

Farmaco Vigilância

Nº 4 Novembro/2014



Boletim Informativo do Núcleo de Farmacovigilância - Centro de Vigilância Sanitária (CVS/CCD/SES/SP)

PORQUE É IMPORTANTE NOTIFICAR SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS?

Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os medicamentos podem produzir efeitos indesejáveis, maléficos e danosos. Essa dualidade, às vezes trágica, é significativa para a saúde pública e torna a farmacovigilância atividade indispensável à regulação sanitária.

O monitoramento do desempenho dos medicamentos que já estão no mercado permite a detecção precoce dos problemas associados ao seu uso, com o objetivo principal de reduzir as taxas de morbidade e mortalidade entre os pacientes.

As informações coletadas durante os ensaios clínicos realizados na fase de desenvolvimento de um medicamento são, inevitavelmente, incompletas principalmente no que se refere às possíveis reações adversas. Isto se deve basicamente às características de tais ensaios, como: duração do tratamento e demais condições que diferem daquelas da prática clínica; o pequeno número de pacientes expostos durante a pesquisa permite apenas a detecção das reações adversas mais comuns; informações sobre reações adversas raras, porém graves, toxicidade crônica, uso em grupos especiais (crianças, idosos ou mulheres grávidas) ou ainda interações medicamentosas são, frequentemente, incompletas ou não estão disponíveis. Tais condições acabam por determinar o fundamental papel da vigilância pós-comercialização na avaliação de desempenho dos medicamentos, principalmente daqueles recém-introduzidos no mercado, uma vez que, os primeiros anos de comercialização de determinado produto são particularmente importantes para que sejam identificadas as reações adversas desconhecidas.

A relação paciente-profissional de saúde, nas práticas assistenciais, configura contexto privilegiado para a identificação de eventuais efeitos adversos associados ao uso das diferentes tecnologias em saúde. A simples suspeita de uma possível associação de tais ocorrências com o uso de medicamentos e sua notificação aos serviços de farmacovigilância, contribui para a avaliação permanente da relação benefício/risco, para a melhoria da prática terapêutica racional e principalmente indicam as alterações necessárias ao produto, ou sua retirada do mercado antes mesmo da renovação de seu registro por parte dos órgãos reguladores.

NOTIFICAR É SIMPLES, RÁPIDO E SEGURO! TODOS OS DADOS INFORMADOS SÃO CONFIDENCIAIS!

O que farmacovigilância?

Atividades relacionadas à detecção, avaliação, investigação, compreensão e prevenção de eventos adversos associados ao uso de medicamentos (OMS/2002).

O que é Reação Adversa (RAM)?

Qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.

O que é uma notificação?

É o relato de uma suspeita de associação entre o uso de um ou mais medicamentos e o aparecimento de efeitos indesejáveis.

O que deve ser notificado?

Toda suspeita de reação adversa causada por medicamento ou mesmo de outros problemas como desvios de qualidade, perda de eficácia, abuso, intoxicação, uso indevido ou mesmo erros de administração.

Quem pode notificar?

Qualquer profissional de saúde e também os usuários de medicamentos. Para fabricantes e importadores estabelecidos no Estado de São Paulo, a notificação é compulsória.

CARACTERÍSTICAS DE UMA NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE RAM

O Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo tem como função identificar, avaliar, acompanhar e informar sobre reações adversas relacionadas ao uso de medicamentos, conhecidas ou não, após sua comercialização. Seu objetivo, centrado na redução da morbi-mortalidade relacionada a esse uso, depende da principal ferramenta utilizada, que é a **notificação da suspeita da reação adversa**.

Uma boa notificação de reação adversa ao uso de medicamentos deve conter **dados do paciente**, do **medicamento suspeito**, da **reação adversa** e do **notificador**. O avaliador da notificação espera encontrar, em cada item elencado, as informações necessárias para tentar definir se houve participação do medicamento no evento descrito, e qual foi ela.

No que concerne ao paciente, dados como sexo e idade são parâmetros importantes, pois normalmente as doenças têm prevalências diferentes entre os gêneros e nas diferentes faixas etárias. Além disso, o próprio medicamento tem indicações e contraindicações para faixas etárias diferentes.

Quanto ao medicamento, é importante que esteja perfeitamente identificado, que seja informada a dose, a via, a frequência e a data de início e fim da administração.

A descrição da reação adversa torna-se mais esclarecedora quando entendida no contexto do quadro clínico do paciente. Importante informar o diagnóstico tido como o mais relevante para aquele paciente (diagnóstico principal), a indicação terapêutica do medicamento, além da descrição da reação adversa suspeita, seu início e seu fim.

Detalhes do diagnóstico podem ser cruciais na definição da participação do medicamento no evento suspeito. Temos como exemplo a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) em paciente em uso de anticoagulante ou antiagregante plaquetário: caso o AVC em questão tenha sido isquêmico, podemos pensar em falha terapêutica. Já no caso de hemorrágico, podemos pensar em erro de medicação.

Quando o medicamento é descontinuado, as alterações no quadro clínico, principalmente aquelas relacionadas com a reação identificada, devem ser descritas. Caso tenha sido reintroduzido, vale a mesma orientação.

