

## Segurança de Medicamentos

# Betainterferona: avaliação do risco potencial para hipertensão arterial pulmonar

*Tradução e adaptação de alerta sobre segurança no uso de betainterferona elaborado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA-European Medicines Agency) e pela agência regulatória sanitária do Canadá*

Medicamentos contendo betainterferona são utilizados para tratar algumas formas de esclerose múltipla<sup>1</sup>. A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização dos neurônios e inflamação do tecido nervoso. Afeta usualmente adultos na faixa de 18 a 55 anos de idade, embora sejam registrados casos fora dessa faixa etária. No Brasil, a taxa de prevalência é de aproximadamente 15/100.000 habitantes<sup>2</sup>.

A partir de 2015, avaliações de farmacovigilância oriundas das agências de medicamentos europeia e canadense, entre outros estudos, têm verificado a possível relação de causalidade entre o uso de medicamentos contendo betainterferonas e o potencial risco de surgimento de hipertensão arterial pulmonar<sup>3</sup>.

### **Revisão de segurança sobre o uso de alfainterferonas e betainterferonas realizada pela Agência Europeia de Medicamentos (European Medicine Agents – EMA) em 2015**

Baseado na publicação de dados clínicos e não clínicos, e também de notificações espontâneas, o Comitê Europeu de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*)

considerou que uma relação causal entre o uso de alfainterferonas e betainterferonas e o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar – evento raro, porém grave – não poderia ser excluída. Desta forma, a PRAC recomendou que os detentores do registro sanitário destes medicamentos deveriam alterar as informações sobre os produtos, conforme os textos abaixo:

[Medicamentos que contêm betainterferona e alfainterferona] “Hipertensão arterial pulmonar”<sup>\*</sup> devem ser adicionadas sob o sistema ATC “desordens respiratórias, torácicas e do mediastino”, com frequência “não conhecida”.

<sup>\*</sup> Medicamentos contendo interferonas, veja abaixo informação sobre hipertensão arterial pulmonar.”

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo betainterferona. Foram notificados eventos em vários períodos ao longo do tempo, incluindo até vários anos após o início do tratamento com betainterferonas.

[Medicamentos contendo betainterferona] A hipertensão arterial pulmonar é uma doença na qual ocorre grave estreitamento dos vasos sanguíneos dos pulmões, resultando em alta pressão nos vasos que carregam sangue do coração para este órgão. Tem sido observada a ocorrência de hipertensão arterial pulmonar em vários períodos temporais durante o tratamento, incluindo vários anos após o início do mesmo.

## Revisão de segurança sobre o uso de betainterferona realizada pela agência regulatória sanitária canadense

Dois tipos de betainterferona são autorizados para comercialização no Canadá, somente sob prescrição: betainterferona 1a (Avonex® e Rebif®) e betainterferona 1b (Betaseron® e Extavia®). O primeiro desses, Betaseron®, teve sua comercialização iniciada no Canadá em 1995.

Até o momento da revisão, havia duas notificações no país sobre casos de hipertensão arterial pulmonar, possivelmente relacionados ao uso da betainterferona e, nos dois casos, os pacientes melhoraram com a instituição do tratamento para a hipertensão arterial pulmonar e interromperam o uso de betainterferona.

Havia, no mundo, até então, 136 notificações de casos de hipertensão arterial pulmonar em pacientes que haviam utilizado betainterferona (incluindo os dois casos ocorridos no Canadá). Do total inicial (136 casos), em 14 deles a hipertensão arterial pulmonar pode estar relacionada com o uso de betainterferona. Naqueles remanescentes, a informação disponível era muito limitada para estabelecer qualquer conclusão.

Dados referentes ao risco de hipertensão arterial pulmonar não estavam incluídos na informação sobre segurança da agência canadense relacionada a qualquer medicamento contendo betainterferona.

A revisão de segurança concluiu que a hipertensão arterial pulmonar é um evento adverso raro em decorrência do uso da betainterferona. Porém, dado o potencial efeito fatal da hipertensão arterial pulmonar, profissionais da saúde e pacientes devem ser informados sobre esse risco.

A agência tem trabalhado junto aos fabricantes para incluir o risco de hipertensão arterial pulmonar na informação de segurança canadense dos medicamentos contendo betainterferona.

A agência canadense continuará o monitoramento de informações de segurança envolvendo betainterferona, assim como faz para todos os produtos de saúde do mercado canadense, a fim de detectar e avaliar potenciais danos, se e quando qualquer novo risco à saúde for identificado.

## Betainterferona no Brasil

Nas décadas recentes, o tratamento da esclerose múltipla incluiu tratamentos com modificadores do curso clínico, os quais são chamados de agentes modificadores do curso da doença. Entre esses fármacos estão os imunomoduladores como, por exemplo, as betainterferonas<sup>4</sup>.

Em 1997, e depois em 2001, o Ministério da Saúde aprovou o registro das betainterferonas para uso no país, modificando, a partir daquelas datas, o curso da esclerose múltipla no Brasil<sup>5</sup>.

