



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

ALINE ABRAHÃO AZEVEDO

**O USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GESTAÇÃO E O PAPEL
DA FARMACOVIGILÂNCIA**

Rio de Janeiro
2019

Aline Abrahão Azevedo

**O USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GESTAÇÃO E O PAPEL DA
FARMACOVIGILÂNCIA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso Tecnologias Industriais Farmacêuticas de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz –FIOCRUZ.

Orientador: Pedro de Araujo Lima Filho, Mestre em Farmacovigilância pela Universidade de Portsmouth e Drug Safety Research Unit, Reino Unido.

Rio de Janeiro
2019

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

A994u Azevedo, Aline Abrahão

O uso de medicamentos durante a gestação e o papel da farmacovigilância. / Aline Abrahão Azevedo. – Rio de Janeiro, 2019.

x, 32 f. ; 30 cm.

Orientador: Pedro de Araujo Lima Filho.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 29-32

1. Farmacovigilância. 2. Gestantes. 3. Benefício Risco. 4. Estudos Clínicos. 5. Gestação. I. Título.

CDD 615.1

Aline Abrahão Azevedo

**O USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GESTAÇÃO E O PAPEL DA
FARMACOVIGILÂNCIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Aprovada em 21 de janeiro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Me. Pedro de Araujo Lima Filho
Universidade de Portsmouth e Drug Safety Research Unit, Reino Unido

Me. Paulo Roberto Santos
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Esp. Carla Renata Pontes Martins
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2019

Dedico este trabalho aos meus pais, por sempre acreditarem em mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por poder ter chegado até o final de mais uma importante etapa da minha vida.

A meus pais por nunca desistirem de mim, e por todo apoio; assim como meus familiares que sempre torceram por mim em cada passo dado.

Aos meus amigos por toda paciência, suporte e torcida.

Às minhas queridas amigas Beatriz e Thuane por estarem sempre comigo durante esse desafio que foi a pós-graduação.

E um agradecimento especial ao meu orientador, Pedro Lima, por seus ensinamentos, por toda paciência, incentivo e por dedicar seu tempo a me ajudar na conclusão desse trabalho.

RESUMO

AZEVEDO, Aline Abrahão. O uso de medicamentos durante a gestação e o papel da farmacovigilância. 2018. 32f. Trabalho de conclusão do Curso de Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas/ Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

A obtenção de dados relacionados à segurança dos medicamentos, quando utilizados em grande escala, é realizada através da ação da farmacovigilância. Esses dados apresentam importante papel na avaliação benefício-risco dos produtos pós-comercialização. Adicionalmente, ao olharmos para o cenário das gestantes, devido à ética que precisa ser respeitada durante os estudos clínicos, as informações obtidas através da farmacovigilância se tornam praticamente a única fonte de informações da atuação dos medicamentos nessa população. Tendo em vista toda a importância desses dados quando relacionados a uma população especial, o presente trabalho objetiva enfatizar a necessidade do conhecimento sobre as notificações espontâneas e sobre o papel que o profissional de saúde precisa desempenhar, para garantir a obtenção de dados relevantes, através de exemplos de situações onde a farmacovigilância diretamente participou de importantes alterações na utilização de medicamentos durante a gestação.

Palavras-chave: farmacovigilância. gestantes. benefício risco. estudos clínicos. gestação

ABSTRACT

The collection of data related to drug safety when used on a large scale is carried out through pharmacovigilance. These data present an important role in the benefit- risk assessment of post-marketing products. In addition, when looking at the scenario of pregnant women, due to ethical principles which need to be respected during clinical studies information obtained via pharmacovigilance becomes practically the only one regarding the performance of drugs in this population. Considering all the importance of these data when related to a special population, this study aims to emphasize the need for knowledge about spontaneous reports and about the role that health care professionals need to play in order to ensure adequate collection of relevant data, through examples of situations where pharmacovigilance has directly participated in important updates in the use of drugs during gestation.