Em linhas gerais, deve ser informado se a reação permaneceu inalterada, piorou, melhorou, ou mesmo desapareceu, com a retirada do fármaco, e se os sinais e sintomas retornaram com sua reintrodução (Evolução).

Informações adicionais, tais como, exames complementares realizados e seus resultados, procedimentos clínicos e cirúrgicos indicados e a que tempo, necessidade de internação ou aumento de permanência na mesma internação, contribuem para o esclarecimento do quadro clínico e da participação do medicamento no contexto.

Finalmente, a equipe que cuida do paciente tem em mãos os dados que, quando relatados adequadamente, contribuem para um maior conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos disponíveis no mercado, e para a melhora dos padrões de uso reduzindo a ocorrência de reações adversas.

DADOS MÍNIMOS PARA UMA NOTIFICAÇÃO VÁLIDA

PACIENTE	MEDICAMENTO	REAÇÃO ADVERSA (RAM)	NOTIFICADOR
Nome ou Iniciais	Nome comercial ou substância	Descrição	Nome
Idade	Posologia	Datas de início e fim	Contato (fone ou e-mail)
Sexo	Datas de início e fim de uso		



SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE DE SÃO PAULO
CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
NÚCLEO DE FARMACOVIGILÂNCIA



FORMULÁRIO PARA NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO
Os campos com (*) são de preenchimento obrigatório. Notifique ainda que desconheça parte da informação.

CONFIDENCIAL

Notificação Inicial Notificação Complementar. Informe o NF inicial _____

A. Dados do paciente.

Nome ou iniciais*: _____ Idade ou data de nascimento*: _____
Sexo *: () Masculino () Feminino () Ignorado Peso (em kg): _____
Se internado: nº do prontuário*: _____ Nome da instituição: _____
CNPJ da instituição*: _____
Diagnóstico principal: _____
Em caso de gravidez, indique o tempo de gestação no momento da reação adversa _____

B. Medicamentos*. Cite o nome dos medicamentos de que o paciente faz uso, prescritos ou não. Incluir: automedicação, fitoterápicos, chás e outros. Cite os suspeitos em 1º lugar. Não mencione os usados para tratamento da reação.

Nome comercial ou genérico (1)	Dose diária*	Via de administração*	Data início uso*	Data fim uso*	Motivo do uso*	Lote	Fabricante
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							

(1) Se medicamento manipulado, informe a fórmula completa. Se genérico é obrigatório informar o fabricante.

C. Descrição da reação adversa. Se o paciente ainda não se recuperou, assinale o campo "Data do fim da reação" com um traço.

Reação*	Data de início da reação*	Data do fim da reação*
1.		
2.		
3.		

Relato clínico do caso e das reações, com dados laboratoriais relevantes.

D. Doenças concomitantes.

() Hipertensão arterial () Diabete () Cardiopatia () Nefropatia () Hepatopatia () Etilismo () Tabagismo
() Outras. Cite _____ Alergia ou outras reações prévias ao medicamento? () Não () Sim Cite: _____ () Não informa

E. Evolução.

1. A reação causou óbito? () Não () Sim *Causa mortis* _____
2. A reação causou internação? () Não () Sim () Não se aplica ou é desconhecido
3. A reação prolongou a internação? () Não () Sim () Não se aplica ou é desconhecido
4. A reação implicou em risco de morte? () Não () Sim () Não se aplica ou é desconhecido
5. A reação desapareceu / melhorou após a retirada do medicamento? () Não () Sim () Não se aplica ou é desconhecido
6. A reação desapareceu / melhorou com ajuste de dose? () Não () Sim () Não se aplica ou é desconhecido
7. A reação reapareceu após reintrodução do medicamento? () Não () Sim () Não se aplica ou é desconhecido
8. Você notificou este caso à indústria? () Não () Sim: quando? ___/___/___

Dados do notificador

1. Nome: _____ Data da notificação ___/___/___
2. Categoria profissional: () Médico () Dentista () Farmacêutico () Enfermeiro () Outro. Descreva: _____
3. Nº de inscrição no Conselho: _____ UF _____
4. Telefone*: DDD () _____ 5. E-mail _____

Em caso de dúvida ligue 0XX (11) 3065 4618 / 3065 4739 / 3065 4752 ou envie sua mensagem para farmacovigilancia@cvs.saude.sp.gov.br

Acesse o formulário eletrônico para notificação no site no www.cvs.saude.sp.gov.br

UM BALANÇO DO SISTEMA ELETRÔNICO DE NOTIFICAÇÃO - PERIWEB

150 mil notificações acumuladas na base de dados do sistema PERIWEB, no período de maio de 2005 a outubro de 2014, com **média mensal de 2.000 notificações**.

92% do total de notificações correspondem à **suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM)**. Os **8%** restantes correspondem a **notificações de desvios de qualidade**.

Hospitais, unidades de saúde, estabelecimentos farmacêuticos e profissionais autônomos, encaminharam mais de **32 mil relatos**.

158 fabricantes de medicamentos instalados no Estado de São Paulo enviaram **77%** do total de notificações.

Profissionais médicos e farmacêuticos foram os principais notificadores.

20% do total de notificações recebidas correspondem a **relatos classificados como graves**. Incluem: óbito, ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita ou evento clinicamente significativo.

