doridos e inchados, sabor	183 foram classificados como possíveis ou prováveis e, desses 183 apenas 57 foram consideradas RAMs.

---

estranho/metálico após  
injeção, dor, inchaço e  
vermelhidão da face.

**Problemas gastrointestinais** –  
náuseas, vômitos, dor  
abdominal, dor abdominal  
superior e inchaço dos lábios.

**Doenças do sistema nervoso** –  
crises epiléticas, hipoestesia,  
parestesia e perda de função.

**Doenças respiratórias,  
torácicas e do mediastino** –  
irritação da garganta.

---

## **4.2. Notificações Espontâneas Referentes ao <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina Presentes na Base de Dados Europeia**

### **4.2.1. Caracterização das Notificações**

Relativamente ao número de RAMs por ano, apesar do composto <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina ter sido aprovado e introduzido no mercado em 1996, o site da EudraVigilance apenas foi criado em 2001, logo é expectável não haver dados até essa data (GE Healthcare, 2017; Postigo et al., 2018). Contudo, só no ano de 2006 é que foram reportados os primeiros casos de RAMs na plataforma EudraVigilance (4 casos – ver Tabela 3). No decorrer dos 16 anos de casos reportados, a maioria apresentou um nível de notificações semelhante, entre 3-12. Apenas nos anos de 2008 (41 RAMs no total), 2018 (55 RAMs no total) e 2020 (22 RAMs no total) é que houve um aumento significativo das RAMs reportadas.

### **4.2.2. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAMs**

Ao analisar os dados da Tabela 4, o sexo masculino obteve uma percentagem de 51% dos casos e o sexo feminino de 46% e nos restantes 3% não houve atribuição de género. Não há evidências que comprovem que um género tem mais propensão para ser afetado por RAMs em detrimento de outro. No estudo de Kennedy-Dixon et al (2017), 67% das RAMs ocorreram no sexo feminino e ~30% no sexo masculino (Kennedy-Dixon et al., 2017). Já no estudo de Schreuder et al (2021), a percentagem de notificações não foi muito diferente, com ~55% do sexo feminino e ~46% do sexo masculino (Schreuder, Jacobs, et al., 2020).

Relativamente à faixa etária, o maior número de casos reportados encontra-se entre os 18-64 anos (45%), depois entre os 65-84 anos (41%) e apenas 3% para maiores de 85 anos (ver Tabela 5). De acordo com o estudo realizado pelo Instituto Nacional do Cancro (INC) – *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), as faixas etárias onde ocorrem mais diagnósticos de cancro encontra-se entre os 55 aos 85 anos (National Cancer Institute, 2021). Estes dados permitem constatar que, sendo a grande maioria do uso de radiofármacos proveniente do diagnóstico de patologias oncológicas, e que o maior número de diagnósticos de cancro ocorre entre as idades dos 55 aos 85 anos, é expectável que o número de RAMs nesta faixa etária seja superior. Segundo o estudo de Kennedy-Dixon et al (2017), a idade média da população que reportou RAMs foi de 52 anos (Kennedy-Dixon et al., 2017). Como as faixas etárias foram atribuídas pela EudraVigilance são bastante abrangentes, não é possível fazer uma analogia mais precisa com o estudo do INC – SEER, nem com os estudos apresentados na revisão da literatura.

### **4.2.3. Caracterização do Notificador**

De acordo com os dados recolhidos pela base de dados da EudraVigilance, 84% das notificações foram reportadas por profissionais de saúde (ver Tabela 6). Este é um valor expectável porque o método de notificação espontânea é o mais utilizado pelos profissionais de saúde e são estes que mais reportam (Herdeiro et al., 2012). Neste estudo, apenas 3% das notificações foram realizadas por doentes. Estes dados também são justificáveis, pois só em 2012, com a alteração da legislação europeia de farmacovigilância pela Diretiva 2010/84/EU, foi possível aos pacientes reportarem diretamente RAMs à Autoridade Nacional, ou seja, sem haver necessidade de reportar a um profissional de saúde (Herdeiro et al., 2012; PARLAMENTO EUROPEU & CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA, 2010). Logo, é expectável que na generalidade, o número de notificações reportadas por pacientes seja inferior porque desde 2006 até 2012 os pacientes dentro do EEE (onde estão presentes 63% das notificações) não tinham a possibilidade de reportar notificações de RAMs individualmente. Nos restantes 13% não houve especificação do notificador. Segundo o estudo de Nicol et al (2019), desde 2014 até 2017, de 1445 notificações, apenas 18% foram realizadas por pacientes e 82% por profissionais de saúde (juntando os dados da comunidade farmacêutica com os físicos) (Nicol et al., 2019).

Apesar da notificação direta pelos pacientes não ser ainda 100% aceite por todos os países, fornecem informações importantes e mais descritivas do que as dos profissionais de saúde (Matos et al., 2016; Schreuder, Jacobs, et al., 2020). Contudo, devem ser analisadas e comprovadas, assim como todas as outras notificações reportadas e deve haver mais apoios de modo a não sobrecarregar as entidades responsáveis pela análise das notificações (Raschi et al., 2019).

### **4.2.4. Caracterização das RAMs**

De acordo com o RCM do Myoview™, após a administração do fármaco podem ocorrer várias reações de hipersensibilidade, tais como: anafilaxia, dispneia, broncoespasmo, nó na garganta, tosse, taquicardia, dor torácica, hipotensão, dor abdominal e reações cutâneas (como erupção cutânea, urticária, prurido, eritema e inchaço ou angioedema) (GE Healthcare, 2017). De acordo com estudos pós- AIM, as RAMs mais reportadas incluem erupção cutânea, urticária, visão anormal, reações de hipersensibilidade e febre (GE Healthcare, 2017).

Fazendo uma análise dados da Tabela 7 e comparando com o RCM do Myoview™, constata-se que foram reportadas várias reações de hipersensibilidade já descritas no RCM do composto, algo que era expectável.

Neste estudo, o prurido foi a RAM mais reportada, pertence ao SOC “doenças da pele e do tecido subcutâneo” (22 notificações – ver secção anexos: Gráfico 6). Contudo, o SOC com mais RAMs associadas

diz respeito a “perturbações gerais e condições do local de administração” (101 RAMs, ~21%). No estudo de Laroche et al (2015), o SOC com mais reações associadas a radiofármacos de diagnóstico pertence a “doenças da pele e do tecido subcutâneo” (Laroche et al., 2015). De acordo com o estudo de revisão de Schreuder et al (2019), relativamente a radiofármacos utilizados para diagnóstico, 84,4% das reações estavam relacionados com 6 SOCs, sendo que o mais comum foi “doenças da pele e do tecido subcutâneo” com 26,6% (no presente estudo a percentagem foi de ~13%), seguido de “perturbações gerais e condições do local de administração” com 24,4% (no presente estudo a percentagem foi de ~21%). Os restantes SOCs – 9,8% pertencente a “problemas gastrointestinais” (~8% no presente estudo); 8,5% a “doenças do sistema nervoso” (~10% no presente estudo); 7,9% “exames complementares de diagnóstico” (~6% no presente estudo) e 7,2 de “desordens do sistema imunológico” (~7% no presente estudo) (Schreuder et al., 2019). Todos estes SOCs foram também considerados como os mais relevantes, de acordo com os dados fornecidos pela EudraVigilance, ainda que não pela exata ordem descrita por Schreuder et al (2019). Apenas considerando os dados do estudo de Schreuder et al (2019) para o composto  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, a reação mais reportada foi erupção cutânea, o que vai de encontro com o descrito no RCM do Myoview™ (Schreuder et al., 2019).

Relativamente ao grau de gravidade das reações descritas, ~67% foram consideradas graves. De acordo com o estudo de Laroche et al (2015) os resultados foram concordantes, apresentando uma percentagem elevada de 38,1% de RAMs que foram consideradas graves, para radiofármacos de diagnóstico (Laroche et al., 2015). No estudo de Kennedy-Dixon et al (2017), foram reportadas 204 RAMs das quais 34 associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, sendo um dos radiofármacos com mais RAMs reportadas (Kennedy-Dixon et al., 2017).

Dos 220 casos reportados, 5 foram considerados fatais e 1 ambíguo. Este caso foi considerado ambíguo porque na descrição do “outcome” estava descrito “desconhecido” e no “grau de gravidade” constava “resultou em morte”. Deste modo, vamos considerar que no total, foram reportadas 6 mortes associadas ao composto  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina. No estudo de revisão de Schreuder et al (2019), foram reportadas 9 mortes, mas nenhuma associada ao radiofármaco em estudo (Schreuder et al., 2019). No estudo de revisão realizado, também não foram reportadas fatalidades associadas ao  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina.

## 5. Limitações e Perspetivas Futuras

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente a quantidade reduzida de estudos existentes que sejam relevantes para o composto em estudo, e igualmente no nível de detalhe de informação obtida através da base de dados EudraVigilance. Em diversos estudos, os dados fornecidos não contemplavam todos os critérios de elegibilidade, originando assim apenas uma seleção de 7 artigos para revisão sistemática da literatura.

Em segundo plano, o detalhe descrito de cada notificação foi muito variável de artigo para artigo (nem sempre associavam a RAM ao número de vezes que foi reportada, tornando difícil entender em cada notificação que RAMs foram reportadas). Relativamente às notificações espontâneas analisadas através da base de dados EudraVigilance, é de salientar que a vários doentes não foi apenas administrado o composto  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina (incluindo também o pertecnetato de sódio e os fármacos para o estudo em esforço), mas vários fármacos concomitantemente. Neste contexto, não é possível afirmar com toda a certeza que as reações reportadas são exclusivamente provenientes do uso deste composto. Assim sendo, ao analisar os dados apresentados neste estudo, deve-se manter um espírito crítico. Sendo que os pacientes sujeitos a exames de Medicina Nuclear são, em grande maioria, doentes oncológicos, a ocorrência de reações psicossomáticas é expectável e torna-se difícil diferenciar entre uma reação adversa associada ao fármaco administrado (Santos-Oliveira, 2009).

Relativamente a perspetivas futuras, seria de grande interesse realizar um estudo sobre a perceção da importância de farmacovigilância de radiofármacos em profissionais de Medicina Nuclear. E ainda mais estudos aprofundados sobre reações adversas mediadas por outros radiofármacos, assim como uma análise das notificações de RAMs em território nacional.