Keywords: pharmacovigilance. pregnant women. benefit risk. clinical studies. pregnancy. gestation

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Categorias de fatores de risco para uso de medicamentos na gravidez (FDA- 1979)
- Tabela 2: Comparação das regras de gravidez e lactação para bulas: 1979 vs 2015

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Comitê para Medicamentos de uso Humano (Agência Europeia de Medicamentos)
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
EMA	<i>European Medicines Agency</i> – Agência Europeia de Medicamentos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – Administração de Alimentos e Medicamentos (EUA)
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> - Vírus da imunodeficiência humana
OMS	Organização Mundial da Saúde
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
UFARM	Unidade de Farmacovigilância

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	Arcabouço regulatório.....	13
2.1.1	Evolução da regulamentação brasileira	16
3	JUSTIFICATIVA	18
4	OBJETIVOS	19
4.1	Geral.....	19
4.2	Específicos	19
5	METODOLOGIA.....	20
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
6.1	Dolutegravir	21
6.2	Retinóides.....	24
6.3	Imiglucerase.....	26
7	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

Um medicamento para ser comercializado precisa, dentre outras exigências, ter sua eficácia e segurança comprovadas; e para isso, deve passar por ensaios pré-clínicos, onde a substância é primeiramente testada em laboratório e em modelos animais, e em seguida é submetida aos estudos clínicos, que são comumente divididos nas seguintes fases (ABTO, 2006):

- Fase I: Nessa primeira fase, o objetivo é encontrar a melhor dose de uma nova droga com menos reações adversas. Se o perfil de segurança for considerado suficiente, segue-se então com a fase dois do estudo. Nessa fase utiliza-se um número reduzido de participantes, normalmente saudáveis.

- Fase II: É o momento de administrar a droga em um grupo de pessoas com a doença ou condição a qual a droga está sendo desenvolvida. Com os dados obtidos nessa fase, é possível desenvolver o método de pesquisa e os protocolos que serão aplicados na fase seguinte;

- Fase III: É onde ocorre a avaliação da eficácia do novo medicamento, em comparação com o tratamento padrão ouro. Essa fase permite conhecer se um produto oferece ou não um tratamento benéfico para a população à que se destina.

- Fase IV: Essa é a única fase do estudo que ocorre pós-comercialização do produto e, em termos de segurança, a partir da mesma é possível investigar os efeitos do uso do medicamento quando usado em larga escala (FDA, 2018).

Por motivos éticos existem alguns grupos populacionais que não participam dos estudos clínicos (Fase I, II e III) e as gestantes constituem um desses grupos. Devido a isso, a segurança dos medicamentos para esse grupo é difícil de ser mensurada, os dados são provenientes apenas da fase pré-clínica (OMS, 2011).

A farmacovigilância é responsável pela detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas a medicamentos após a sua comercialização, e sua principal ferramenta é a notificação espontânea por parte dos profissionais de saúde e da população. Também utiliza a revisão da literatura científica, de estudos observacionais, de métodos de vigilância intensiva e, eventualmente, de estudos clínicos. Diante do exposto no parágrafo anterior, é possível entender a relevância que a farmacovigilância apresenta para a segurança do uso de medicamentos, principalmente quando feito por uma população especial. Isso, porque é a partir

desses dados obtidos pós-comercialização que conseguimos observar melhor o comportamento dos medicamentos, quando utilizados por gestantes, e os possíveis efeitos adversos desse uso, tanto para a mãe quanto para o feto (BRASIL, 2009).

Devido à toda particularidade desse grupo que está sendo estudado, a farmacovigilância em gestantes em uso de medicamentos é abordada de forma diferente, o acompanhamento e a avaliação nesse grupo populacional não se dá apenas quando ocorre um evento adverso como para o restante da população. Para grávidas, a partir do momento em que ocorre a exposição a um medicamento, o detentor de registro, quando for de seu conhecimento, deve registrar essa exposição em seu banco de dados e, mais do que isso, deve acompanhar o desfecho dessa gravidez, para avaliar possíveis efeitos na criança, inclusive após seu nascimento (BRASIL, 2009).

Contudo, farmacovigilância é algo relativamente novo, essa abordagem só ganhou relevância no final dos anos 1950 com a famosa tragédia da talidomida, um medicamento que foi utilizado em inúmeras gestantes para tratamento de náuseas e ansiedade e que resultou em mais de 10 mil crianças nascidas com má-formação e um grande número de abortos, tornando-se um grande desastre médico (OLIVEIRA *et al*, 1999).

Após esse acontecimento envolvendo a talidomida, evidenciou-se a preocupação por estudos de teratogenicidade e a importância do acompanhamento dos eventos apresentados depois que um medicamento é colocado no mercado, a fim de evitarmos a recorrência de casos semelhantes (OLIVEIRA *et al*, 1999).