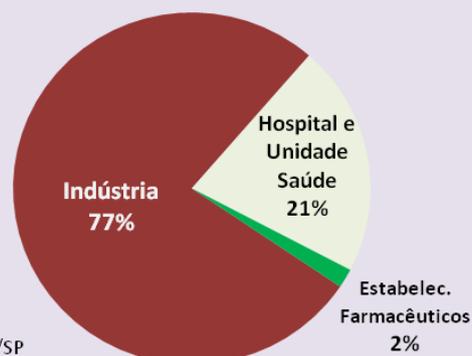
58% das reações notificadas ocorreram em pacientes do sexo feminino, com predominância da faixa etária de 21 a 45 anos, entretanto destaca-se a alta frequência de notificações **sem informação de sexo ou idade**.

O Programa Estadual de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (**PERI**) implantou em maio de 2005, o sistema eletrônico para notificação de eventos adversos e desvios de qualidade de medicamentos – o **PERIWEB**. Decorridos quase dez anos, o sistema já acumula mais de 150 mil notificações, enviadas por profissionais de saúde de hospitais, unidades de saúde, estabelecimentos farmacêuticos, indústrias farmacêuticas e importadoras de medicamentos estabelecidos no Estado de São Paulo (ESP).

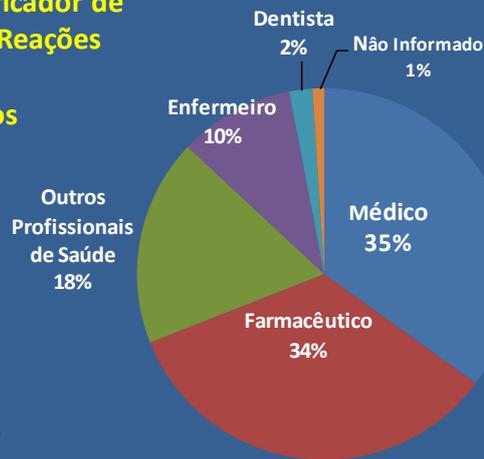
Com a edição da RDC 04/2009 da ANVISA e a atualização dos regulamentos do Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo (CVS/SP), tornou-se compulsória a notificação dos relatos recebidos pelos Detentores de Registro de Medicamentos (indústrias e importadores) ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. O impacto de tais normas se refletiu, a partir de 2010, no volume crescente de notificações recebidas pelo Núcleo de Farmacovigilância (NFV), com mais de 2.000/mês, enviadas principalmente pela indústria farmacêutica. Cerca de 20% do total recebido referem relatos graves que incluem: óbito, ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita ou evento clinicamente significativo. Para este conjunto, a análise de causalidade é prioritária. As imagens a seguir resumem o perfil das notificações recebidas.



Distribuição das notificações de suspeitas de RAM segundo Origem da Notificação

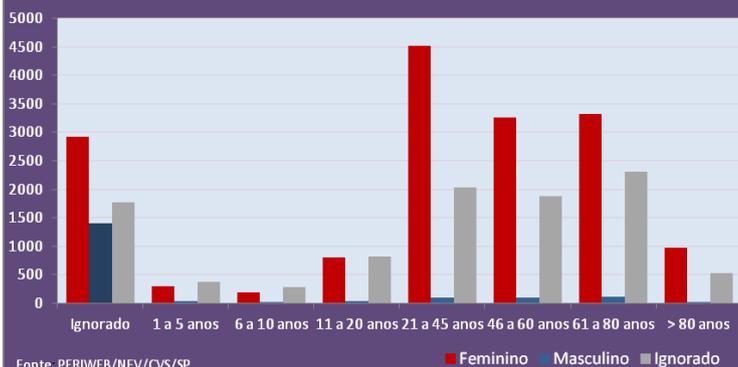


Perfil do Notificador de suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos (RAM)



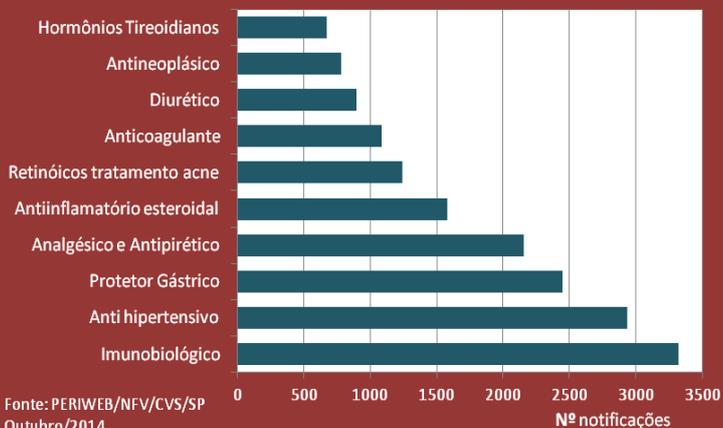
Periweb/NFV/CVS/SP

Distribuição das Notificações Graves segundo Sexo e Faixa Etária dos Pacientes



Fonte: PERIWEB/NFV/CVS/SP
Outubro/2014

Classes Terapêuticas dos Principais Medicamentos Notificados



Fonte: PERIWEB/NFV/CVS/SP
Outubro/2014

Distribuição das principais Reações Adversas Graves segundo Sistema Órgão (SO)



Fonte: PERIWEB/NFV/CVS/SP

Foram notificadas cerca de **70 mil reações adversas**, das quais **18% avaliadas como graves**.