## 6. Conclusão

Os estudos de farmacovigilância de radiofármacos são escassos, não só pela utilização proporcional destes fármacos, mas também pelas suas características. Não obstante, esta temática não deve ser desconsiderada se pretendemos trabalhar para um processo de melhoria contínua e de segurança dos pacientes. Com este estudo procurou-se demonstrar que apesar da escassez de dados relevantes, existe evidência da existência de RAMs associadas a radiofármacos de diagnóstico, nomeadamente o composto  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina, ao nível dos SOCs “doenças da pele e do tecido subcutâneo”, “desordens vasculares”, “perturbações gerais e condições do local de administração”, “problemas gastrointestinais”, “doenças do sistema nervoso” e “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino”.

Paralelamente, através da análise dos dados da EudraVigilance, cerca de 67% das reações foram consideradas graves e 6 mortes foram reportadas. A RAM mais reportada pertence ao SOC “doenças da pele e do tecido subcutâneo” e foi o prurido (22 notificações). Contudo, o SOC com mais RAMs associadas diz respeito a “perturbações gerais e condições do local de administração” (101 RAMs, ~21%).

Um sistema de farmacovigilância de sucesso requiere o contributo dos profissionais de saúde e dos doentes, assim como um bom grau de comunicação e cooperação entre eles e os centros de farmacovigilância (Almandil, 2016). Deste modo, o facto de só terem sido reportados 220 casos de RAMs ao longo de 17 anos indica-nos que poderá existir uma grande percentagem de casos que não foram reportados. A par disto, é de extrema importância sensibilizar tanto os profissionais de saúde como os doentes para a notificações de reações adversas, uma vez que o uso de radiofármacos apresenta um crescimento exponencial.

## 7. Referências Bibliográficas

- Almandil, N. B. (2016). Healthcare professionals' awareness and knowledge of adverse drug reactions and pharmacovigilance. *Saudi Medical Journal*, 37(12), 1359-1364. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.12.17059>
- Bailey, D. L., Humm, J. L., Todd-Pokropek, A., & van Aswegen, T. (2014). *Nuclear medicine physics: a handbook for students and teachers* (I. A. E. Agency, Ed.). International Atomic Energy Agency.
- Brindis, R. G., Douglas, P. S., Hendel, R. C., Peterson, E. D., Wolk, M. J., Allen, J. M., Patel, M. R., Raskin, I. E., Hendel, R. C., Bateman, T. M., Cerqueira, M. D., Gibbons, R. J., Gillam, L. D., Gillespie, J. A., Hendel, R. C., Iskandrian, A. E., Jerome, S. D., Krumholz, H. M., Messer, J. V., ... Stowers, S. A. (2005). ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(8), 1587-1605. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.029>
- D'Arceuil, H. E. (2010). Technetium-99m tetrofosmin: Use for myocardial perfusion imaging in the detection of coronary artery disease. *Reports in Medical Imaging*, 3, 1-10. <https://doi.org/10.2147/RMI.S7565>
- EANM Committee on Radiopharmaceuticals. (1995). European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: annual report 1994. *European Journal of Nuclear Medicine*, 22(11), BP29-BP33.
- EANM Committee on Radiopharmaceuticals. (1996). European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: annual report 1995. *European Journal of Nuclear Medicine*, 23(12), BP27-BP31.
- EudraVigilance. (N/A). *Monitorização na UE*. Retrieved 23/08/2022 from [https://www.adrreports.eu/pt/monitoring\\_EU.html](https://www.adrreports.eu/pt/monitoring_EU.html)
- European Medicines Agency. (1990). *Radiopharmaceuticals*.
- European Medicines Agency. (2004). *ICH Topic E 2 D: Post Approval Safety Data Management*
- European Medicines Agency. (2017). *Guideline on good pharmacovigilance practices (gvp)*. European Medicines Agency
- European Medicines Agency. (N/A). *EudraVigilance system overview*. Retrieved 23/08/2022 from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>
- European Medicines Agency: Human Medicines Division. (2021). *Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list*
- Ficaro, E. P., Zanzonico, P., Stabin, M. G., Raff, G. L., Thompson, R. C., Einstein, A. J., Henzlova, M. J., Budoff, M. J., Dilsizian, V., Laskey, W. K., Lima, J., Roti, J. L. R., & Bateman, T. M. (2008). Variability in radiation dose estimates from nuclear and computed tomography diagnostic imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 16(1), 161-161. <https://doi.org/10.1007/s12350-008-9026-0>
- GE Healthcare. (2017). Prescribing Information of Myoview. In G. Healthcare (Ed.).
- Goldenhart, A. L., & Senthilkumaran, S. (2022). *Nuclear Medicine Test*. In. StatPearls Publishing.
- Hendel, R. C., Berman, D. S., Di Carli, M. F., Heidenreich, P. A., Henkin, R. E., Pellikka, P. A., Pohost, G. M., & Williams, K. A. (2009). ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(23), 2201-2229. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.013>

- Herdeiro, M. T., Ferreira, M., Ribeiro-Vaz, I., Polónia, J. J., & Costa-Pereira, A. (2012). O Sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Médica Portuguesa*, 25(4), 241-249.
- Hesse, B., Lindhardt, T. B., Acampa, W., Anagnostopoulos, C., Ballinger, J., Bax, J. J., Edenbrandt, L., Flotats, A., Germano, G., Stopar, T. G., Franken, P., Kelion, A., Kjaer, A., Le Guludec, D., Ljungberg, M., Maenhout, A. F., Marcassa, C., Marving, J., McKiddie, F., . . . Underwood, R. (2008). EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35, 851-885. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0694-9>
- Hesslewood, S. (2002). European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: annual report 2000. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 29(5), BP13-BP19. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0771-z>
- Hesslewood, S. (2003). European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: annual report 2001. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(10), BP87-BP94.
- Jordan Food and Drug Administration. (2014). *Guidelines for Detecting & Reporting Adverse Drug Reactions: Individual Case Safety Reports For Healthcare professionals*.
- Kennedy-Dixon, T., Gossell-Williams, M., Cooper, M., Trabelsi, M., & Vinjamuri, S. (2017). Evaluation of Radiopharmaceutical Adverse Reaction Reports to the British Nuclear Medicine Society from 2007 to 2016. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(12), 2010-2012. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.194092>
- Laroche, M.-L., Quelven, I., Mazère, J., & Merle, L. (2015). Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national pharmacovigilance database. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(1), 39-47. <https://doi.org/10.1177/1060028014558153>
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H., & Corey, P. N. (1998). Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Journal of the American Medical Association*, 279(15), 1200-1205.
- Macedo, A. F. P. A. (2004). *Desenvolvimento e Validação de um Instrumento de Avaliação da Imputabilidade de Medicamentos e Reações Adversas* [PhD, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra].
- Manabe, O., Kikuchi, T., Scholte, A. J. H. A., El Mahdiui, M., Nishii, R., Zhang, M. R., Suzuki, E., & Yoshinaga, K. (2018). Radiopharmaceutical tracers for cardiac imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 25(4), 1204-1236. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1131-5>
- Mascolo, A., Scavone, C., Sessa, M., di Mauro, G., Cimmaruta, D., Orlando, V., Rossi, F., Sportiello, L., & Capuano, A. (2017). Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. *Pharmacological Research*, 123(2017), 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.005>
- Matos, C., Härmark, L., & van Hunsel, F. (2016). Patient Reporting of Adverse Drug Reactions: An International Survey of National Competent Authorities' Views and Needs. *Drug Safety Journal*, 39, 1105-1116. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0453-6>
- Medical Dictionary for Regulatory Activities. (N/A). *MedDRA Hierarchy*. Retrieved 22/08/2022 from <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>
- Meher, B. R., Agrawal, K., & Padhy, B. M. (2018). The Global Perspective of Pharmacovigilance in Nuclear Medicine Practice. *Indian Journal of Nuclear Medicine*, 33, 269-272. [https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM\\_103\\_18](https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM_103_18)

- Miguel, A., Marques, B., Freitas, A., Lopes, F., Azevedo, L., & Pereira, A. C. (2013). Detection of adverse drug reactions using hospital databases—a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22(8), 907–913. <https://doi.org/10.1002/pds.3468>
- National Cancer Institute. (2021). *Age and Cancer Risk*. Retrieved 26/08/2022 from <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
- Nicol, C., Moulis, F., Bondon-Guitton, E., Durrieu, G., Montastruc, J. L., & Bagheri, H. (2019). Does spontaneous adverse drug reactions' reporting differ between different reporters? A study in Toulouse Pharmacovigilance Centre. *Therapies*, 74(5), 521–525. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.01.008>
- Notghi, A., & Low, C. S. (2011). Myocardial perfusion scintigraphy: past, present and future. *The British Journal of Radiology*, 84(2011), S229–S236. <https://doi.org/10.1259/bjr/14625142>
- O'Malley, J. P., Ziessman, H. A., & Thrall, J. H. (2021). *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites, 5th Edition* (Elsevier, Ed. 5 ed.). Elsevier.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hrobjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372(71), 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hrobjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372(160), 1–35. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- PARLAMENTO EUROPEU, & CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA. (2010). REGULAMENTO (UE) N. o 1235/2010 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO EUROPEU. *Jornal Oficial da União Europeia*, 348/341–348/316.
- Pêgo, A., Pereiro, A. d. C., Figueiredo, A., Araújo, A., Severiano, A. I., Macedo, A., Anes, A. M., Silva, A. M., Moreira, A., Paróla, A., Duarte, A. P., Martins, A. P., Martins, A. S., Vaz, A. F., Lourenço, A., Gouveia, A. M., de Araújo, A. V. R., Torre, C., Ribeiro, C. F., . . . Maria, V. A. (2019). *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (I. P. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Ed.). INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- Pitts, P. J., Le Louet, H., Moride, Y., & Conti, R. M. (2016). 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *The Lancet Oncology*, 17(11), e486–e492. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30312-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30312-6)
- Postigo, R., Brosch, S., Slattery, J., van Haren, A., Dogné, J. M., Kurz, X., Candore, G., Domergue, F., & Arlett, P. (2018). EudraVigilance Medicines Safety Database: Publicly Accessible Data for Research and Public Health Protection. *Drug Safety Journal*, 41(7), 665–675. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0647-1>
- Raschi, E., Moretti, U., Salvo, F., Pariente, A., Antonazzo, I. C., De Ponti, F., & Poluzzi, E. (2019). Evolving Roles of Spontaneous Reporting Systems to Assess and Monitor Drug Safety. In (pp. 1–28).
- Santos-Oliveira, R. (2009). Undesirable Events With Radiopharmaceuticals. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 217(4), 251–257.
- Schreuder, N., de Hoog, Q., de Vries, S. T., Jager, P. L., Kosterink, J. G. W., & van Puijenbroek, E. P. (2020). Patient-Reported Adverse Events of Radiopharmaceuticals: Development and

