

Farmaco Vigilância

Nº 3

Outubro de 2013



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

A FARMACOVIGILÂNCIA NO ESTADO DE SÃO PAULO :1998 - 2013

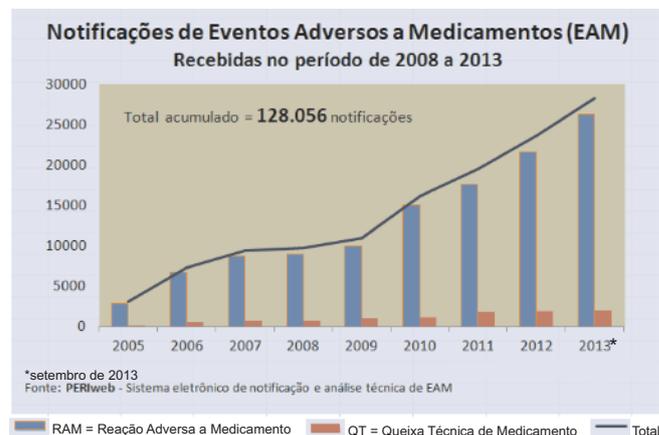
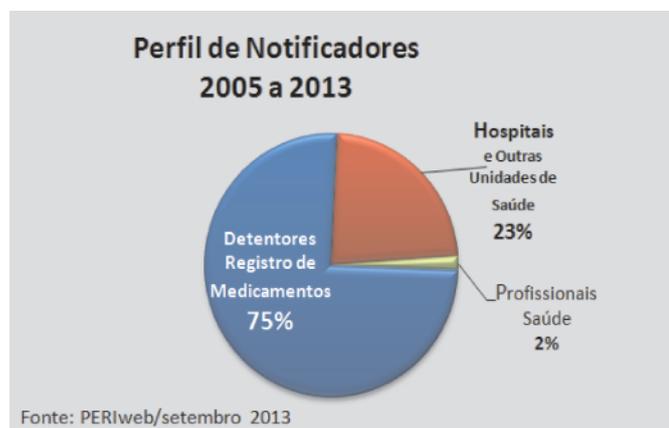
Quinze anos de monitoramento de Eventos Adversos a Medicamentos

A inclusão de novas tecnologias na área de saúde pode gerar efeitos nocivos, exigindo sua investigação e monitoramento a fim de preservar a segurança dos pacientes. No contexto das ações de vigilância sanitária pós-comercialização de medicamentos (VIGIPÓS), a farmacovigilância é o conjunto de atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos associados ao uso de medicamentos (EAM). Os EAM incluem as reações adversas causadas por: interações medicamentosas, desvios de qualidade, uso não aprovado (off label), inefetividade terapêutica, uso abusivo e erros de medicação.

No Estado de São Paulo, o Programa Estadual de Farmacovigilância (PERI) foi instituído pela Resolução SS 72/1998, sob a Coordenação do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da

Saúde (CVS/SES/SP). Ao longo dos últimos quinze anos, o Núcleo de Farmacovigilância do CVS/SES/SP estabeleceu regulamentos e normas, definiu procedimentos operacionais e implantou um sistema eletrônico para notificação e análise técnica de suspeitas de reações adversas (RAM) e queixas técnicas de medicamentos (QT) – o PERIweb. Implantado em 2005, o sistema recebeu até agosto de 2013, mais de 120 mil notificações de EAM, encaminhadas por hospitais, unidades de saúde, estabelecimentos farmacêuticos, profissionais de saúde, além de fabricantes e importadores, permitindo a estruturação de uma importante base de dados.

A análise de causalidade dessas notificações tem subsidiado a adoção de diferentes medidas regulatórias e a elaboração de Alertas Terapêuticos, dirigidos aos profissionais de saúde, com vistas à segurança dos pacientes em uso de determinados medicamentos.



ALERTAS TERAPÊUTICOS EM FARMACOVIGILÂNCIA

Instrumento de divulgação de informações aos profissionais de saúde, 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. Em 2013 foram divulgados dois novos Alertas referentes à segurança do uso de medicamentos à base de metilfenidato e de bifosfonatos.

ALERTA TERAPÊUTICO 01/2013

Metilfenidato: indicações terapêuticas e reações adversas

Direcionado aos profissionais de saúde e estabelecimentos farmacêuticos, sobre os cuidados na prescrição, dispensação e uso de medicamentos que contêm a substância metilfenidato.