1.422 medicamentos foram referidos no total de relatos graves, sendo **84% suspeitos** de associação a **2.682** diferentes reações.

As classes terapêuticas dos medicamentos mais notificados incluem: **imunobiológico**, antihipertensivo, protetor gástrico, analgésicos e antipiréticos, anti-inflamatórios, retinóicos, anticoagulantes.

Entre os medicamentos **suspeitos de associação a reações adversas graves**, predominam os imunobiológicos, retinóicos para tratamento da acne e **anticoagulantes**.

As principais reações adversas graves notificadas correspondem a distúrbios do estado geral, cardiovasculares, sistema respiratório, gastrointestinal, do Sistema Nervoso Central e Periférico, afecções da pele e distúrbios afins.

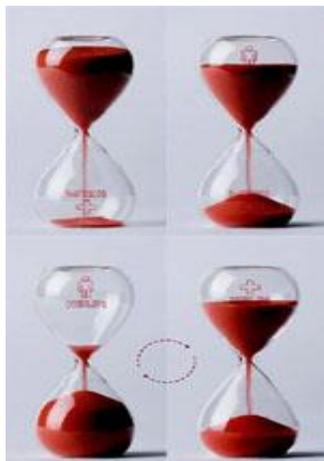
CONSIDERAÇÕES NA ESCOLHA DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2011, os medicamentos *rivaroxaban*, *dabigatran* e *apixaban*, novos anticoagulantes orais, apresentam-se como uma alternativa para o controle da coagulação sanguínea, até então restrita aos inibidores da vitamina K ou ativadores da protrombina.

Surtem como resultado da busca por novos anticoagulantes que se aproximem das condições ideais, como: administração oral; rápido início da ação; pouca interação medicamentosa e alimentar; monitorização laboratorial do tempo de sangramento desnecessária; disponibilidade de antídoto para os casos de sangramento, ampla margem de segurança, farmacodinâmica e farmacocinética previsíveis, além de baixo custo e eficiência semelhante aos já existentes.

O quadro abaixo reúne as principais características dos novos produtos:

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Absorção	2 a 4 horas	0,5 a 2 horas	3 a 4 horas
Meia vida	5 a 9 horas	12 a 14 horas	12 horas
Biodisponibilidade	80 a 100% da dose de 2,5 e 10 mg.	80%	50% doses até 10 mg
Ligação proteica plasmática	92% a 95%	34 a 35%	87%
Eliminação	65% de forma inalterada na urina	75% de forma inalterada na urina	27% de forma inalterada na urina
Mecanismo de Ação	Inibidores do Fator Xa	Inibidor direto da trombina	Inibidores do Fator Xa
Interações	Não possuem interação com alimentos. Interagem com inibidores da protease do HIV ou outros inibidores potentes da fração CYP3A4 do citocromo p450 e da glicoproteína P (gpP).	Interage com inibidores da bomba de efluxo PgP. A presença de alimentos retarda em até 2 horas o tempo do pico de concentração plasmática.	Não possuem interação com alimentos. Interagem com inibidores da protease do HIV ou outros inibidores potentes da fração CYP3A4 do citocromo p450 e da glicoproteína P (gpP).
Indicação (Bulário ANVISA)	São indicados para prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores, para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial, e no tratamento e profilaxia do tromboembolismo venoso e da embolia pulmonar recorrente.		
Contraindicações e ajustes de dose	Deve ser usado com cautela em pacientes com disfunção renal moderada (ClCr < 50 - 30 ml/min).	Embora não seja necessário ajuste de dose na disfunção renal, recomenda-se monitorar a função renal em idosos.	Segundo a bula não necessita de ajuste de dose na disfunção renal leve (clearance de creatinina 51-80 mL/min) e moderada (clearance de creatinina 30 - 50 mL/min)



<http://goo.gl/2oowjv>

Novos anticoagulantes orais - Gerenciamento dos riscos

Diferentes agências internacionais, como a Agência Americana (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), publicaram recentemente comunicados de segurança informando aos profissionais de saúde e pacientes sobre a possibilidade de ocorrerem eventos adversos hemorrágicos com o uso de novos anticoagulantes^(1,4,5).

O FDA orienta aos prescritores seguir cuidadosamente as recomendações de dosagem contidas no rótulo dos produtos, especialmente para pacientes com insuficiência renal, reduzindo assim o risco de hemorragias⁽²⁾.

No Reino Unido, a agência MHRA divulgou relatórios de pós-comercialização indicando que nem todos os prescritores estão suficientemente conscientes das informações sobre os produtos no que se refere ao gerenciamento de riscos de sangramento, fato esse que levou a publicação em setembro de 2013, com aprovação da EMA, de recomendação aos médicos que considerem o risco individual do paciente para sangramento, e observem cuidadosamente a posologia, contraindicações, advertências e precauções de uso⁽³⁾.