- Validation of a Questionnaire. *Drug Safety*, 43, 319–328. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00895-2>
- Schreuder, N., Jacobs, N. A., Jager, P. L., Kosterink, J. G. W., & van Puijenbroek, E. P. (2020). Patient-Reported Adverse Events of Radiopharmaceuticals: A Prospective Study of 1002 Patients. *Drug Safety*, 44(2), 211–222. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01006-2>
- Schreuder, N., Koopman, D., Jager, P. L., Kosterink, J. G. W., & van Puijenbroek, E. (2019). Adverse Events of Diagnostic Radiopharmaceuticals: A Systematic Review. *Seminars in Nuclear Medicine*, 49, 382–410. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.06.006>
- Sheremeta, M. S., Trukhin, A. A., & Korchagina, M. O. (2021). The use of radioactive substances in medicine – history and development prospects. *Problems of Endocrinology*, 67(6), 59–67. <https://doi.org/10.14341/probl12824>
- Silberstein, E. B. (2014). Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(8), 1308–1310. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.138057>
- Silberstein, E. B., Ryan, J., & Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine. (1996). Prevalence of Adverse Reactions in Nuclear Medicine. *Journal of Nuclear Medicine*(37), 185–192.
- Varallo, F. R., Guimaraes, S. d. O. P., Abjaude, S. A. R., & Mastroianni, P. d. C. (2014). Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem USP*, 48(4), 739–747. <https://doi.org/10.1590/s0080-623420140000400023> (Causes del subregistro de los eventos adversos de medicamentos por los profesionales de la salud: revision sistematica.)
- Verberne, H. J., Acampa, W., Anagnostopoulos, C., Ballinger, J., Bengel, F., De Bondt, P., Buechel, R. R., Cuocolo, A., van Eck-Smit, B. L., Flotats, A., Hacker, M., Hindorf, C., Kaufmann, P. A., Lindner, O., Ljungberg, M., Lonsdale, M., Manrique, A., Minarik, D., Scholte, A. J. H. A., . . . Hesse, B. (2015). EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(12), 1929–1940. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3139-x>
- Volterrani, D., Erba, P. A., Carrió, I., Strauss, H. W., & Mariani, G. (2019). *Nuclear Medicine Textbook: Methodology and Clinical Applications* (Springer, Ed.). Springer. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-319-95564-3>
- World Health Organization. (2002a). *The Importance of Pharmacovigilance (Safety Monitoring of medicinal products)*.
- World Health Organization. (2002b). *Safety of Medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions* (W. H. Organization, Ed.). World Health Organization.
- World Health Organization. (2016, March 2022). *Ionizing radiation, health effects and protective measures*. Retrieved 10/08/2022 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-health-effects-and-protective-measures>
- World Health Organization. (2017). *THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA: Radiopharmaceuticals - General Monograph [REVISED DRAFT FOR COMMENT]*.
- World Health Organization Technical Report Series. (1969). *International drug monitoring: the role of the hospital*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40747>

## 8. Anexos

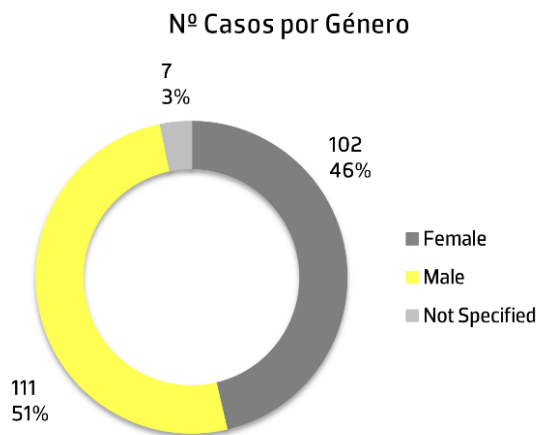


Gráfico 2 - Número de Casos Totais por Género

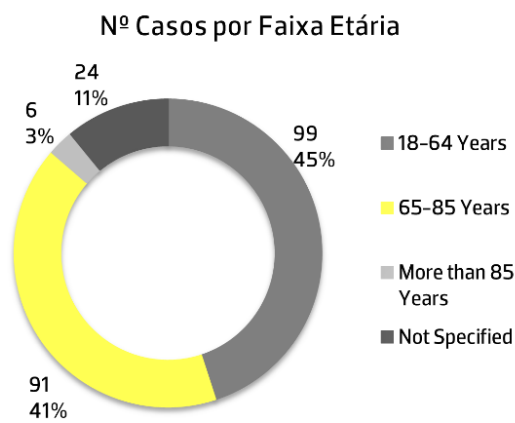


Gráfico 3 - Número de Casos Totais por Faixa Etária

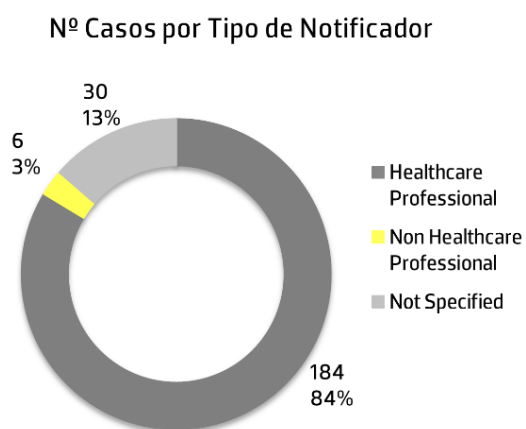


Gráfico 4 - Número de Casos Totais por Tipo de Notificador

### RAMs - SOC Perturbações Gerais e Condições do Local de Administração

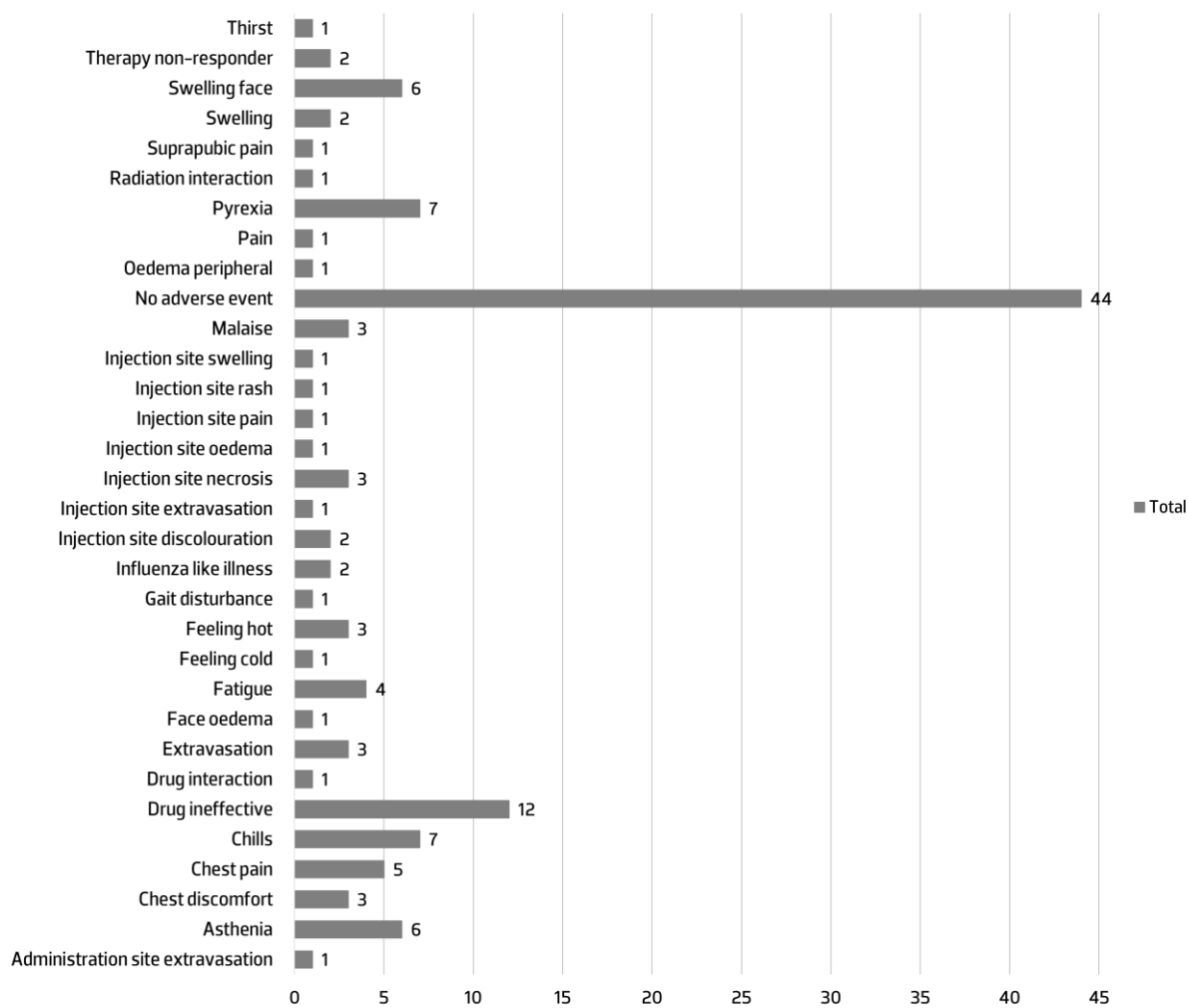


Gráfico 5 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Perturbações Gerais e Condições do Local de Administração"