ALERTA TERAPÊUTICO 02/2013

Risco de osteonecrose de mandíbula associado ao uso de medicamentos da classe dos bifosfonatos

Alerta aos prescritores, cirurgiões-dentistas e demais profissionais da saúde sobre a importância do diagnóstico precoce de osteonecrose de mandíbula em pacientes sob tratamento de osteoporose com medicamentos da classe dos bisfosfonatos.

Acesse estes e outros Alertas em www.cvs.saude.sp.gov.br



NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS – PERFIL DE SEGURANÇA

Em uma prática clínica tradicionalmente restrita aos inibidores de vitamina K, como a varfarina, ou ativadores de antitrombina III, como a heparina, os novos anticoagulantes orais mostraram-se como uma nova alternativa para o controle da coagulação sanguínea. Entre estes, dabigatran e rivaroxaban, com registro no Brasil desde 2011, vem sendo prescritos cada vez mais devido à praticidade de administração (comprimidos via oral), pouca interação medicamentosa e com alimentos, eficácia comprovada em estudos clínicos e pequena necessidade de monitoramento por exames laboratoriais.

Diante do aumento de prescrições, o Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS/SES/SP), realizou um estudo sobre a segurança dos dois medicamentos a partir das notificações de eventos adversos recebidas. As notificações foram avaliadas quanto à causalidade sendo traçado um perfil dos mais importantes riscos relacionados ao uso destes medicamentos.

DABIGATRAN

O etexilato de dabigatran mostra-se vantajoso em relação à varfarina por suas características farmacocinéticas: possui baixa ligação a proteínas plasmáticas (30%), não é metabolizada pelas enzimas do complexo citocromo P450, apresenta pouca interação medicamentosa, além disso, sua biodisponibilidade não é afetada pela ingestão concomitante com alimentos.

Estas características, além da facilidade de administração, têm aumentado seu uso na prática clínica. No entanto, outras propriedades devem ser levadas em consideração. O dabigatran é eliminado 75% de forma inalterada na urina; espera-se que uma insuficiência renal comprometa a eliminação deste medicamento. Ainda, o dabigatran é substrato da bomba de efluxo Pgp, tendo seus níveis séricos aumentados ao ser usado com inibidores da mesma, entre eles a amiodarona, verapamil e quinidina. Tudo isto, somado ao fato de ser um medicamento novo no

mercado, mostra que sua monitorização é extremamente necessária.

Em casos de hemorragias com o uso do dabigatran, por não haver antídoto específico como a administração de vitamina K, medidas corretivas incluindo o controle local da hemorragia ou diálise devem ser adotadas.

O Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (CVS/SES/SP) avaliou 213 notificações de suspeitas de reações adversas ao medicamento (RAM) recebidas até julho de 2013, por meio do sistema eletrônico de notificação PERIweb. Destas, 198 notificações associadas ao uso de dabigatran foram consideradas graves, correspondendo a um total de 457 reações adversas.

As reações adversas mais prevalentes foram reações gastrintestinais (5%), reações vasculares (7%), transtornos do sistema nervoso (7%), reações gerais do organismo, como febre, mal estar e dor (21%), e, mais preocupante, reações relacionadas à hemostasia (33%). Destas últimas, 74% correspondem a hemorragias e 26% a tromboes.

No que se refere às contraindicações, agências regulatórias de diversos países do mundo emitiram alertas relacionados ao uso do dabigatran em pacientes portadores de valvas cardíacas. A bula aprovada no Brasil não lista esta contraindicação. Ainda, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) orienta o ajuste de dose para pacientes renais ou pacientes utilizando inibidores de bomba de efluxo Pgp em todas as indicações. No Brasil, a bula não menciona a necessidade de ajuste de dose na indicação de “prevenção de derrame, migração do coágulo e redução do risco de morte em pacientes com fibrilação atrial”.

Assim, a prescrição do dabigatran deve ser cuidadosamente considerada para cada paciente, avaliando a necessidade do uso, indicação, necessidade de ajustes de dose e realizando um seguimento atencioso do paciente.

RIVAROXABAN

O rivaroxaban chegou ao mercado internacional em meados de 2008 como o primeiro anticoagulante oral da classe dos inibidores do fator de coagulação Xa. Foi aprovada no Brasil em 2011 para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial não valvar, após artroplastia de joelho e quadril, para o tratamento de TVP (trombose venosa profunda) e embolia pulmonar.