No Estado de São Paulo, o monitoramento das notificações de reações adversas realizado pelo Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária, por meio do sistema PERIWEB, tem apontado para um desequilíbrio da hemostasia, tanto para sangramento quanto para o desenvolvimento de novos trombos, com desfecho desfavorável para os pacientes.

A aparente instabilidade farmacocinética destes produtos indica a necessidade de cautela na indicação clínica, especialmente se considerarmos que nem sempre os serviços de saúde têm disponível antídoto adequado para uma eficaz reversão do efeito anticoagulante.

Por tratar-se de medicamentos novos, com menos de cinco anos no mercado, pode faltar experiência em seu manuseio na prática clínica diária, sendo recomendada a avaliação prévia do paciente a ser medicado, com especial cuidado para sua condição renal e para o histórico de doenças que, potencialmente, podem levar a episódios de sangramentos.

Neste cenário de precauções, a **notificação por parte dos profissionais de saúde aos órgãos reguladores**, de qualquer evento relacionado ao uso destes produtos, assume grande importância no monitoramento do perfil de segurança, com o objetivo principal de minimizar os riscos aos pacientes expostos.

Referências bibliográficas

1. FDA Drug Safety Podcast: Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa. Disponível em <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetypodcasts/ucm326863.htm>. Acesso em 30/10/2014
2. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): Drug Safety Communication - Safety Review of Post-Market Reports of Serious Bleeding Events; disponível em <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm282820.htm>. Acesso em 24/11/2014.
3. The new oral anticoagulants Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto® Beware of the risk factors for bleeding, pay attention to posology, contraindications, warnings and precautions for use to reduce the risk of bleeding; disponível em <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con321961.pdf>. Acesso em 24/11/2014.
4. RE-ALIGN: Strokes, Bleeds, Thrombi With Dabigatran and Mechanical Valves; [Shelley Wood](#); september 01, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/810301>. Acesso em 27/11/2014.
5. Assessment report; 23 August 2012 EMA/556143/2012; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500131783.pdf; Acesso em 27/11/2014.

BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR (BAV) ASSOCIADO À PRIMEIRA DOSE DE FINGOLIMODE

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória, desmielinizante, responsável pela formação de lesões no sistema nervoso central. Estima-se que 2,5 milhões de pessoas, a maioria adultos jovens, sejam afetadas pela EM no mundo. De 80 a 85% dos pacientes apresentam inicialmente a forma remitente-recorrente da doença.

Até 2010 todas as terapias farmacológicas disponíveis para o tratamento da EM (interferon, acetato de glatirâmer e natalizumabe) eram injetáveis, até que em 2011 foi aprovado o fingolimode, primeiro fármaco de uso oral, indicado para o tratamento da forma remitente-recorrente. Apesar das vantagens conferidas pela administração oral, como ausência de dor no local de aplicação da injeção e melhor adesão do paciente ao tratamento, a primeira dose do fingolimode está associada a alterações cardiovasculares, incluindo o bloqueio atrioventricular (BAV).

Esse fato determina, como informado em bula, que deve ser realizado eletrocardiograma (ECG) antes da administração da primeira dose do medicamento, mantendo-se o paciente sob observação clínica nas primeiras seis horas, com monitoramento horário de pressão arterial e pulso. A orientação é para que o ECG seja repetido antes da liberação do paciente.

Tendo em vista os riscos associados à primeira dose de fingolimode, e a recente incorporação do medicamento ao SUS (Portarias MS 23 e 24 de 27/07/2014), o Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (NFV/CVS/SES/SP) avaliou as notificações de suspeitas de reações adversas ao uso do medicamento recebidas, com foco nas reações cardiovasculares.

Foram analisadas 210 notificações, entre fevereiro de 2012 e novembro de 2013. Deste total, 95 (45,2%) foram consideradas graves, com 310 reações informadas, entre as quais 41 (13,2%) correspondiam a alterações cardiovasculares, incluindo seis bloqueios atrioventriculares (BAV).

Como se trata de medicamento de uso oral, via de administração que usualmente não requer procedimentos específicos, as orientações quanto aos cuidados necessários com a primeira dose podem não ser observadas, alterando a relação risco/benefício do medicamento e a segurança do paciente.

Finalmente, vale lembrar que, segundo a Organização Mundial da Saúde, a supervisão do uso de medicamentos pelos profissionais de saúde é uma das estratégias para assegurar o uso racional.

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, inflamatória, crônica, autoimune que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC).

As mulheres são acometidas duas vezes mais do que os homens e com início aproximadamente entre 20 e 40 anos de idade.

Monitoramento do Bloqueio Atrioventricular (BAV) em pacientes em uso de fingolimode

- a. Monitorar o paciente por um período de pelo menos seis horas após a administração do medicamento;
- b. Aferir a pressão arterial e pulso a cada hora;
- c. Realizar eletrocardiograma antes da primeira dose e após o período de observação;
- d. Continuar o monitoramento cardiovascular caso ocorram sintomas.

A IMPORTÂNCIA DA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA NO DIAGNÓSTICO DE LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA ASSINTOMÁTICA ASSOCIADO À TERAPIA COM NATALIZUMABE.

