

ALERTA TERAPÊUTICO EM FARMACOVIGILÂNCIA – 02/2014

Risco de Tuberculose associado à terapia baseada nos inibidores de TNF- α

Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - Maio de 2014
farmacovigilancia@cvs.saude.sp.gov.br / www.saude.sp.gov.br

Os medicamentos biológicos, ao contrário dos medicamentos convencionais, são obtidos por procedimentos biotecnológicos, originando moléculas complexas de alto peso molecular^{1,2}. Os anticorpos monoclonais pertencem a este grupo de medicamentos e atualmente são utilizados no tratamento e prevenção de diversas doenças.

Uma classe desses medicamentos, amplamente utilizada, são os inibidores do Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) um dos mediadores do processo inflamatório altamente expressado em doenças autoimunes tais como artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ou retocolite ulcerativa, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placas³.

Os medicamentos inibidores do TNF- α atualmente aprovados no Brasil estão listados abaixo:

Quadro 1: Medicamentos biológicos da classe dos inibidores de TNF- α , suas características e indicações de uso de acordo com suas respectivas bulas aprovadas pela ANVISA⁴.

Nome Comercial	Princípio Ativo	Características	Indicação de Uso
Humira®	adalimumabe	Anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1).	AR, EA, AP, PP, DC, AIJ.
Enbrel®	etanercepte	Proteína de fusão do receptor p75 do TNF humano com o fragmento Fc.	AR, EA, AP, PP, AIJ.
Remicade®	infliximabe	Anticorpo monoclonal quimérico humano-murino.	AR, EA, AP, P, DC, DCF, CRU.
Simponi®	golimumabe	Anticorpo monoclonal humano IgG1 κ .	AR, EA, AP.
Cimzia®	certolizumabe pegol	Fragmento de anticorpo Fab' conjugado com polietileno glicol.	AR, DC.

Legenda: Artrite reumatoide (AR); artrite psoriásica (AP); espondilite anquilosante (EA); doença de Crohn (DC); doença de Crohn fistulante (DCF), psoríase (P), psoríase em placas (PP); artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ); colite ou retocolite ulcerativa (CRU).

Reações adversas associadas a estes medicamentos estão diretamente relacionadas à inibição da citocina TNF- α que possui importante papel imunológico de defesa. Infecções graves causadas por bactérias, fungos e vírus, tais como tuberculose, histoplasmose, aspergilose, coccidioidomicose e outras infecções oportunistas são descritas em bula e relatadas por pacientes que recebem os inibidores de TNF- α ⁴. Dentre estas, a tuberculose (TB), doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), merece destaque por representar grave problema de saúde pública com alta prevalência em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde, 8.6 milhões de pessoas adquiriram TB e 1.3 milhões morreram devido à doença, em 2012. Aproximadamente um terço da população mundial está infectada pelo MTb⁵. Em 2009, no Brasil, foram notificados 72 mil novos casos, com um coeficiente de incidência de 38/100.000 habitantes⁶.

Segundo estudos, 5 a 20% dos pacientes infectados podem vir a apresentar a forma ativa da doença, sendo que alguns fatores como imunossupressão medicamentosa, diabetes, alcoolismo e má nutrição podem contribuir com esse processo⁵. A resposta imune à infecção pelo MTb é caracterizada pela formação de um granuloma, mediada pelo TNF- α cuja inibição aumenta a suscetibilidade de ocorrer uma ativação endógena do bacilo⁷.

Considerando a importância do tema, o Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (CVS/SES/SP) avaliou 5.414 notificações de suspeitas de Reações Adversas (RAM) associadas ao uso de todos os medicamentos acima listados,

recebidas no período de maio/2005 a janeiro/2014, por meio do sistema eletrônico de notificação – PERIweb. Deste total, 1.939 foram avaliadas como **graves** e submetidas à análise de causalidade. Desta análise merece destaque:

a.734 reações adversas relatadas referem-se a distúrbios respiratórios, que incluem: **derrame pleural, pneumonia e tosse**, reações que podem ser sintomas de uma tuberculose pulmonar.

b.364 reações adversas relatadas referem-se a distúrbios imunológicos, tais como: **infecções fúngicas e bacterianas, herpes zoster e septicemia**.

c. 198 pacientes tiveram diagnóstico de **tuberculose** como reação adversa.