RAMs - SOC Doenças da pele e do tecido subcutâneo

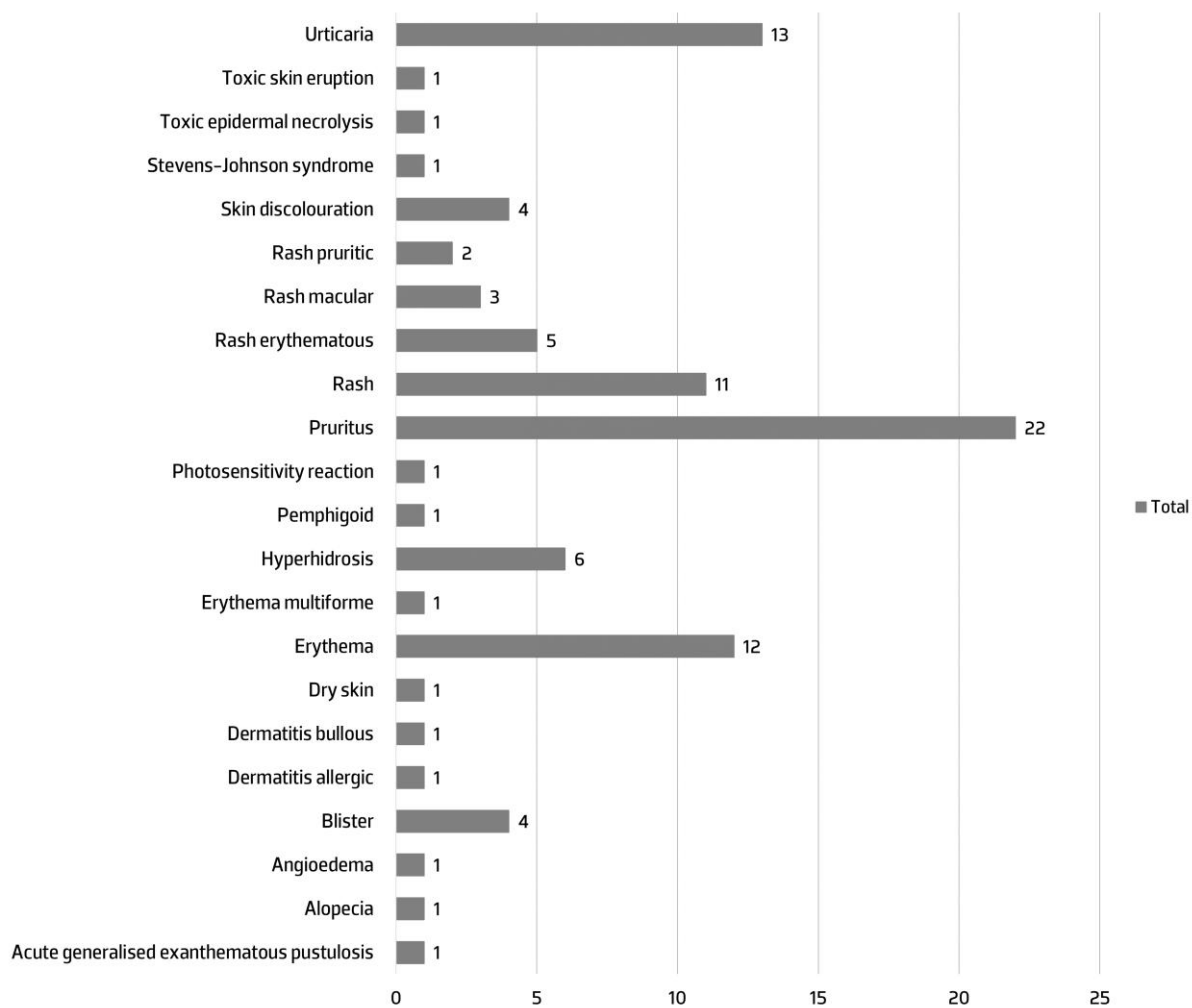


Gráfico 6 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças da Pele e do Tecido Subcutâneo"

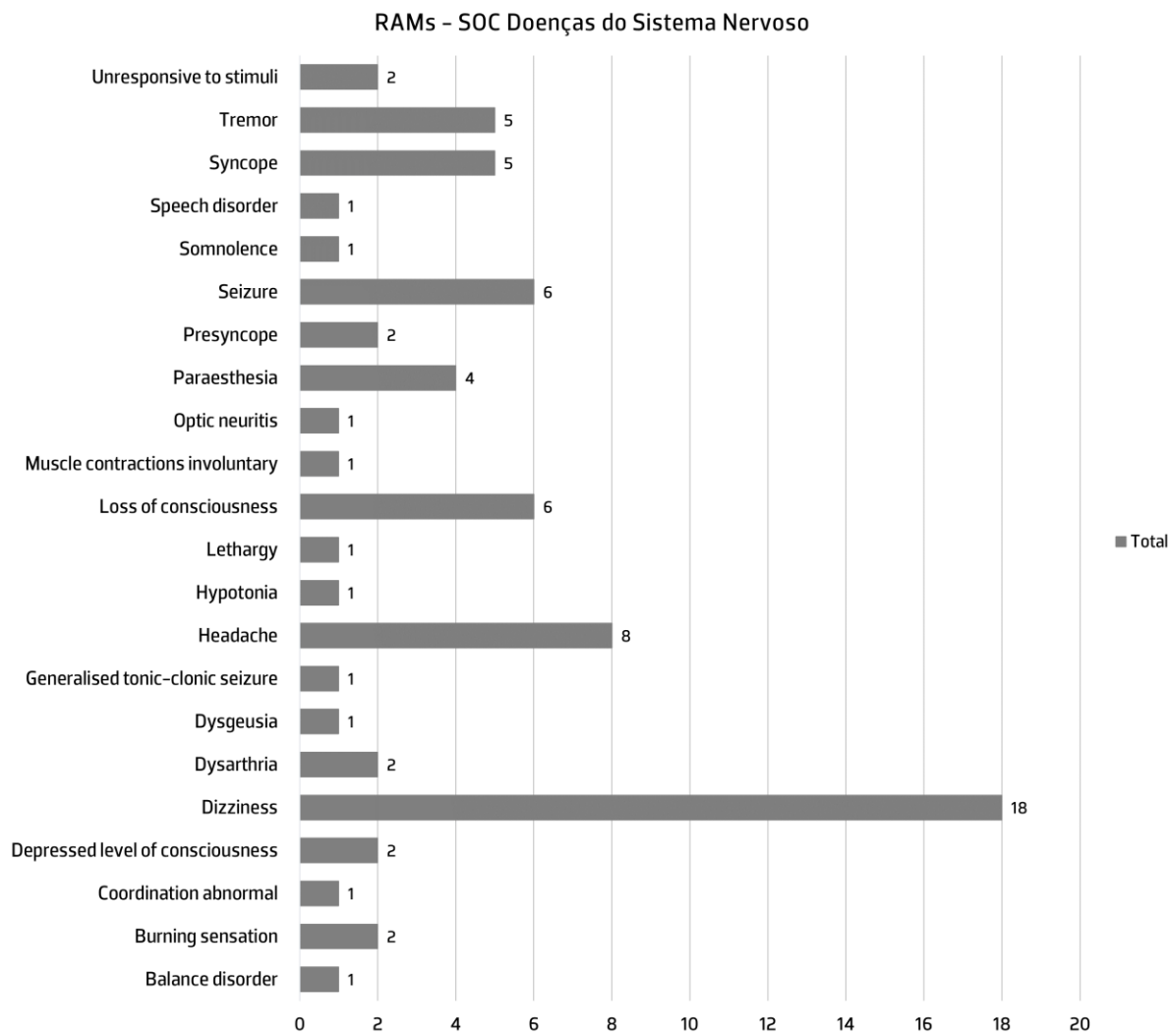


Gráfico 7 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças do Sistema Nervoso"

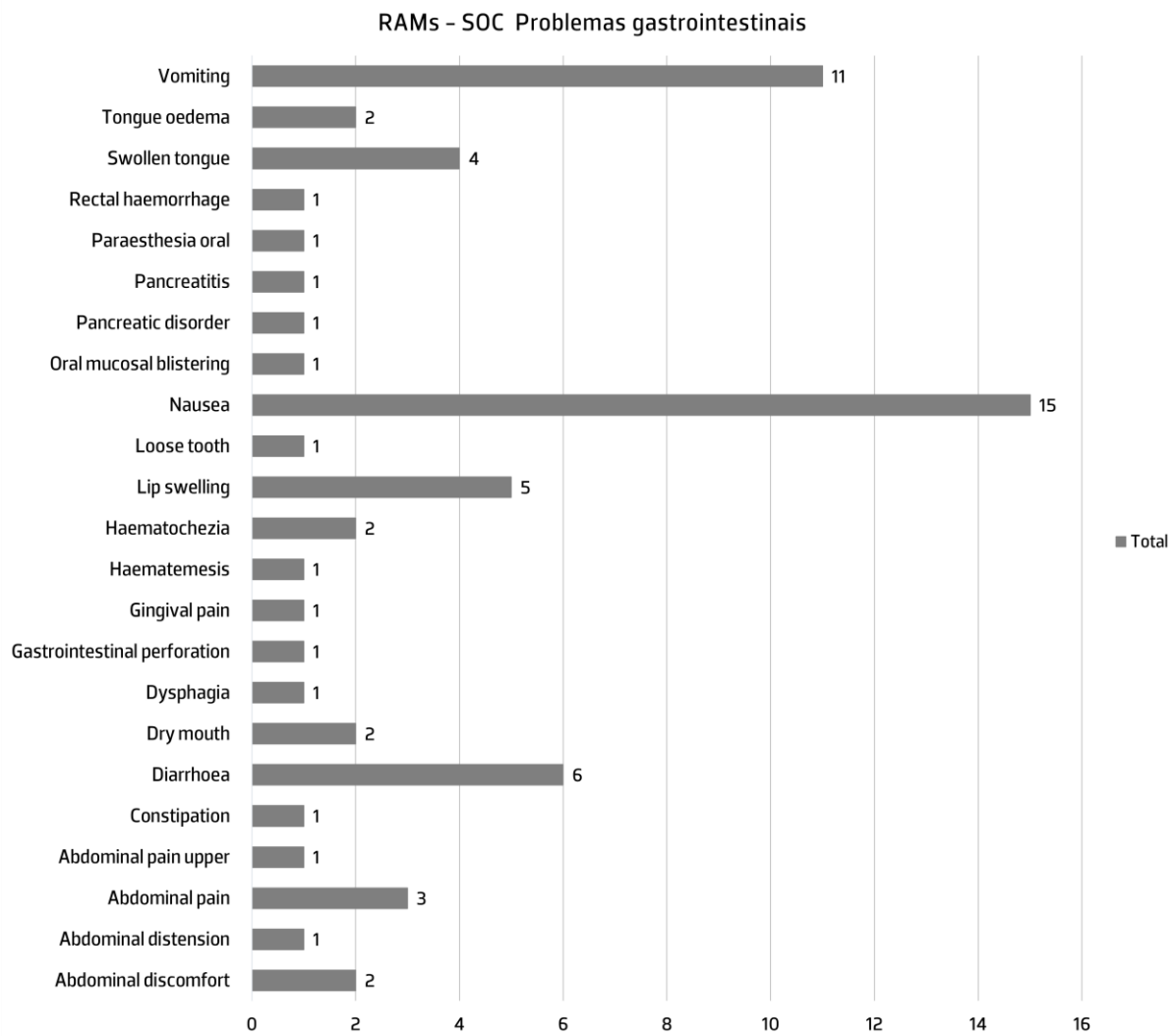


Gráfico 8 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Problemas Gastrointestinais"