O natalizumabe (NTZ) é um anticorpo monoclonal inibidor das α 4-integrinas, indicado para controlar a progressão da Esclerose Múltipla (EM). Apesar de sua efetividade, um raro e grave evento adverso do seu uso é a ativação de uma infecção viral latente no Sistema Nervoso Central (SNC) pelo vírus JC, denominada Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). Os principais fatores de risco para desenvolvimento da LMP são: soro positividade para JCV, imunossupressão prévia e maior tempo em terapia com natalizumabe.

A LMP decorrente do tratamento da EM com natalizumabe representa um desafio no diagnóstico, visto que alguns de seus sintomas são parecidos com a progressão da EM. O diagnóstico de LMP proposto atualmente pela Academia Americana de Neurologia engloba três critérios: paciente com sintomas, positividade para DNA-JCV em líquido e achados em imagens de ressonância magnética (RNM). Entretanto, segundo a literatura, os sintomas podem aparecer meses após a constatação de lesões típicas na RNM, e pacientes em uso de natalizumabe podem apresentar baixos níveis de DNA viral em líquido, afetando a leitura.

Considerando que o **diagnóstico tardio** de LMP está associado a um **pior prognóstico** e o diagnóstico precoce possibilita a suspensão do medicamento, recomenda-se aos profissionais de saúde que monitorem os pacientes que fazem uso de NTZ através de RNM. Ressalta-se que, mesmo assintomáticos para LMP, pacientes que estão há mais de dois anos em uso de natalizumabe, devem ser acompanhados de forma mais intensificada por meio de RNM e teste sorológico anti-JCV, a fim de melhorar a segurança de uso deste fármaco.

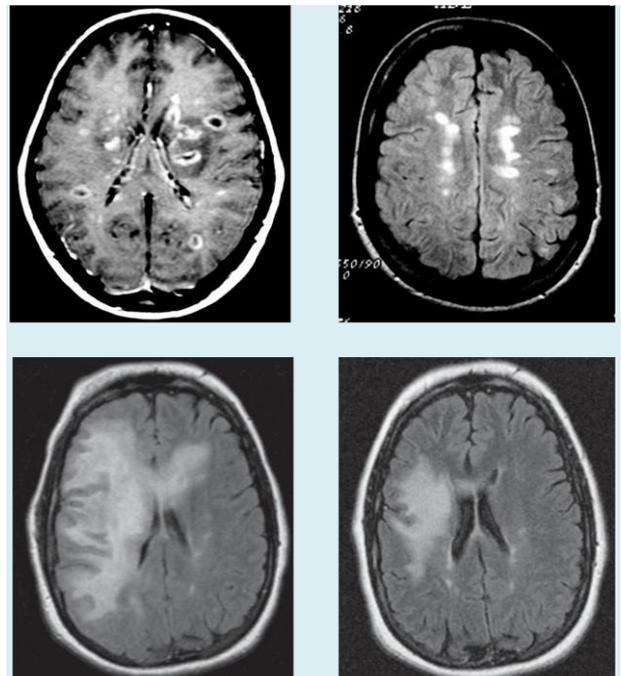
O vírus JC ou vírus John Cunningham (VJC)

é um tipo de poliomavírus humano (previamente conhecido como papovavírus) muito comum na população em geral, infectando 70% a 90% dos seres humanos. A maioria das pessoas adquirem VJC na infância ou adolescência.

Pode ser encontrado em altas concentrações no esgoto urbano em todo o mundo, levando alguns pesquisadores a suspeitar de água contaminada como uma rota típica de infecção. Foi descoberto em 1971 e nomeado utilizando-se as duas iniciais do nome de um paciente com diagnóstico de leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Este vírus se manifesta patologicamente apenas em casos de imunodeficiência, como na AIDS ou durante o tratamento com determinados medicamentos que induzem a imunossupressão.

Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3416490/>



RNM indicando lesões típicas de EM (imagens superiores) e LMP (imagens inferiores).

www.radiologyassistant.nl/en/p4556dea65db62/multiple-sclerosis

COMUNICAÇÃO DE RISCO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Os **Alertas Terapêuticos em Farmacovigilância** são instrumentos de divulgação de informações referentes ao risco potencial ou real que envolve a segurança, qualidade ou efetividade de medicamentos disponibilizados no mercado, de forma a promover o uso racional e seguro desses produtos. São dirigidos aos profissionais de saúde do Estado de São Paulo. Durante o ano de 2014, o Núcleo de Farmacovigilância divulgou dois importantes Alertas:

01/2014 - Risco de Pancreatite e Neoplasia Maligna de Pâncreas associado à terapia baseada nas Incretinas.

O informe indica a necessidade de monitoramento dos pacientes em uso de incretinas quanto à possibilidade de ocorrência de pancreatite e de neoplasia maligna de pâncreas, e sobre a importância de se observar a correta indicação terapêutica aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para esses produtos. Esclarece que o uso deve ser limitado ao aprovado pela Agência, a saber, o tratamento da DM não insulino dependente, evitando-se, dessa forma, a exposição desnecessária de pacientes aos riscos dos eventos adversos graves apontados por agências internacionais.

02/2014 - Risco de Tuberculose associado à terapia baseada nos inibidores de TNF-Alfa.

O Alerta destaca a importância da avaliação pré-tratamento de todos os pacientes em terapia com os inibidores de TNF-Alfa, para a possibilidade de tuberculose ou infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Em ambos os casos o tratamento com um inibidor de TNF- alfa não deve ser iniciado. O paciente deve ser encaminhado a uma Unidade Básica de Saúde, para diagnóstico e tratamento adequados, de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

OSELTAMIVIR - INDICAÇÃO DE USO E SEGURANÇA

O Oseltamivir é um antiviral indicado para prevenção e tratamento da gripe sazonal e pandêmica, por diminuir, quando administrado em até dois dias após o aparecimento dos sintomas, a duração desses sintomas e a incidência de complicações como pneumonia, hospitalização e até morte. Uma revisão sistemática recente¹ concluiu pela falta de evidências clínicas da efetividade dos inibidores da neuraminidase, oseltamivir e zanamivir, além de associarem seu uso a efeitos adversos tais como náusea, vômitos, efeitos psiquiátricos e eventos renais em adultos, além de vômitos em crianças.

Em vista das recentes publicações, o Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo, revisou 95 notificações de suspeitas de reações adversas associadas ao uso desse medicamento (RAM), recebidas entre maio de 2005 e abril de 2014, por meio do sistema PERIWEB. Observou-se o predomínio de distúrbio do estado geral, o registro de 26 mortes, 15 casos de resposta terapêutica diminuída (indicativo de inefetividade terapêutica) e um caso de alucinação.

Paralelamente, buscaram-se informações junto ao Sistema de Farmacovigilância da Europa, o *Eudravigilance database*. A base europeia acumulou no período de janeiro de 2002 a março de 2014, 4.434 notificações, onde se pôde observar um elevado número de distúrbios psiquiátricos, incluindo 297 casos de alucinações, o registro de 91 mortes, e 130 casos de inefetividade.

O baixo número de notificações de reações psiquiátricas encontradas no PERIWEB pode ser um indicativo de subnotificação, ou da dificuldade do profissional de saúde em identificar, ou associar, este tipo de RAM ao uso do medicamento. Além disso, as mortes e os casos de resposta terapêutica diminuída podem ser um indicativo de inefetividade, ou ainda do uso incorreto do medicamento (administração tardia).

A análise dos dados reforça a importância da participação dos profissionais de saúde no monitoramento do tratamento com oseltamivir, notificando as suspeitas de reações adversas, para uma melhor avaliação do perfil benefício x riscos deste medicamento.

1. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children (Review)*. The Cochrane Collaboration. 2014. Published by John Williams & Sons, Ltd.

A FARMACOVIGILÂNCIA NO PROGRAMA DE RESIDÊNCIA FARMACÊUTICA DA USP

Iniciado em 2012, o Programa de Residência em Área da Saúde, Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP), em parceria com o Hospital Universitário, incluiu em sua grade curricular, durante o primeiro ano de residência, o tema da farmacovigilância. O programa prevê 240 horas de atividades práticas, junto ao Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (NFV CVS-SP).

O principal objetivo é promover a integração academia-serviço, permitindo ao residente vivenciar a experiência do monitoramento dos problemas relacionados aos medicamentos, no contexto da vigilância pós-comercialização (VIGIPÓS).

Ao longo de um mês, os residentes são acompanhados por um preceptor farmacêutico e as atividades incluem aulas teóricas que abordam desde conceitos e regulamentos em vigilância sanitária, estrutura e atribuições do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), da vigilância pós-comercialização (VIGIPÓS), farmacovigilância, além de outros temas específicos da farmacoepidemiologia, voltados principalmente para avaliação de segurança dos medicamentos.

As atividades práticas incluem a integração dos residentes à rotina do NFV/CVS/SP, envolvendo-os principalmente na análise de causalidade das notificações de suspeitas de reações adversas, com o manuseio de diferentes ferramentas padronizadas internacionalmente, como a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), Dicionário de terminologia de Reações Adversas da Organização Mundial de Saúde (WHO-ART), Classificação Anatômica Terapêutica e Química (ATC Code) aplicada às substâncias com ação terapêutica, além da aplicação de algoritmos específicos.

Os residentes têm a oportunidade de avaliar a causalidade de notificações de suspeitas de reações adversas de medicamentos que envolvem novos medicamentos ou novas classes terapêuticas, medicamentos específicos como imunobiológicos, imunomoduladores, antineoplásicos, além dos

medicamentos tradicionais. Neste contexto, também têm a oportunidade de estudar doenças relacionadas ao uso desses medicamentos, atualizando conhecimentos de farmacologia, química farmacêutica, patologia e farmacoterapia, além do exercício de interpretação dos exames laboratoriais como importantes marcadores de ocorrências de reações adversas.

As atividades incluem ainda, o desenvolvimento de um estudo farmacoterapêutico com o objetivo de avaliar a relação risco x benefício de uma terapia medicamentosa selecionada em conjunto com o preceptor, aplicando os conhecimentos adquiridos para a detecção e avaliação de sinais de segurança, cujos resultados subsidiam a elaboração de alertas terapêuticos dirigidos aos profissionais de saúde do Estado de São Paulo, além de medidas regulatórias que buscam promover o uso racional desses produtos.

Nos últimos três anos (2012 a 2014), o NFV/CVS/SES/SP recebeu 14 residentes, os quais participaram ativamente do desenvolvimento de estudos farmacoterapêuticos que incluíram as avaliações dos antineoplásicos (sunitinibe e sorafenib), dos medicamentos varenicline, rituximabe, teriparatida, novos anticoagulantes orais e das glifozinas, nova classe de hipoglicemiantes.

Finalmente, a parceria instituída entre o NFV/CVS/SES/SP e a Faculdade de Farmácia da Universidade de São Paulo no âmbito do Programa de Residência Farmacêutica, tem proporcionado a educação e a capacitação em farmacovigilância que impactam em resultados concretos e aplicáveis à melhoria da qualidade de vida do paciente, seja no contexto hospitalar ou ambulatorial.



Seminário de Farmacovigilância - 01/10/2014 – São Paulo /SP

A PRESCRIÇÃO DE DETERMINADOS ANALGÉSICOS PARA LACTANTES PODE CAUSAR SONOLÊNCIA EM RECÉM-NASCIDOS E ATRAPALHAR A AMAMENTAÇÃO?

Atenção especial deve ser dada a situações em que as nutrizes utilizam drogas que possam reduzir a produção de leite, como os analgésicos. Um dos analgésicos mais vendidos no Brasil contém dipirona, prometazina e adifenina. Promove ótima analgesia, mas pode causar sonolência na mãe e no recém-nascido, além de reduzir a secreção do leite materno o que eventualmente pode impactar no desenvolvimento da criança. A bula deste produto informa: “a amamentação deve ser evitada durante e até 48 horas após o uso deste medicamento devido a possível excreção deste medicamento pelo leite materno”⁽¹⁾.

Em relação aos princípios ativos relacionados vale ressaltar que a **prometazina** é um anti-histamínico de primeira geração, grupo contraindicado na lactação pelo seu efeito anticolinérgico que inibe a secreção do leite^(2,3). Pela sonolência que pode provocar no recém-nascido, e pela possibilidade de levar à inibição do reflexo de sucção, afetando a nutrição. Por sua vez, a **adifenina** é um parassimpático, isto é, um anticolinérgico usado em condições que caracterizem espasmos vesicais ou urinários. A bula do produto aponta efeitos anticolinérgicos que reduzem as secreções de modo geral⁽⁴⁾ podendo, ainda, potencializar o efeito anticolinérgico de outros fármacos.

Efeitos adversos

São maiores os efeitos adversos deste analgésico composto quando a lactante recebe o produto sistematicamente, a saber, a cada seis ou oito horas, prática comum a muitas maternidades, e não somente nos casos de dor mais intensa. A Organização Mundial da Saúde considera este medicamento compatível com a amamentação se dado em doses únicas, alertando para evitar as prescrições de horário, além de monitoramento do bebê quanto à ocorrência de sonolência excessiva⁵ e outros efeitos adversos.

Referências bibliográficas:

1) Bulário Eletrônico da ANVISA:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8900182014&pIdAnexo=224948. Acesso em 11/11/2014.

2) Skidgel RA, Erdos EG. Histamina, bradicinina e seus antagonistas. Capítulo 24 do livro “Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica” de Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. 11ª edição McGraw-Hill Artmed. São Paulo, 2010. Pgs. 563-84.

3) Kastrup EK (editor). Drug – Facts and comparisons. JB Lippincott Philadelphia. 1982 ed. Pg 627.

4) Guidechem Chemical Trading Guide. Disponível em <<http://www.guidechem.com/reference/dic-340.html>>. Acesso em 04/04/2014.

5) Anon: Breastfeeding and Maternal Medication. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1995.

FICHA TÉCNICA:

Dra. Maria Cristina Megid – Diretora Técnica do Centro de Vigilância Sanitária – CVS/SES/SP.

Isabel de Lelis Andrade Moraes - Diretora da Divisão Técnica de Produtos Relacionados à Saúde – DITEP/CVS.

Adalton G. Ribeiro – Coordenador do Núcleo de Farmacovigilância – NFV/ DITEP.

Equipe Técnica do Núcleo de Farmacovigilância: Débora A. A. Ribeiro, Maria Elisa Zampieri, Maria de Lourdes Viúde Oliveira, Mirtes Peinado e Silvana Espósito.

Estagiários: Caroline Capelão Augusto, Jéssica L. Cavalcante Abe, Caroline N.B. Oliveira, Fernanda Leiko Tamashiro, João Augusto Bianchini Cavalcanti, Laila G. Zeraik Cardoso, Nataly Nataska Wasicovich e Nayara A. Oliveira Silva.

Residentes: Aline Marques Mahmoud, Ana Alice Venâncio Pontes, Caroline Arantes Ferreira, Juçara Guiçardi Vercelino, Kamilla Fernandes Villa, Kelly Lie Nagai, Luiza G. Campos Nascimento e Victor Kaneko Matsuno.

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Av. Dr. Arnaldo 351, Anexo III, Cerqueira César, São Paulo, SP-Brasil. CEP 01246-000

www.cvs.saude.sp.gov.br . Núcleo de Farmacovigilância – 5º andar. Fones: 55 0XX (11) 3065 4618/ 3065 4741/ 3065 4743. Fax