Em abril de 1997, foi criado o Centro de Atendimento e Tratamento de Esclerose Múltipla (CATEM), da Disciplina de Neurologia da Santa Casa de São Paulo. Desde então, pacientes com esclerose múltipla têm sido avaliados e incluídos no protocolo de tratamento com imunomoduladores<sup>5</sup>.

No Brasil, os dois tipos de betainterferona registrados pela Anvisa para comercialização, somente sob prescrição, são: betainterferona 1a, sob os nomes comerciais Avonex® e Refib®, e betainterferona 1b, sob os nomes comerciais Betaferon® e Extavia®<sup>6</sup> (Anvisa, 2017). A bula brasileira dos

medicamentos também necessita de atualização quanto ao risco de hipertensão arterial pulmonar.

Recomenda-se que os profissionais da saúde e pacientes notifiquem qualquer suspeita de reação adversa a medicamento à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro\\_passo1.html](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro_passo1.html)

### Referências bibliográficas

1. Interferon beta products - Assessing the Potential Risk of Pulmonary Arterial Hypertension. [acesso em 07 fev 2017]. Disponível em: <<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/interferon-beta-2-eng.php>>.
2. Ministério da Saúde. Portaria n.º 391/2015. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla [Internet]. 2015. [acesso em 07 fev 2017]. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_EscleroseMultipla\\_06052015.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_EscleroseMultipla_06052015.pdf)>.
3. Papani R, Duarte AG, Lin Y, Kuo Y-F, Sharma G. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon therapy: a population-based study. *Multidiscip Respir Med* 2017;12:1. [acesso 25 bril 2017]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240202/>.
4. Pereira VCSR, Malfetano FR, Meira IA, Souza, LF, Liem AM, Maiolino A, et al. Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(10):774-79.
5. Tilbery CP, Mendes MF, O BES, Thomaz RB, Kelian GR. Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis: experience at a Brazilian center with 390 patients. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2006;64(1):51-4.
6. Anvisa. Listas de preços de medicamentos da CMED. Última atualização em 23/01/2017. [acesso em 24 ago 2017]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDA-DE\\_2017-01-23.pdf/b0896634-062c-401a-a314-f012f-fb5510a](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDA-DE_2017-01-23.pdf/b0896634-062c-401a-a314-f012f-fb5510a).

## Gabapentina: avaliando o risco potencial de problemas respiratórios

*Tradução e adaptação de alerta sobre segurança no uso de gabapentina elaborado pela agência canadense de medicamentos (Health Canada – HC)*

A gabapentina pertence à classe farmacológica dos anticonvulsivantes e é utilizada para o tratamento da epilepsia<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos da América (EUA), é também utilizada para o alívio da dor relacionada à neuralgia pós-herpética<sup>2</sup>. No Brasil, a gabapentina é usada para o alívio de dores neuropáticas em geral<sup>3</sup>. Nos EUA, são considerados usos *off-label* da gabapentina a utilização para a dor neuropática devida ao diabetes, para a fibromialgia, o prurido associado à hemodiálise, os calores associados à menopausa e para o alívio da dor aguda no pós-opera-

tório<sup>3</sup>. No Canadá, esse medicamento é utilizado apenas para o tratamento da epilepsia<sup>1</sup>.

### Dados da revisão sobre a segurança do uso da gabapentina realizada pela Agência Canadense de Medicamentos (Health Canada – HC)

Em 2014, a bula da gabapentina foi atualizada para alertar sobre o risco de problemas respiratórios graves (depressão respiratória), quando utilizada em combinação com substâncias opioides. Durante a revisão da

informação de segurança fornecida pelo fabricante, a agência canadense encontrou notificações de casos de depressão respiratória em pacientes tratados somente com a gabapentina. Desta forma, a revisão sobre a segurança do uso deste medicamento foi feita para avaliar a possibilidade desses mesmos casos ocorrerem em pacientes utilizando a gabapentina em monoterapia (sem o uso combinado com substâncias opioides), e para saber se mais medidas para o aumento da segurança no uso da gabapentina seriam necessárias<sup>1</sup>.

A gabapentina é comercializada, no Canadá, desde 1994, sob o nome comercial de Neurontin®. Há também genéricos disponíveis. A gabapentina é um medicamento sujeito à prescrição médica. Em 2015, aproximadamente 3,9 milhões de prescrições foram feitas<sup>1</sup>.

Até o momento da revisão, a agência canadense (HC) recebeu uma notificação na qual o uso de gabapentina, em monoterapia, foi relacionado à depressão respiratória. A agência canadense está ciente de que, em outros países, a gabapentina possui outros usos aprovados além da indicação para o tratamento da epilepsia<sup>1</sup>.