Apresenta características farmacológicas e farmacocinéticas tais como absorção oral em 2 a 4 horas, biodisponibilidade de 66% a 100%, alta ligação a proteínas plasmáticas de 92% a 95%, metabolismo hepático e excreção renal, não sendo dialisável; meia vida de 5 a 9 horas e de 11 a 19 horas em pacientes idosos e dispensa o rígido controle alimentar necessário com o uso de cumarínicos.

O fato de não haver antídoto específico torna a terapia com o rivaroxaban de difícil controle em casos de sobredosagem. Outro aspecto relevante é o aumento da meia vida em pacientes idosos, sugerindo ajuste de dose neste grupo de pacientes.

O Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo (CVS/SES/SP) analisou 362 notificações até julho de 2013. Destas, 185 foram consideradas graves, as quais referiram 504 suspeitas de reações adversas ao medicamento (RAM).

A análise de causalidade destas notificações evidenciou que as RAM relacionadas aos sistemas órgão respiratório e gastrointestinal representaram 9,7% e 7,4% respectivamente. Estes sistemas são mais vulneráveis quanto ao desequilíbrio da hemostasia, tanto para sangramentos quanto para desenvolvimento de trombozes.

Dentre as notificações consideradas grave, ocorreram 32 óbitos (17,3%) relacionados ao medicamento, destacando o alto índice de eventos para o sistema órgão respiratório (25% dos óbitos) e o uso Off Label (12,5% dos óbitos). Como esperado, o sangramento excessivo foi a maior intercorrência

totalizando 46,9% dos óbitos. Em nenhum deles foi constatado o uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática e também não foi observada a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significantes. Seu uso é restrito em pacientes com insuficiência hepática e renal, portanto, deve ser feita uma avaliação cautelosa da dose nestes pacientes.

A avaliação total da causalidade das 185 notificações consideradas como grave confirma muitos dos eventos já previstos em bula, no entanto, devemos ficar atentos para o uso off label (não autorizado em bula) como a utilização em terapias anticoagulantes não aprovadas. Foram relatados usos para deficiência hereditária de fatores de coagulação, outras cirurgias que não artroplastias de joelho e quadril e erro na dosagem prescrita, além do uso em fibrilação atrial valvar para o qual não existem estudos de eficácia e segurança.

Diante destes eventos, o centro de Farmacovigilância do CVS/SES/SP alerta para que os prescritores atentem-se a indicação correta, prevista em bula aprovada pela ANVISA, para assim garantir a segurança do paciente, reforçando a necessidade de maiores estudos para a aprovação de novas indicações para estes novos anticoagulantes orais.



O Núcleo de Farmacovigilância do CVS/SES/SP solicita a todos os profissionais de saúde que notifiquem suspeitas de reações adversas associadas ao uso de qualquer medicamento, por meio do Formulário de "Notificação de Suspeita de Reações Adversas e Desvio de Qualidade de Medicamentos" disponível no site www.cvs.saude.sp.gov.br.

RISCO DE TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA ASSOCIADA AO USO DO MEDICAMENTO ZOLPIDEM

Zolpidem é um fármaco indutor do sono não relacionado aos benzodiazepínicos, indicado para insônia transitória e de curta duração, lançado mundialmente em 1987 e no Brasil em 1994, atuando em receptores gabaérgicos (GABA-A) e suas características farmacológicas incluem a diminuição do tempo de indução do sono, aumento da duração total deste e a redução do número de despertares noturnos, não interferindo no sono de fase REM. É absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, com biodisponibilidade de 70% e concentração máxima alcançada de meia a três horas, sua ligação a proteínas plasmáticas é de 92%, metabolização hepática gerando metabólitos inativos, com meia vida plasmática de 2,4 horas.

Seu uso não deve exceder quatro semanas, na dosagem de 10 mg/dia para adulto com idade inferior a 65 anos e de 5mg com idade superior a 65 anos; doses acima de 10mg/dia ou uso por mais de 4 semanas, caracterizam abuso de medicamento, ocasionando muitas vezes alucinações, tolerância, dependência física e psíquica.

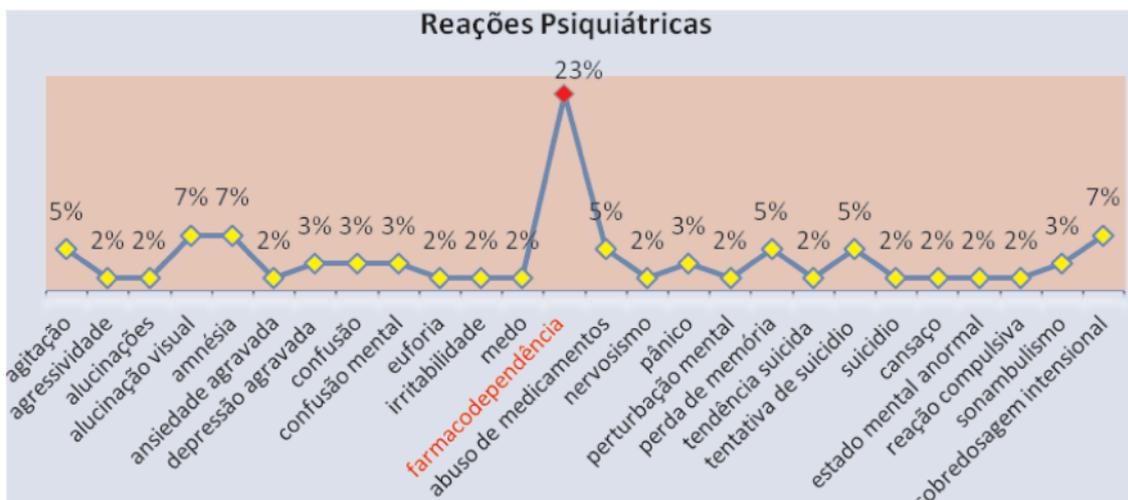
O risco de dependência física e tolerância é maior em pacientes com distúrbios psiquiátricos, depressão, histórico de alcoolismo e abuso de drogas. Em caso de dependência física a descontinuação abrupta ocasiona sintomas de abstinência com aparecimento de insônia de rebote,

ansiedade, agitação, dificuldade de concentração, choro e convulsões.

O Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS/SES/SP) realizou um estudo sobre a segurança deste medicamento, avaliando 155 notificações de suspeitas de reações adversas ao medicamento (RAM) recebidas no período de maio de 2005 a julho de 2013, por meio do sistema eletrônico de notificação PERIweb. Deste total, 71 notificações relataram reações adversas classificadas como graves, sendo a maior parte relacionada à distúrbios psiquiátricos, principalmente farmacodependência (23%), com casos de ingestão de até 60 comprimidos por dia e um óbito por suicídio relacionado com o medicamento.

O perfil observado de consumo deste medicamento foi de mulheres entre 30 a 40 anos (22%) e de idosos acima de 65 anos (20%). Quanto a indicação, 20% foi off label como ansiedade, depressão e insônia crônica, transtorno bipolar e 24% com indicação desconhecida.

O Núcleo de Farmacovigilância do CVS/CCD/SES/SP reforça a necessidade de prescrição conforme orientação em bula, alertando para os riscos envolvendo tolerância e dependência, principalmente em pacientes acima de 65 anos em uso crônico – mais de 4 semanas – de dosagens superiores a 5mg/dia.



Fonte: Periweb –Julho/2013

REAÇÕES ADVERSAS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

A tuberculose constitui uma doença infecciosa milenar que tem como agente causal o *Mycobacterium tuberculosis*. Dados da Organização Mundial de Saúde mostram que o Brasil ocupa o 17º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo, estimando-se uma prevalência de 50 milhões de infectados. Segundo dados do Programa de Controle de Tuberculose do Estado de São Paulo (PCT-ESP), são diagnosticados 15.973 casos novos por ano correspondendo a um coeficiente de incidência de 38,1/100.000 casos (PCT-ESP, 2012) e 851 óbitos anuais devido à tuberculose. (PCT-ESP, 2010).

É considerada uma doença curável em 100% dos casos novos. O tratamento da tuberculose é composto pela associação das drogas: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por um tempo suficiente de 6 meses. As drogas antituberculose combatem eficazmente o microorganismo, mas elas podem ocasionar reações adversas a medicamentos (RAM), seja pelo próprio princípio ativo ou por seus metabólitos. A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento de tuberculose consegue completar o tempo recomendado (6 meses) sem apresentar RAM relevantes. Os fatores relacionados às reações

adversas são multifatoriais. Todavia, os maiores determinantes destas reações se referem à dose, aos horários de administração da medicação, à idade (precoce e avançada), ao estado nutricional, ao alcoolismo, às condições da função hepática e renal, à co-infecção pelo HIV, atopias, anemia, aos diabéticos, aos portadores de insuficiência renal crônica e pacientes que recebem outros medicamentos (interações).