Tendo entedido o papel e a importância da farmacovigilância, principalmente nesse grupo abordado no trabalho, nos resta questionar como podemos melhorar a obtenção dos dados pós-comercialização para que os mesmos sejam cada vez mais acessíveis e robustos. Diferentemente dos estudos clínicos, os dados obtidos pós-comercialização, para serem conhecidos, necessitam da participação da população e de profissionais de saúde como um todo. Por isso, a divulgação de informação e a educação sobre a importância desses dados, se tornam essenciais para obtenção de informações que contribuam, efetivamente, para a análise do comportamento dos medicamentos em um grupo populacional tão especial quanto as gestantes (RIGO; NISHIYA, 2005).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Para um melhor embasamento e entendimento dos dados que serão discutidos no trabalho proposto, é necessário um conhecimento melhor do histórico regulatório da farmacovigilância como um todo. Com isso, foi realizado um levantamento das principais regulamentações envolvendo o tema em questão, dando ênfase para o grupo populacional de destaque dessa monografia.

2.1 Arcabouço regulatório

Conforme exposto anteriormente, o desastre da talidomida foi o ponto chave para dar início aos primeiros esforços na abordagem de questões relacionadas à segurança dos medicamentos. Antes desse fato, já tinha sido observado que os mesmos apresentavam, além de seus efeitos terapêuticos, também efeitos indesejáveis, como foi o caso do dietilenoglicol usado como excipiente de um xarope nos Estados Unidos, que produziu mais de 100 mortes, e que levou até a mudanças na legislação farmacêutica (ROZENFELD; RANGEL, 1988).

Entretanto, a atenção internacional para o tema veio, como já mencionado, através da talidomida, exatamente um caso envolvendo pacientes gestantes e que resultou na pronta retirada do medicamento do mercado em um grande número de países, além da criação de agências ligadas à segurança do uso de fármacos e o desenvolvimento de regulamentações específicas em diversos países (RIGO; NISHIYAMA, 2008).

Em 1979, a agência sanitária dos EUA, Food and Drug Administration (FDA) estabeleceu categorias de fatores de risco para o uso de medicamentos na gravidez (A,B, C, D e X) e essa classificação era incluída na bula dos medicamentos. Na tabela 1, localizada abaixo, pode-se verificar como era descrita cada uma dessas categorias (Pernia *et al*, 2016).

Tabela 1: Categorias de fatores de risco para uso de medicamentos na gravidez (FDA-1979)

Categoria	Risco	Exemplo
A	Estudos controlados em mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez.	Doxilamina Ácido fólico Levotiroxina
B	Estudos de reprodução animal não demonstraram risco para o feto e não há estudos adequados e controlados em mulheres grávidas; ou estudos de reprodução animal apresentaram efeitos adversos, mas estudos controlados em mulheres grávidas não apresentaram efeitos adversos ao feto.	Amoxicilina Loratadine Ondansetron
C	Estudos de reprodução animal mostraram um efeito adverso no feto; ou não há estudos de reprodução animal e nem estudos controlados em humanos.	Fluconazol Metoprolol Sertralina
D	Evidência positiva de risco fetal, mas os benefícios podem superar os riscos.	Lisinopril Lítio Fenitoína
X	Evidência positiva de risco fetal, e os riscos superam claramente qualquer benefício.	Metotrexato Sinvastatina Varfarina

(traduzido de Pernia *et al*, 2016)

Contudo, a falta de dados de segurança combinada com a generalização do sistema de categorias (A, B, C, D e X) tornavam a avaliação de benefício-risco difícil, pois alegava-se que as categorias poderiam ser mal interpretadas e conseqüentemente usadas de forma incorreta, devido a falta de clareza das mesmas. Visando melhorar essa avaliação, o FDA, em dezembro de 2014, publicou a nova regra dos requisitos para gravidez e lactação nas bulas dos medicamentos, para ser implementada em 2015 (Pernia *et al*, 2016).