A revisão da HC obteve mais 20 notificações internacionais relacionadas a problemas respiratórios associados ao uso da gabapentina, coletadas a partir da literatura científica, bem como de informações recebidas dos fabricantes do medicamento. Nessas notificações, o medicamento foi usado em alguns pacientes para o tratamento da epilepsia e, em outros, para usos diversos, inclusive para o alívio da dor. Algumas notificações descreveram que, quando o paciente interrompeu o uso da gabapentina, os problemas respiratórios cessaram, e quando o tratamento

foi reiniciado, os problemas respiratórios reapareceram. Essa observação corrobora a constatação de que o uso da gabapentina pode ter ocasionado a reação adversa<sup>1</sup>.

Essa revisão também encontrou que, em pacientes com doenças pulmonares, renais ou do sistema nervoso que propiciem problemas respiratórios, bem como nos idosos ou naqueles usando outros medicamentos que possam ocasionar reações adversas respiratórias, há maior risco para o surgimento de problemas respiratórios graves<sup>1</sup>.

A revisão de segurança concluiu que há evidência de relação entre o uso da gabapentina, em geral, e o risco para o surgimento de problemas respiratórios graves. A HC vai trabalhar com os fabricantes para a atualização da informação sobre esse medicamento, a fim de advertir sobre o risco adicional de problemas respiratórios graves, e também emitirá um aviso no *Product InfoWatch*<sup>1</sup> quando as informações sobre a gabapentina forem atualizadas<sup>1</sup>.

A agência canadense continuará o monitoramento de informações sobre a segurança do uso da gabapentina, assim como faz para todos os produtos de saúde do mercado Canadense, a fim de identificar e avaliar potenciais danos, se, e quando qualquer novo risco à saúde, for identificado<sup>1</sup>.

### Informações sobre a gabapentina no Brasil

No Brasil, a gabapentina possui como medicamento de referência o Neurontin®, fabricado pela indústria Laboratórios Pfizer Ltda. Há também disponíveis medicamentos genéricos à base de gabapentina, com indicação de uso para o tratamento da epilepsia e alívio da dor neuropática<sup>4</sup>.

A bula do medicamento de referência traz a informação de que há notificações espontâneas e casos na literatura sobre depressão respiratória associada ao uso concomitante de gabapentina e substâncias opioides. Esses pacientes devem ser observados cuidadosamente em relação ao aparecimento de sinais e sintomas de depressão do sistema nervoso central, como por exemplo, a depressão respiratória, devendo as doses desse medicamento serem reduzidas, em caso de necessidade<sup>3</sup>.

### Outras reações adversas associadas ao uso da gabapentina

Existem notificados outros tipos de reações adversas que se manifestam no sistema respiratório e que estão relacionadas ao uso da gabapentina, tais como: bronquite (incidência de 3,4%), tosse (incidência de 1,8%), nasofaringite (incidência de 2,5%), faringite (incidência de 1,2% a 2,8%) e infecção no trato respiratório (incidência de 2,5%)<sup>4</sup>.

A gabapentina poderá também ocasionar reações adversas cardiovasculares (edema periférico, vasodilatação); dermatológicas (escoriações na pele, prurido, *rash*, síndrome de Stevens-Johnson); endócrinas/metabólicas (alterações nas taxas de glicose sanguínea-hiperglicemia ou hipoglicemia, ginecomastia, tireoidite, ganho de peso, alteração no peso corporal); gastrointestinais (dor abdominal, constipação, diarreia, aumento do apetite, indigestão, náusea, problemas dentais, vômito, xerostomia); hematológicas (leucopenia); hepáticas (hepatotoxicida-

de); imunológicas (anafilaxia, DRESS<sup>c</sup>, infecções, doenças virais); musculoesqueléticas (dor nas costas, fratura nos ossos, mialgia, miastenia grave, rabdomiólise); neurológicas (marcha anormal, amnésia, ataxia, tontura, coma induzido por medicamentos, disartria, descoordenação, nistagmo, polineuropatia, sonolência, gagueira, tremor); oftalmológicas (ambliopia, conjuntivite, diplopia, diminuição do campo visual); psiquiátricas (depressão, transtornos do pensamento, distúrbios no pensamento, comportamento hostil, hiperatividade, pensamentos suicidas, variações no humor, delírios de estar infestado por parasitas)<sup>4</sup>.

Recomenda-se que os profissionais da saúde e pacientes notifiquem qualquer suspeita de reação adversa a medicamento à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, por meio do Sistema de Notificações em Vigilância (Notivisa), disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro\\_pas-so1.html](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro_pas-so1.html)

### Referências bibliográficas

1. Gabapentin - Assessing the Potential Risk of Serious Breathing Problems. [acesso em 02 fev 2017]. Disponível em: <<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/gabapentin-eng.php>>.
2. Drugdex System® Micromedex® [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX. [acesso em 03 Abr 2017]. Disponível em: <[www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)>.
3. Laboratórios Pfizer Ltda. bula Gabapentina - NEURONTIN® [Internet]. [acesso em 03 Abr 2017]. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/neurontincaps.pdf>
4. Truven Health Analytics. Martindale Micromedex® [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX. Disponível em: <[www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)>

<sup>c</sup> DRESS é o acrônimo do termo em inglês *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, em português, Reação a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos.