

Segurança de Medicamentos

Risco da utilização de valproato na gravidez

Tradução e adaptação do alerta de segurança da Agência Europeia de Medicamentos por Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, PhD.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) divulgou um alerta intitulado “Novas providências para evitar a exposição ao valproato na gravidez”, em 23 de março de 2018. Segundo o documento, o Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh), órgão regulador de medicamentos que representa os Estados-Membros da União Europeia, Islândia, Liechtenstein e Noruega, endossou novas providências para evitar a exposição de bebês, no útero, a valproatos, visto que os fetos expostos apresentam elevado risco de má-formação e de problemas no desenvolvimento¹.

Qual é a situação do registro do valproato de sódio no Brasil?

No Brasil, o valproato de sódio tem registro e foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de pacientes com episódio convulsivo mioclônico e tônico-clônico, estado de ausência epiléptica, simples ou complexa, estado de grande mal epiléptico, mal epiléptico parcial complexo e transtorno afetivo bipolar (episódio maníaco). Esse medicamento está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, na forma de apresentação de

cápsula ou comprimido de 250 mg, solução oral e xarope de 50 mg/mL e comprimido de 500 mg^{2,3}.

Em qual categoria de risco na gravidez o valproato se encontra?

O valproato foi classificado na categoria de risco D (classificação da FDA) na gravidez. Ou seja, há provas positivas de risco fetal humano; no entanto, os benefícios em potencial para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameacem a vida, para as quais não existe tratamento com outras substâncias mais seguras^{4,5}.

Um alerta visivo dos riscos na gravidez também deve ser adicionado na embalagem dos medicamentos (na forma de texto, com outros elementos possíveis, como um símbolo de advertência). Vale destacar que os avisos devem ser incluídos nos cartões dos pacientes, anexados à caixa dos medicamentos e fornecidos por ocasião da dispensação¹. Essa é uma prática ligada à rotina de serviço das farmácias comunitárias, na Europa e América do Norte, mas não é realidade, no Brasil. Entretanto, pode-se considerar que o medicamento deve ser dispensado com as orientações e advertências necessárias, como ocorre para a isotretinoína.

Os medicamentos contendo valproato estão, portanto, contraindicados em mulheres em idade fértil, ou seja, não devem ser usados em meninas e mulheres capazes de ter filhos, a menos que um programa especial de prevenção da gravidez seja instituído. Esse programa inclui: uma avaliação da possibilidade de cada paciente para engravidar; testes de gravidez, antes de iniciar e durante o tratamento, conforme necessário; aconselhamento sobre os riscos do tratamento contendo valproato e a necessidade de contracepção eficaz, durante todo o tratamento; e uma revisão do tratamento em curso por um especialista, pelo menos, uma vez por ano, com a assinatura de um Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, em que a paciente reconhece os riscos e os prescritores reforçam o aconselhamento e esclarecem as suas dúvidas¹.

Qual é a posição das agências reguladoras inglesas sobre o uso do valproato em grávidas?

Para proteger a saúde pública, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) alterou a licença dos medicamentos contendo valproato (Epilim, Depakote e genéricos). Paralelamente, o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) alterou as diretrizes anteriores, estabelecendo outra atitude de regulação. O valproato não deve mais ser prescrito para mulheres ou meninas em idade fértil, a menos que elas façam parte do programa de prevenção da gravidez.

O NICE também começou a trabalhar em uma renovação completa da diretriz sobre epilepsia. Essa revisão se concentrará especificamente em áreas em que o valproato é atualmente considerado como fármaco de escolha e onde esta recomendação entrar em conflito com a nova diretriz. O professor Mark Baker, diretor do centro de diretrizes do

NICE, afirmou: “O NICE aplaude a restrição do uso de valproato em mulheres com possibilidade de engravidar.”⁶

O tratamento contendo valproato nunca deve ser iniciado, a menos que tratamentos alternativos não sejam adequados, inclusive em meninas em idade anterior à da puberdade. Durante a gravidez, o valproato é contraindicado e um tratamento alternativo deve ser decidido, com a devida consulta a um especialista, para mulheres que planejam engravidar. No entanto, pode haver um pequeno número de mulheres com epilepsia para as quais não há opção terapêutica equivalente ao valproato, devendo assim ser amparadas e aconselhadas¹.

Que alterações são necessárias nas informações do produto?

As alterações nas informações do produto estão previstas para refletir esta nova atitude de regulação e também para o acondicionamento do medicamento, incluindo uma advertência visiva em forma de texto, que pode ser acompanhada por outros elementos como, por exemplo, um símbolo. As autoridades de regulação de cada país da Europa avaliarão detalhes apropriados desse tipo de advertência considerando a situação nacional¹.

Materiais educacionais na forma de guias para pacientes e médicos também serão produzidos para divulgar a situação atual e proporcionar aconselhamento adequado conforme a idade. Adicionalmente, um cartão de alerta ao paciente será confeccionado e anexado à embalagem, para que os farmacêuticos possam conferir com o paciente quando o medicamento for dispensado¹. A utilização desse cartão também é uma prática ligada à rotina de serviço das farmácias comunitárias,

na Europa e América do Norte, mas não é realidade no Brasil. É importante que as pacientes discutam qualquer dúvida sobre seu medicamento com um profissional da área da saúde¹.

Qual é a percepção dos profissionais da área da saúde sobre o risco de teratogenicidade pela utilização de valproato na gravidez?

Os resultados do estudo realizado, na França, mostraram que os profissionais da área da saúde possuem limitada consciência do potencial teratogênico dos fármacos frequentemente utilizados, mas 97% dos clínicos gerais e 91% dos farmacêuticos eram conscientes do risco de teratogênese da isotretinoína e da talidomida. Mais de 80% dos profissionais de saúde consideraram a utilização da amoxicilina e do paracetamol segura durante a gravidez. Em contraste, apenas 19% dos clínicos gerais e 33% dos farmacêuticos sabiam do risco de teratogenicidade atribuído ao valproato. Os autores concluíram que mais esforços são necessários para gerar a percepção de clínicos gerais e farmacêuticos comunitários durante os treinamentos iniciais e contínuos e para melhor comunicação sobre risco de teratogênese às grávidas⁷.

Referências

1. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. 23 March 2018. EMA/145600/2018. [acesso em 2018 jun 8]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002929.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. Brasil. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica N° 447/2014.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210 p.
4. FDA Drug Safety Communication: Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children. 2018. [acesso em 2018 jun 8]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm350684.htm>
5. Department of Health & Human Services (HHS.gov.U.S). [acesso em 2018 jun 8]. Disponível em: <https://chemm.nlm.nih.gov/pregnancycategories.htm>
6. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. [acesso em 2018 jun 8]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/valproate-banned-without-the-pregnancy-prevention-programme>
7. Damase-Michel C, Pichereau J, Pathak A, Lacroix I & Monstastruc J L. (2008). Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. *Pharmacy Practice*. 2008; 6(1), 15–9.