Essa nova regra retira as categorias anteriormente implementadas, e muda as seções de gravidez e lactação, adicionando uma nova seção. A seção gravidez passou a incluir registro de exposição à gravidez, resumo dos riscos, considerações clínicas e

dados adicionais. A seção de Lactação aborda o resumo dos riscos, considerações clínicas, dados adicionais e passa a descrever a presença do medicamento no leite humano e os efeitos na produção de leite e no lactente, além de uma declaração sobre a relação benefício-risco. A nova seção criada é referente à fertilidade, incluindo dados de contracepção e infertilidade. Segundo essa regulamentação, todas as bulas precisam ser atualizadas e ter as categorias de letras retiradas até junho 2020 (PLLR FDA, 2014). A fim de um melhor entendimento quanto à diferença da antiga regulamentação (1979) e a nova (2015), apresentamos a tabela 2 a seguir.

Tabela 2: Comparação das regras de gravidez e lactação para bulas: 1979 vs 2015.

Regra antiga (1979)	Nova regra (2015)
Utilização de categorias de risco na gravidez (A, B, C, D e X)	Eliminação das categorias de risco quanto à gravidez.
Seção da bula: Grávidas e Parto	Combinadas em uma única seção abordando registro de exposição durante a gravidez, resumo dos riscos, considerações clínicas e dados adicionais.
Seção da bula: mães que amamentam	Tornou-se a seção lactação incluindo dados de resumo dos riscos, considerações clínicas e informações adicionais.
Requisito para que as informações sejam atualizadas sempre que as antigas se tornarem obsoletas	Requisito para que as informações sejam atualizadas sempre que as antigas se tornarem obsoletas.
-	Nova seção “fertilidade” que dispõe sobre testes de gravidez, contracepção e infertilidade.*
* Incluído apenas quando houver recomendações ou requisitos para teste de gravidez e/ou contracepção antes, durante ou após a terapia medicamentosa, e/ou existem dados em humanos e/ou animais sugerindo efeitos sobre a fertilidade e/ou efeitos na pré-implantação.	

(traduzido de Pernia *et al*, 2016)

Além da recomendação para bulas, o FDA ainda conta com guias para a indústria, de plano de farmacovigilância “*E2E Pharmacovigilance Planning*” e guias de avaliação de risco da exposição de medicamentos em gestantes “*Evaluating the risks of Drug exposure*

in Human Pregnancies” e de registro dessa exposição “*Establishing Pregnancy Exposure Registries*”. A organização Pan-Americana de saúde, em 2011, também disponibilizou um documento de Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas. São vários regulamentos que buscam garantir a segurança do uso de medicamentos, estabelecendo regras para o registro das informações recebidas pós-comercialização (FDA, 2018).

2.1.1 Evolução da regulamentação brasileira

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) só foi criada em 1999, antes disso o monitoramento dos eventos adversos a medicamentos era mencionado, por exemplo, na lei 6.360/1976 e no decreto 79.094/1977, que requeriam uma notificação desses eventos ao Ministério da Saúde. Com a criação da ANVISA e consequentemente da Unidade de Farmacovigilância (UFARM) responsável pelas diretrizes e normas de vigilância em medicamentos, ocorre a implementação do Sistema Nacional de Monitorização de Medicamentos (BRASIL, 1999).

Em 2001, foi implementado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), responsável principalmente por receber e analisar as informações relacionadas ao medicamento e posteriormente encaminhá-las ao programa internacional coordenado por um centro sueco (Centro de Monitorização de Uppsala), colaborador da Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2002).

Contudo, a resolução que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano no Brasil, foi publicada apenas em 2009. A partir daí, podemos considerar que as companhias farmacêuticas foram obrigadas a criar um departamento voltado para o recolhimento e registro dos eventos adversos recebidos através de relatos espontâneos de medicamentos comercializados (BRASIL, 2009).

Com essa regulamentação, as indústrias passam a assumir um papel de suma importância na coleta desses dados, e assumem também o compromisso de notificar à agência regulatória, quando aplicável, os eventos adversos recebidos (BRASIL, 2009).

Olhando para as gestantes, a resolução exige não somente o registro de eventos adversos a medicamentos, mas também o registro, acompanhamento e avaliação de qualquer caso de exposição da mulher grávida ao medicamento, ou seja, a gestante que fizer uso de um medicamento nesse período, quando do conhecimento

do detentor de registro, se fazem necessárias todas as ações de acompanhamento, ainda que não envolva qualquer efeito indesejável. (BRASIL, 2009).

A farmacovigilância, em casos de eventos adversos envolvendo a população geral, realiza acompanhamento do desfecho desses eventos apenas com o profissional de saúde que esteja ligado ao paciente; no caso de gestantes, esse acompanhamento acontece com a própria e pode envolver ou não um profissional de saúde, e deve ser realizado até o parto do bebê, a fim de garantir que se esclareça se o uso do medicamento causou qualquer efeito na criança (BRASIL, 2009).

3 JUSTIFICATIVA

Ao avaliar o cenário de farmacovigilância no Brasil, principalmente dentro da indústria farmacêutica, fica evidente a necessidade de uma maior divulgação das legislações e do papel da mesma entre os profissionais de saúde, pacientes e consumidores, para que possam colaborar com o fornecimento de informações de segurança às agências sanitárias e/ou fabricantes de medicamentos.

Populações de risco, como as gestantes, que são o foco do presente trabalho, precisam de mais consciência de como as informações fornecidas podem implicar numa melhor avaliação do perfil de segurança de um produto.

A farmacovigilância, quando bem realizada, captura e fornece dados que podem melhorar a segurança de um medicamento, e quando olhamos para as grávidas, isso implica em um medicamento mais seguro para as vidas expostas ao mesmo.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Investigar, a partir de revisão bibliográfica, o papel da farmacovigilância para um maior conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos, quando utilizados durante a gestação.

4.2 Específicos

- Apresentar exemplos de legislações de farmacovigilância, em especial suas particularidades quanto ao uso de medicamentos em gestantes.
- Utilizar exemplos que confirmem a relevância dos dados obtidos pós-comercialização no conhecimento do perfil de segurança de medicamentos durante a gestação.

5 METODOLOGIA

O trabalho foi realizado a partir de revisão bibliográfica de literatura indexada (bancos de dados eletrônicos scielo, lilacs), incluindo periódicos, assim como legislações e regulamentos disponíveis no diretório da ANVISA, OMS, FDA e EMA, relacionados ao tema abordado; visando apresentar propostas complementares às analisadas para o problema identificado. Foram utilizadas durante a pesquisa as palavras-chave: farmacovigilância, automedicação, gestantes e benefício-risco.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como foi possível observar, as legislações relacionadas à farmacovigilância, tanto nacionais como internacionais, vêm sofrendo constantes atualizações, principalmente em relação ao grupo de estudo foco desta dissertação. Tais atualizações buscam garantir cada vez mais a obtenção de informações que possam auxiliar na identificação do real benefício-risco de um medicamento utilizado por esse grupo considerado especial.

Diante de toda teoria já exposta, sobre a importância da farmacovigilância, exemplos de outros três casos além da talidomida, no qual a mesma apresentou papel fundamental para a segurança da utilização de medicamentos durante a gestação, foram encontrados e serão apresentados a seguir; fortalecendo o argumento de que a farmacovigilância depende da atuação de todos, principalmente dos profissionais de saúde, e reforçando como tais informações influenciam diretamente no conhecimento sobre a segurança e na efetividade dos medicamentos.

6.1 Dolutegravir

Dolutegravir é uma medicação antirretroviral, usada em combinação com outros medicamentos, para tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV em adultos e crianças acima de 12 anos. Atua bloqueando a enzima integrase, para evitar que o vírus se multiplique, e podendo assim reduzir a quantidade de HIV no organismo. Apesar de não curar a infecção pelo HIV, pode evitar danos ao sistema imunológico e o desenvolvimento de infecções e doenças associadas à SIDA (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida). (BRASIL, 2018)

Nos Estados Unidos ele foi aprovado para uso médico em 2013 e, faz parte da Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde, uma lista dos mais eficazes e seguros medicamentos, necessários em um sistema básico de saúde, e que apresentam uma boa relação custo-benefício. Na Europa, a autorização de seu registro foi aprovada pelo EMA em 2014. (OMS, 2017)

No Brasil, sob o nome comercial Tivicay®, foi registrado em 2014 pela empresa Glaxosmithkline Brasil Ltda, e é distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS). (BRASIL, 2018)

Até março deste ano, a bula do medicamento em questão trazia na seção reservada para informações sobre gravidez e lactação a informação de que não existiam estudos satisfatórios e bem controlados sobre o uso do Tivicay® em gestantes, e que estudos de toxicidade reprodutiva em animais mostraram que o dolutegravir atravessa a placenta, e que por isso ele só deveria ser utilizado durante a gestação se o benefício esperado justificasse o risco potencial para o feto, e marcado como Categoria C de risco na gravidez. (BRASIL, 2018)