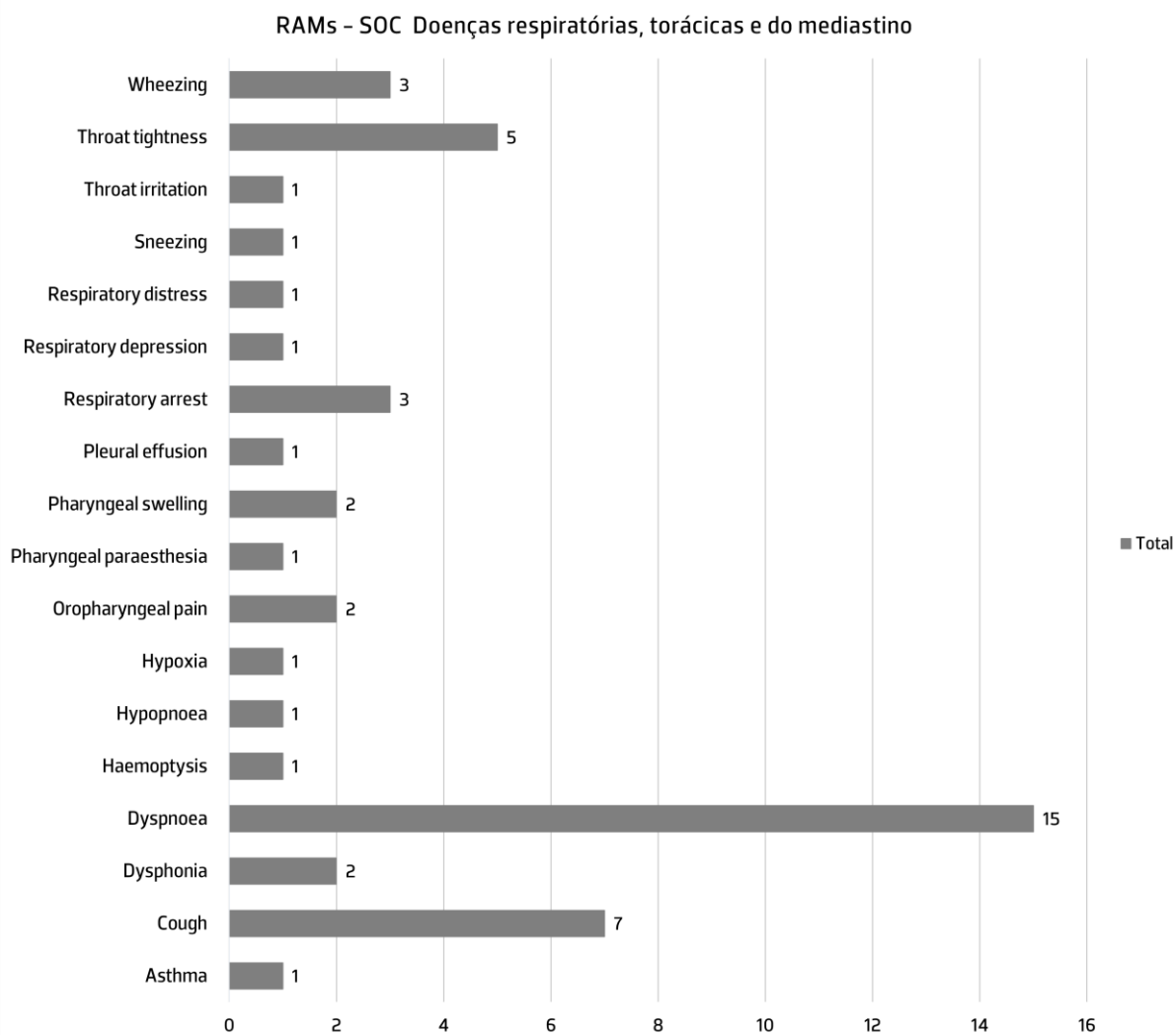


Gráfico 9 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças Respiratórias, Torácicas e do Mediastino"

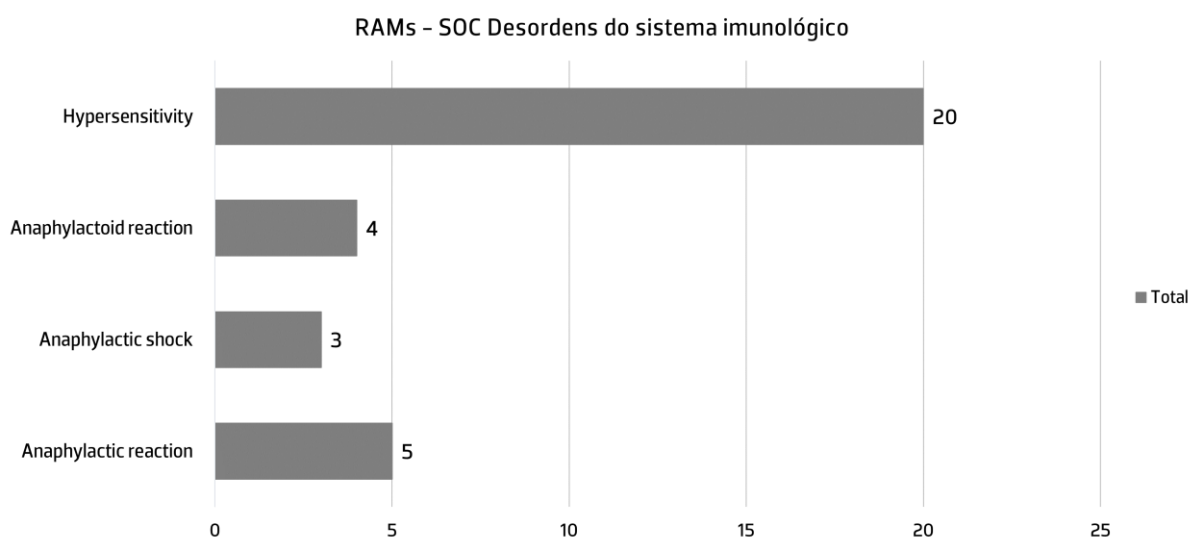


Gráfico 10 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Desordens do Sistema Imunológico"

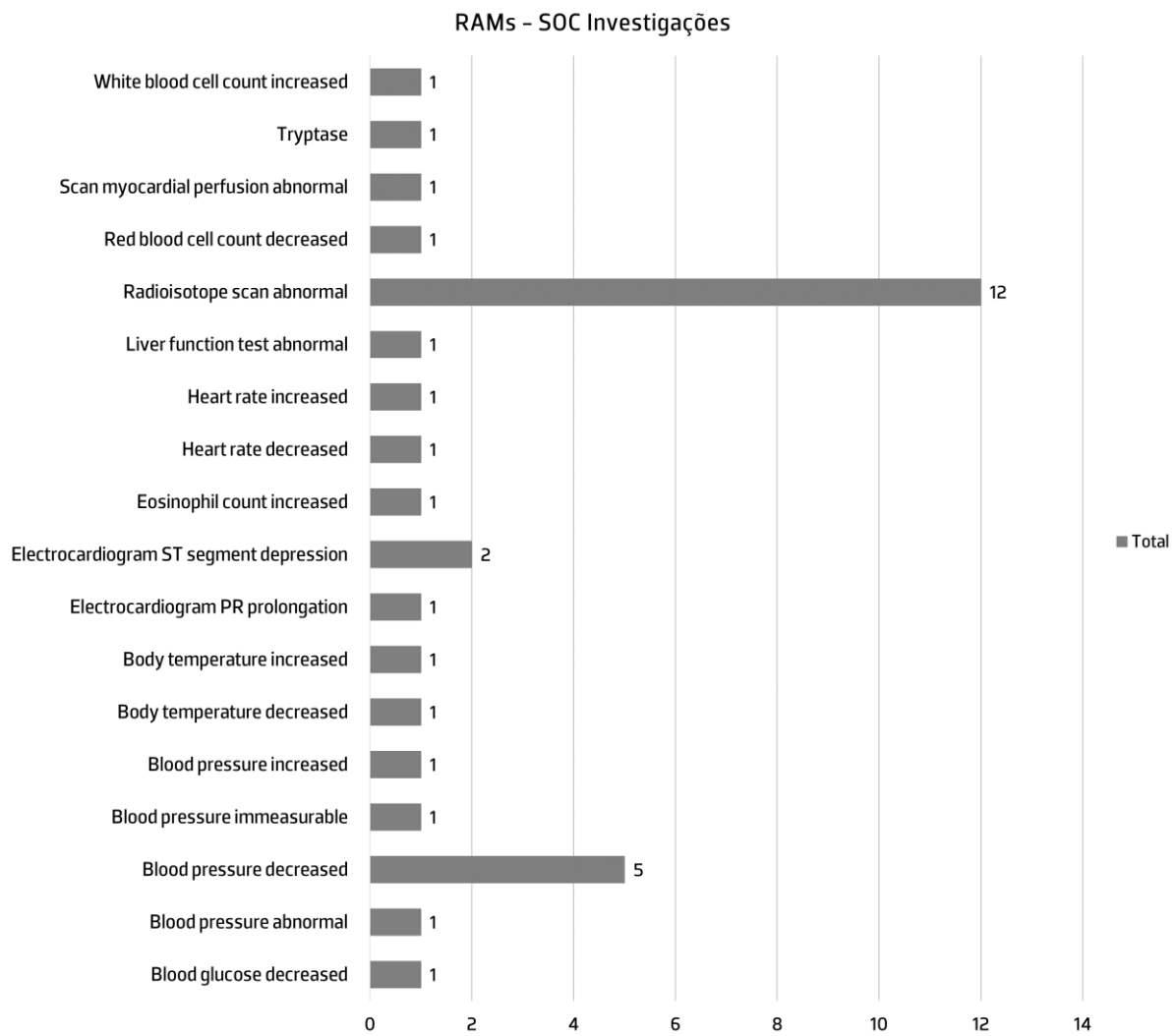


Gráfico 11 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Exames Complementares de Diagnóstico"