As RAM podem ser divididas em efeitos menores e maiores, sendo que os efeitos menores ocorrem entre 5% a 20% dos casos e não implicam modificação imediata do esquema básico; os efeitos maiores são menos frequentes (2%) e implicam na interrupção ou alteração do tratamento. (J Bras Pneumol, 2008; MS, 2004; Tubercle, 1982).

São considerados como efeitos menores: irritação gástrica (náuseas, vômitos, epigastralgia), dor abdominal, artralgia ou artrite, neuropatia periférica, prurido cutâneo, cefaléia e mudança de comportamento como insônia, ansiedade, diminuição da libido e euforia.

Já são considerados efeitos maiores: exantema, vertigem, psicose e efeitos relacionados à hepatotoxicidade como vômitos, alteração das provas de função hepática e hepatite medicamentosa.

EFEITO MENOR	MEDICAMENTO
Intolerância digestiva (náusea e vômito) e Epigastralgia	Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol
Artralgia ou Artrite	Pirazinamida e Isoniazida
Neuropatia Periférica	Isoniazida e Etambutol
Cefaleia e mudança de comportamento (euforia, insônia, ansiedade e sonolência)	Isoniazida
Suor e urina avermelhada	Rifampicina
Prurido ou Exantema leve	Isoniazida e Rifampicina
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Pirazinamida e Etambutol
Febre	Rifampicina e Isoniazida

EFEITO MAIOR	MEDICAMENTO
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia	Isoniazida
Neurite óptica	Etambutol e Isoniazida
Hepatotoxicidade (vômitos, alteração da função hepática > 5x o valor normal, hepatite)	Pirazinamida, Isoniazida e Rifampicina
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose e vasculite	Rifampicina e Isoniazida.
Nefrite Intersticial	Rifampicina
Rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal	Pirazinamida

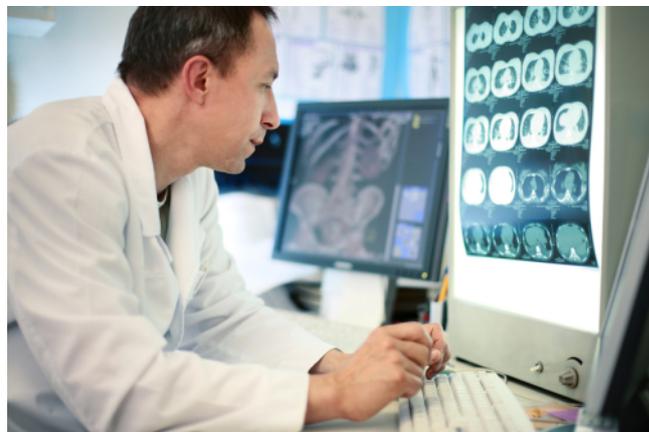
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA (LMP) ASSOCIADO À TERAPIA MEDICAMENTOSA

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) é uma infecção oportunista grave, frequentemente fatal, que acomete o Sistema Nervoso Central. Foi descrita em 1958 por Astrom et al após observação clínica e histopatológica de três pacientes com enfermidades linfoproliferativas. Caracteriza-se por desmielinização e destruição de oligodendrócitos assim como sua hipertrofia nuclear e hiperplasia de astrócitos. Em 1971, Padgett et al isolaram seu agente etiológico: vírus JC, um poliomavírus não envelopado de DNA dupla fita.

A infecção primária ocorre principalmente durante a infância por rota orofaríngea ou respiratória e os anticorpos contra o vírus JC podem ser encontrados em até 80% da população humana sem apresentação de qualquer quadro clínico.

O Vírus quando reativado invade o Sistema Nervoso Central e a LMP se caracteriza por sinais e sintomas corticais, alterações comportamentais e neuropsicológicas, déficits visuais (retroquiasmáticos), crises convulsivas e hemiparesia decorrente de uma desmielinização. Tais manifestações apresentam início subagudo e progressivo e existe uma alta taxa de mortalidade. Embora não haja nenhum tratamento com eficácia comprovada, são empregadas estratégias terapêuticas como a suspensão de agentes imunossupressores, plasmaferese, uso de glicocorticoides (quadros inflamatórios de LMP), uso de anti-retrovirais (LMP associado a AIDS) e uso de mirtazapina, antagonista de receptores serotoninérgicos 5HT_{2a}.

Inicialmente, a LMP era uma doença rara presente em pacientes com sistema imune debilitado por doenças crônicas, genéticas, pelo uso prolongado de medicamentos citotóxicos ou imunossupressores, e posteriormente se associou a



casos de AIDS. Atualmente, a LMP pode ser, inclusive, uma reação adversa a medicamentos (RAM) como rituximabe, efalizumabe, micofenolato de mofetila e natalizumabe. No caso do efalizumabe, cuja indicação era casos graves de psoríase, o medicamento teve comercialização suspensa, em 2009, após a confirmação da ocorrência de LMP em três pacientes nos Estados Unidos. O natalizumabe, por sua vez, é um anticorpo monoclonal indicado para o tratamento da esclerose múltipla (EM) recorrente-remitente.

De acordo com dados publicados pelo FDA, 201 casos de LMP foram relatados entre os cerca de 96.582 pacientes tratados com natalizumabe em todo o mundo a partir de julho de 2006 a janeiro de 2012. Devido à gravidade dessa RAM e da elevada possibilidade de desfecho fatal, são necessárias ações para a estratificação do risco dessas terapias medicamentosas a fim de evitar o desenvolvimento de LMP.

É importante que os profissionais de saúde sejam capacitados para avaliar e orientar os pacientes sobre o risco-benefício do tratamento com esses medicamentos. Assim, contribuirão para o rápido diagnóstico da LMP com interrupção do tratamento e intervenções clínicas para resolução dessa RAM grave.

PROGRAMA EDUCAÇÃO PELO TRABALHO – PET SAÚDE - NO CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA CVS-SP

O Programa Educação pelo Trabalho PET-Saúde é reflexo da preocupação do governo federal em criar políticas que apoiem mudanças no modelo de educação em saúde no país, com foco em Vigilância em Saúde. Este programa fomentou a formação de grupos de aprendizagem tutorial em áreas estratégicas para o Sistema Único de Saúde (SUS). O PET-Saúde desenvolvido na Universidade de São Paulo teve a parceria da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, por meio da Coordenadoria de Controle de Doenças.

Os alunos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo FCF-USP, participantes do PET-Saúde desenvolvem competências e habilidades imprescindíveis para atuação em Farmacovigilância, tornando este Programa fundamental para a construção do saber para os alunos inserindo-os nas atividades rotineiras da vigilância sanitária. Iniciativas como esta do Ministério da Saúde são fundamentais para a formação de profissionais capazes de não só atuar em Farmacovigilância, mas propagar a importância desta área, contribuindo para o uso seguro de medicamentos pela população e conseqüentemente a promoção do uso racional de medicamentos. Desde 2010, 19 alunos da FCF-USP participantes deste Programa passaram pelo Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária.

FICHA TÉCNICA

Maria Cristina Megid – Diretora Técnica do Centro de Vigilância Sanitária – CVS/CCD/SES-SP
Isabel de Lelis Andrade Moraes - Diretora da Divisão Técnica de Produtos Relacionados à Saúde – DITEP/CVS/CCD/SES-SP
Adalton G. Ribeiro – Diretor Técnico do Núcleo de Farmacovigilância – NFV/ DITEP/CVS/CCD/SES-SP

Equipe Técnica do Núcleo de Farmacovigilância

Débora A. A. Ribeiro, Maria de Lourdes V. Oliveira, Mirtes Peinado, Sergio Mengardo, Silvana Espósito

Estagiários

Julio Passone, Jordana Wong, Marcela Ramos, Rafael Canella, Caroline Oliveira, Laila Guimarães Zeraik Cardoso, Lara Cheliz Rodrigues
Residentes: Paulo Peçanha, Thaís P. Gomes, Paula F. Castro, Marcus Vinícius T. de Pinho

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: (11) 3065 4618/ 3065 4741/ 3065 4743
Fax 3065 4744

Contacto para dúvidas, sugestões e/ou críticas
farmacovigilancia@cvs.saude.sp.gov.br

Diagramação: Centro de Produção e Divulgação Científica
Coordenadoria de Controle de Doenças