Diante deste contexto, no intuito de evitar a exposição desnecessária dos pacientes/usuários deste grupo de medicamentos aos riscos de reações adversas graves como as acima descritas, o **CVS/SES-SP ALERTA**:

AOS PRESCRITORES:

a) Triagem pré-tratamento:

Avaliar todos os pacientes para a possibilidade de Tuberculose ou infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* antes de iniciar o tratamento com inibidores de TNF- alfa. Esta avaliação deverá incluir:

- Radiografia de Tórax
- Prova tuberculínica (PT). Em caso de PT > 5 mm, o risco de adoecimento é considerado alto quando submetido à terapia com inibidor de TNF-alfa.

b) Paciente com diagnóstico de infecção latente:

Se diagnosticado com infecção latente de tuberculose, iniciar o tratamento da infecção. **NÃO INICIAR O TRATAMENTO COM INIBIDOR DO TNF ALFA** concomitante ao tratamento da infecção latente.

c) Paciente com diagnóstico de tuberculose:

Se diagnosticado tuberculose, não iniciar o tratamento com um inibidor de TNF- alfa e encaminhar o paciente para uma Unidade Básica de Saúde para tratamento da doença de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Saúde⁵.

Avaliar os benefícios e riscos para o tratamento da doença autoimune com inibidores de TNF-alfa.

AOS SERVIÇOS DE SAÚDE

Os medicamentos biológicos em suas diversas apresentações (seringa, caneta aplicadora ou pó liofilizado) devem ser mantidos em suas embalagens originais e em cadeia fria (entre 2 e 8°C), não devendo ser congelados.

AOS PACIENTES EM USO DE QUALQUER UM DOS MEDICAMENTOS REFERIDOS ACIMA

Atenção aos sintomas da TB pulmonar como tosse por mais de três semanas, febre, sudorese noturna e emagrecimento⁵. No aparecimento desses sintomas procure imediatamente o seu médico.

AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: Notifique todas as suspeitas de reações adversas associadas ao uso destes medicamentos, bem como todas as suspeitas de reações adversas a qualquer medicamento, por meio do Formulário de “**Notificação de Suspeita de Reações Adversas e Desvio de Qualidade de Medicamentos**” on line disponível no site <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp?x=todos>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Produtos Biológicos**. Brasília, 2014. Disponível em:
<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Produtos+Biologicos>>
- 2 - U.S. FDA - Food and Drug Administration. **Frequently Asked Questions About Therapeutic Biological Products**. Maryland, 2009. Disponível em:
<<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/%20HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113522.htm>>
- 3 - U.S. FDA - Food and Drug Administration. **Information on Tumor Necrosis Factor (TNF-ALFA) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi)**. Maryland, 2011. Disponível em:
<<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm109340.htm>>
- 4 – BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário**. Brasília, 2014. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>
- 5 - WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report 2013**. Geneva, 2014. Disponível em: <
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>
- 6 – BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília, 2011. Disponível em:
<http://www.cve.saude.sp.gov.br/hm/TB/mat_tec/manuais/MS11_Manual_Recom.pdf>
- 7 - Lee W Riley. **Immunology of tuberculosis**. UpToDate, 2013. Disponível em:
<<http://www.uptodate.com>>

Fontes Consultadas

Truven Health Analytics. **Micromedex Solutions**. 2014. Disponível em:
<<http://www.micromedexsolutions.com>>

MHRA. **Tumour necrosis factor alpha inhibitors: risk of tuberculosis—screen all patients before starting treatment and monitor them closely** .Vol 4, Issue 9. London, 2014 .Disponível em:
<<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON404195>>