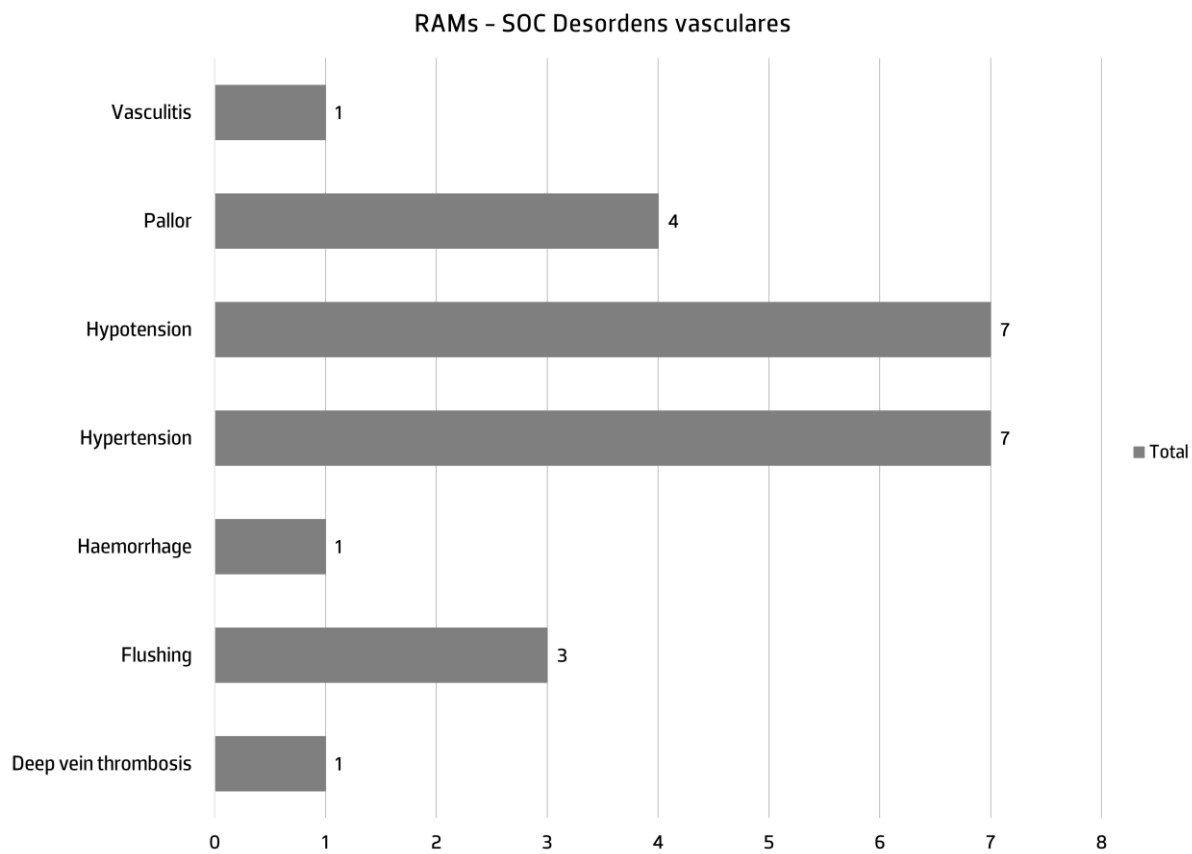


Gráfico 12 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Desordens Vasculares"

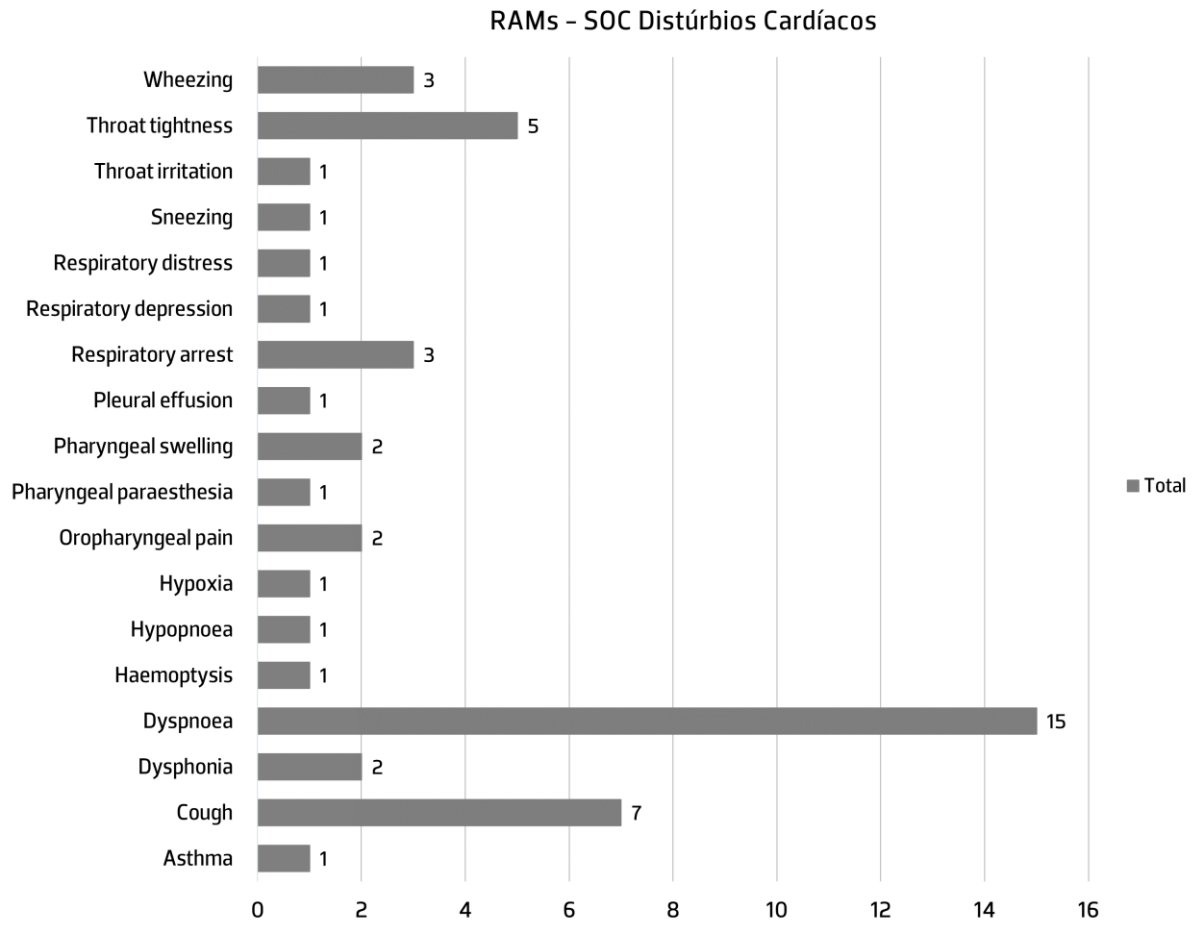


Gráfico 13 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Distúrbios Cardíacos"

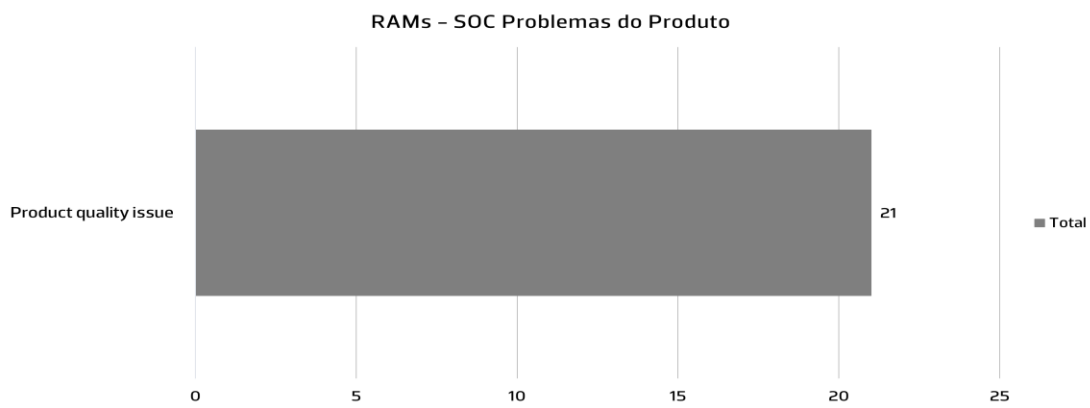


Gráfico 14 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Problemas do Produto"

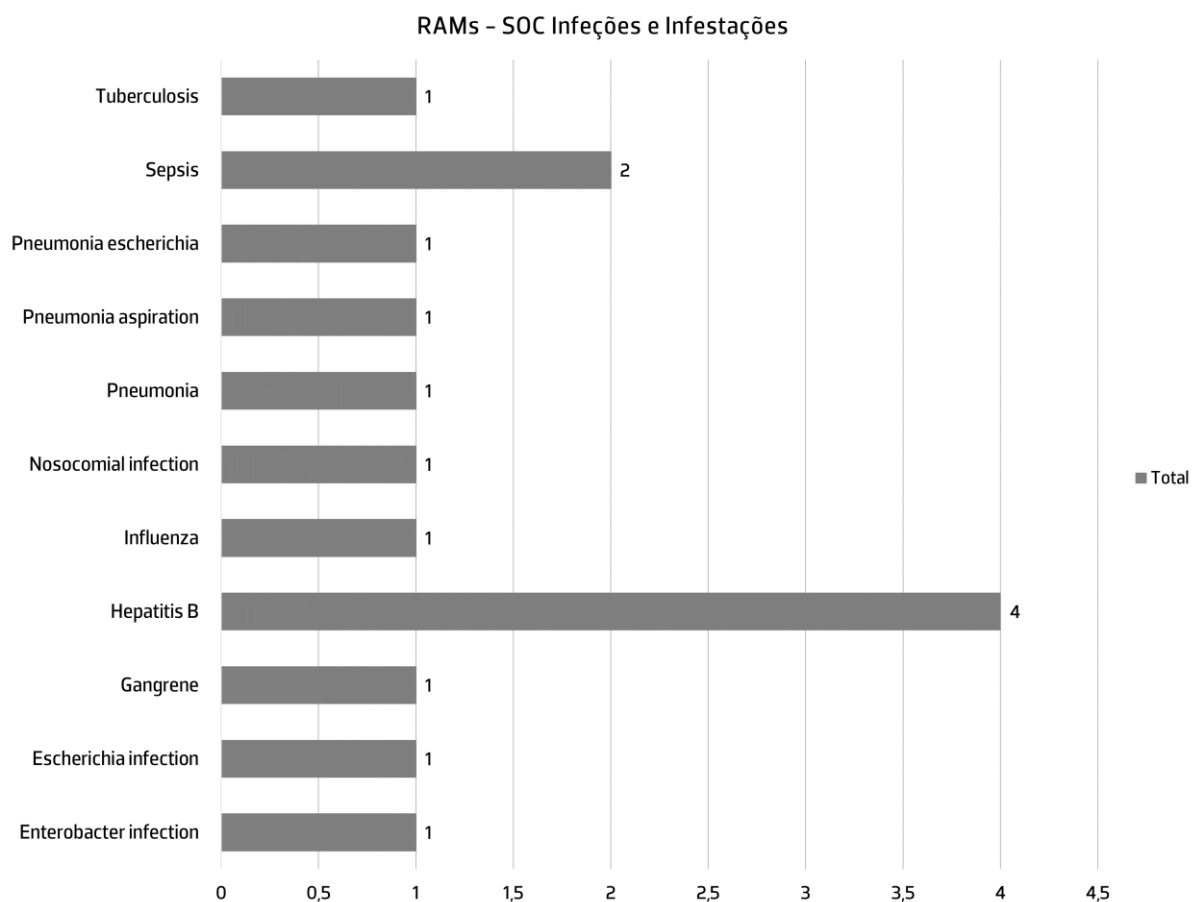


Gráfico 15 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Infecções e Infestações"

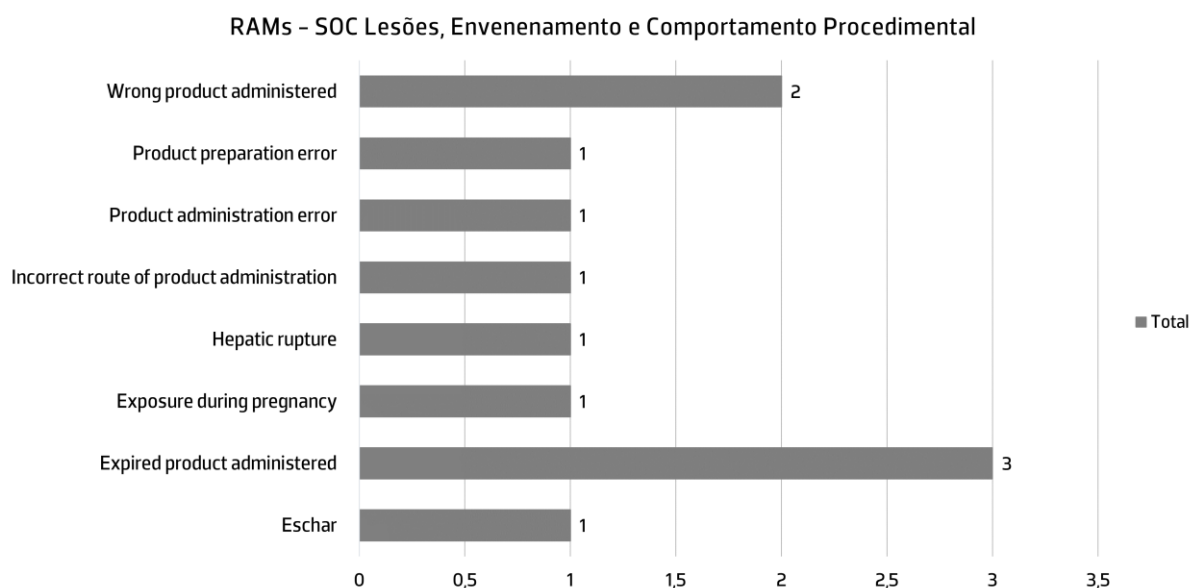


Gráfico 16 – Descrição das RAMs presentes no SOC "Lesões, Envenenamento e Comportamento Procedimental"

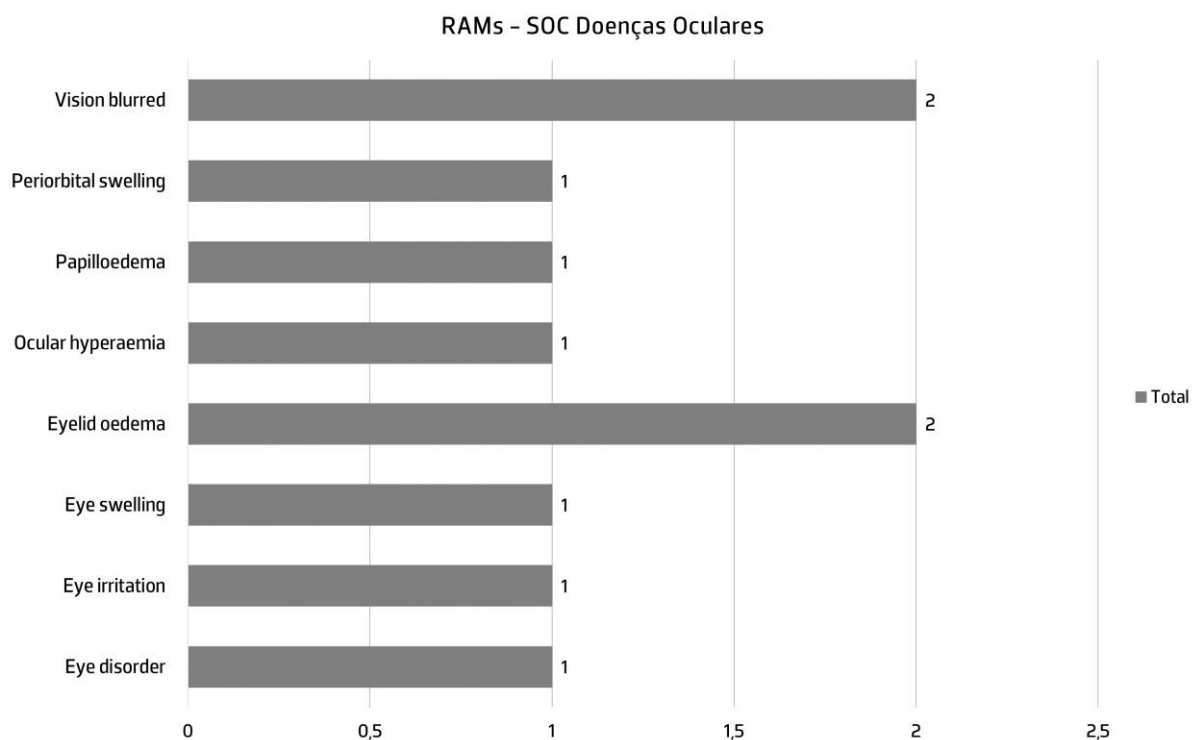


Gráfico 17 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças Oculares"

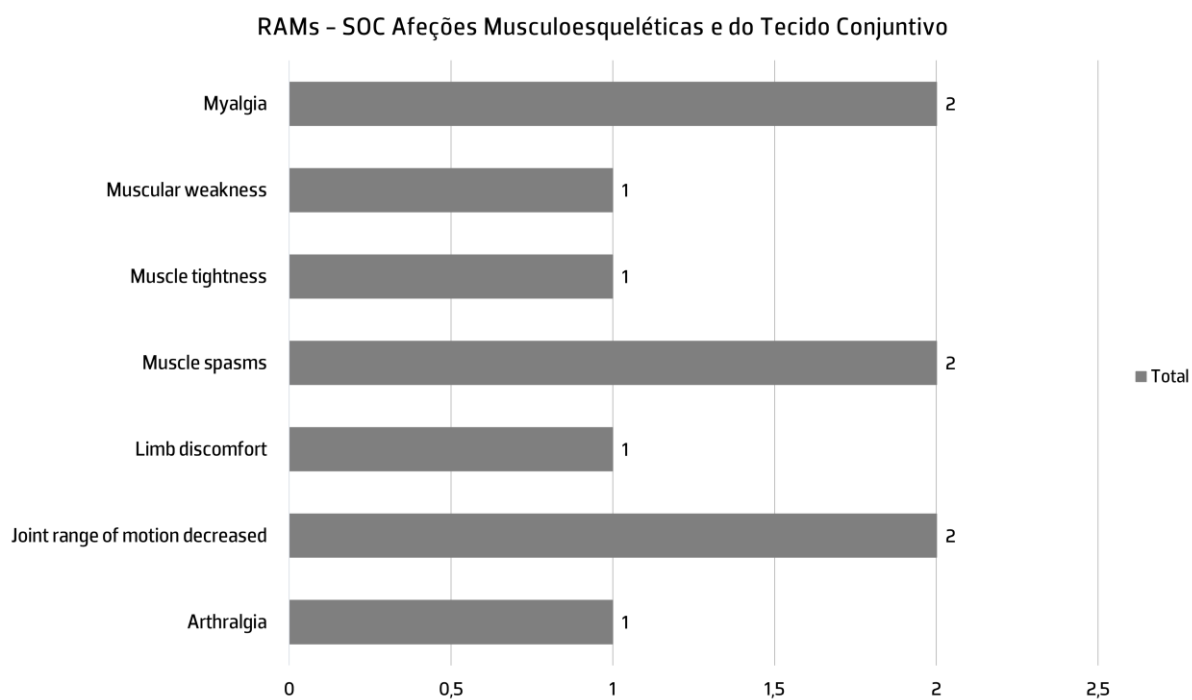


Gráfico 18 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Afeções Musculoesqueléticas e do Tecido Conjuntivo"

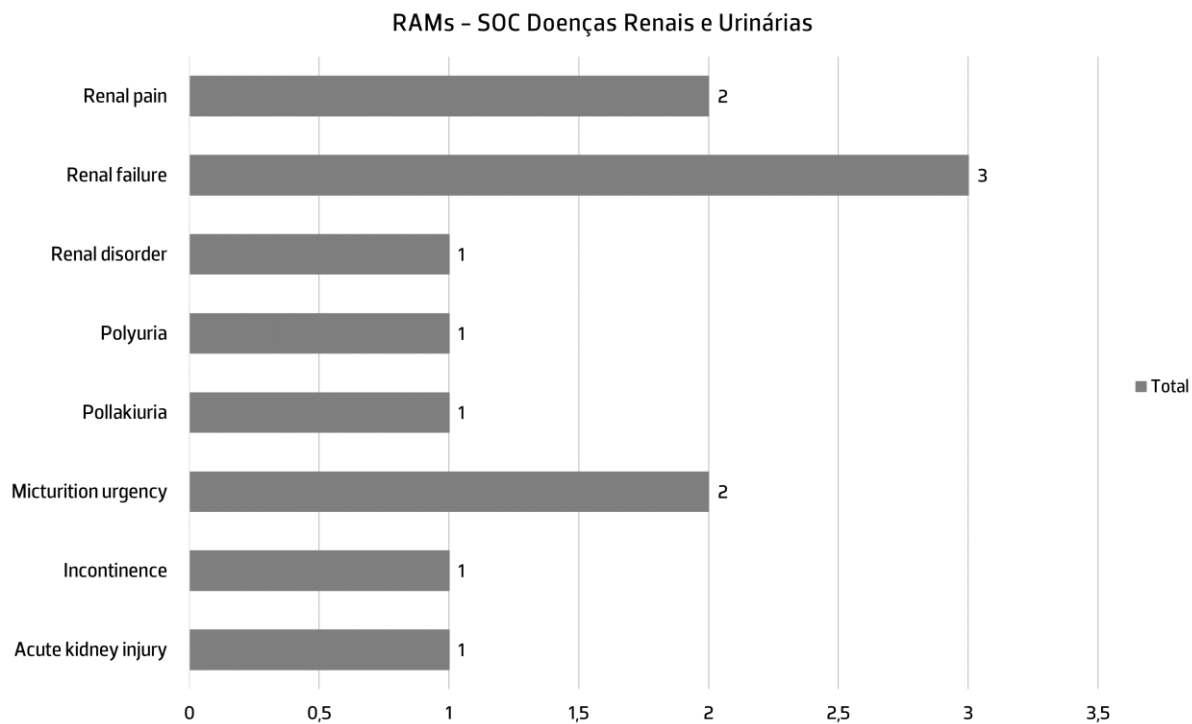


Gráfico 19 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças Renais e Urinárias"

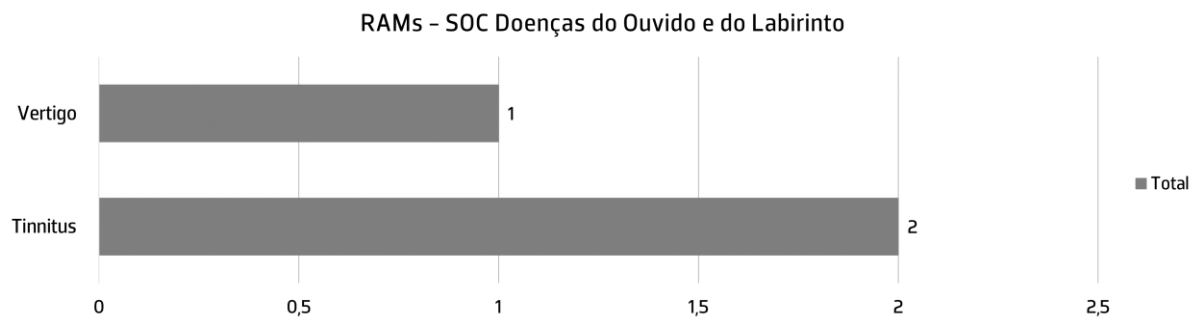


Gráfico 20 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças do Ouvido e do Labirinto"

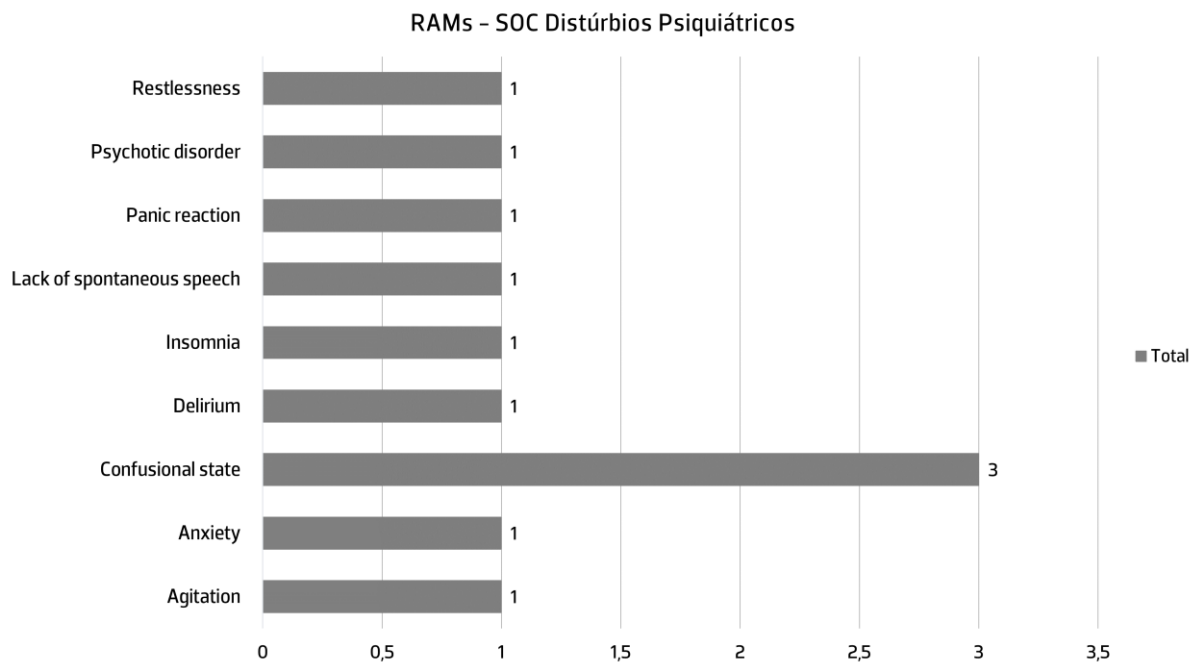


Gráfico 21 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Distúrbios Psiquiátricos"

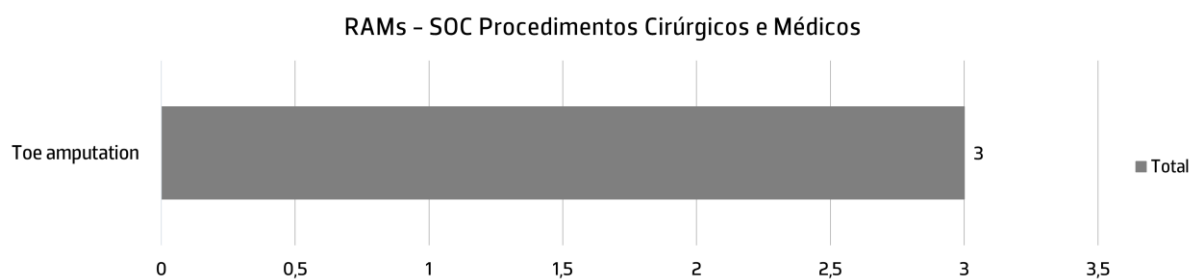


Gráfico 22 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Procedimentos Cirúrgicos e Médicos"

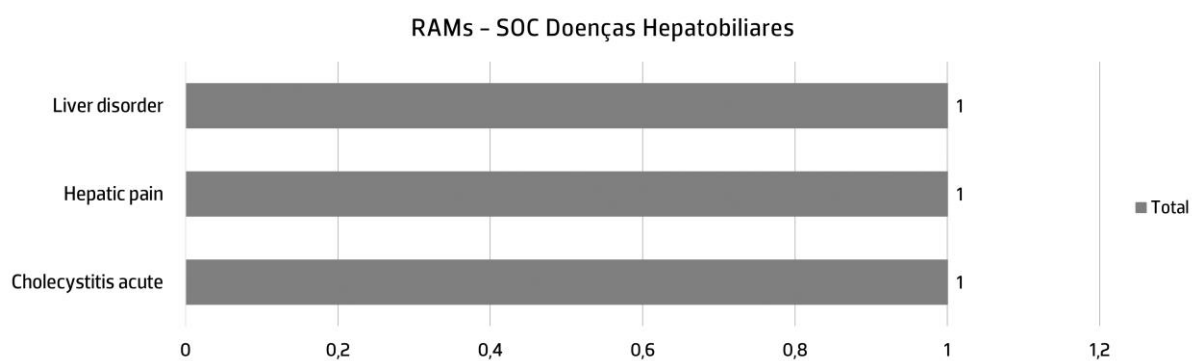


Gráfico 23 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças Hepatobiliares"

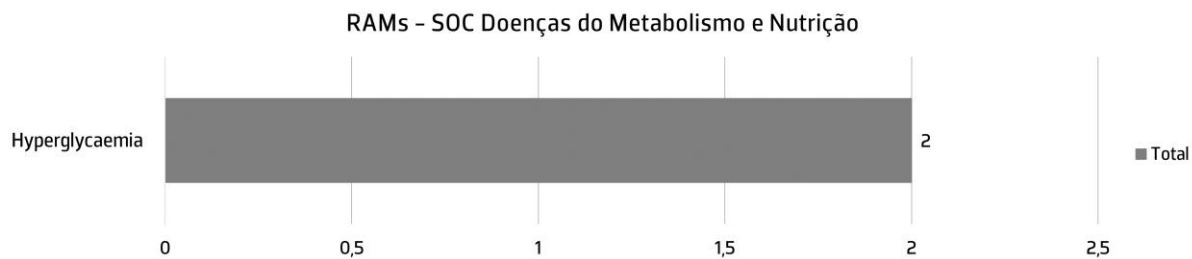


Gráfico 24 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Doenças do Metabolismo e Nutrição"

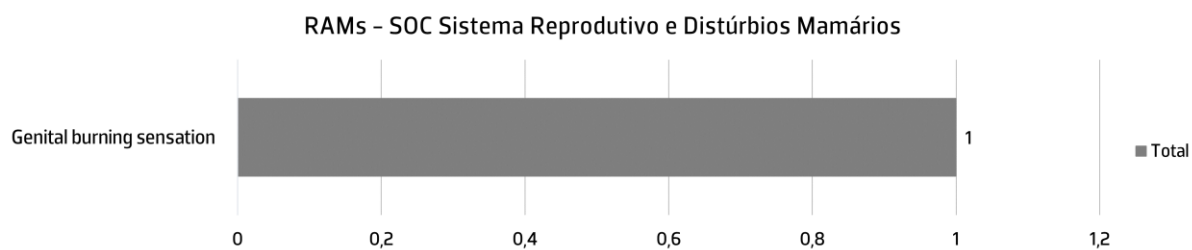


Gráfico 25 - Descrição das RAMs presentes no SOC "Sistema Reprodutivo e Distúrbios Mamários"

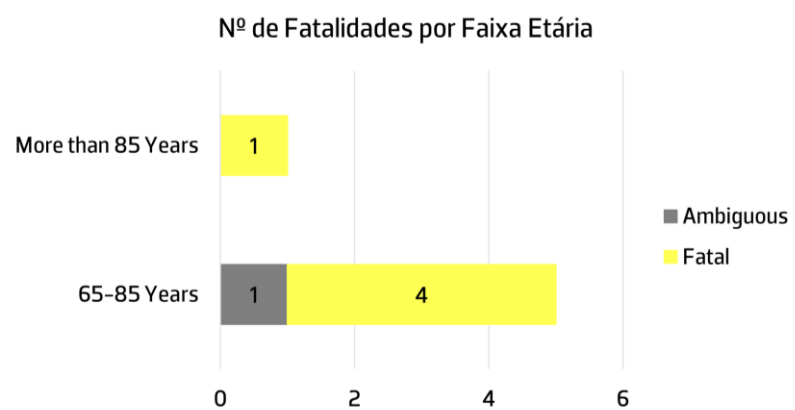


Gráfico 26 - Outcome por Fatalidade e Faixa Etária