Contudo, ainda no primeiro semestre de 2018, resultados preliminares de um estudo observacional conduzido em Botsuana (Tsepamo) geraram um sinal de segurança em relação ao dolutegravir e seu uso durante a gestação. Esse estudo, que ainda está em andamento, analisou recém-nascidos de 11.558 mulheres infectadas pelo HIV em Botsuana, e mostrou que dentre 426 mulheres que engravidaram enquanto tomavam o medicamento em questão, 4 bebês apresentaram defeitos do tubo neural, uma taxa de aproximadamente 0.9%, enquanto que em mulheres que estavam utilizando outros medicamentos a taxa era de 0.1% dos bebês, como o estudo ainda não foi finalizado, se espera resultados finais em cerca de um ano. (UK, 2018) (HILL, 2018)

O tubo neural é a base da medula espinhal, do cérebro e dos ossos e tecidos que o rodeiam, os defeitos do tubo neural são congênitos e ocorrem no início da gestação, entre 0 e 28 dias após a concepção, quando as estruturas relacionadas à ele não se formam completamente. (EUA, 2018) Segundo a OMS, esses defeitos podem estar relacionados à deficiência de folato, outros medicamentos ou história familiar e, por isso, é recomendado que as mulheres tomem suplementos diários de ácido fólico antes da concepção e durante a gravidez, para ajudar a prevenir defeitos do tubo neural. (OMS, 2018)

Esses resultados, conforme mencionado anteriormente, geraram um sinal de segurança e todas essas informações foram publicadas pelas principais agências reguladoras do mundo, entre elas FDA, EMA e ANVISA. Além disso, a OMS publicou uma carta sobre o assunto e informou que reconhece a eficácia estabelecida pelo dolutegravir e que este apresenta tolerabilidade e uma alta barreira genética à resistência, reforçou ainda que as diretrizes já alertavam desde 2016 que não havia dados suficientes para o uso do dolutegravir durante a gestação ou amamentação, e recomendavam o efavirenz em combinação com tenofovir + lamivudina ou

emtricitabina como a opção preferida na gravidez. Também foi convocada uma reunião do grupo de desenvolvimento dessas diretrizes, para revisar todos os dados disponíveis de eficácia e segurança do dolutegravir, incluindo os novos dados provenientes do estudo em Botsuana, e a OMS divulgará orientações atualizadas sobre o papel do dolutegravir no tratamento inicial e secundário do HIV nos próximos meses. (OMS, 2018)

Em maio de 2018, a empresa GlaxoSmithKline Brasil emitiu uma carta aos profissionais de saúde, publicada no sítio eletrônico da ANVISA sobre os dados encontrados durante o estudo observacional, e disponibilizou as seguintes ações à serem tomadas, enquanto este sinal de segurança é avaliado:

- Em mulheres com potencial para engravidar, o teste de gravidez deve ser realizado antes do início do tratamento;

- As mulheres com potencial para engravidar que estão tomando dolutegravir não devem engravidar, e devem utilizar método de contracepção eficaz durante todo o tratamento;

- Mulheres com potencial para engravidar que estão ativamente procurando engravidar, recomenda-se evitar dolutegravir, a menos que uma alternativa adequada de tratamento não esteja disponível;

- Se uma mulher engravidar enquanto estiver em uso de dolutegravir e a gravidez for confirmada no primeiro trimestre, recomenda-se trocar para um regime alternativo, a menos que não haja uma opção de tratamento alternativa adequada disponível;

- Dolutegravir deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto. (BRASIL, 2018)

Já a OMS publicou algumas outras recomendações, conforme a seguir:

- As mulheres grávidas que estão em tratamento com dolutegravir não devem interromper a terapia, e devem falar com seus médicos para mais orientações;

- A terapia antirretroviral para mulheres em idade fértil, incluindo mulheres grávidas, deve-se basear em medicamentos que apresentam dados de eficácia e segurança adequados; um regime à base de efavirenz é um tratamento de primeira linha seguro e eficaz.

- Se outros medicamentos antirretrovirais de primeira linha não puderem ser utilizados em mulheres de idade fértil, o dolutegravir pode ser considerado nos casos em que a contracepção consistente possa ser assegurada.

E ainda menciona que a farmacovigilância deve continuar sendo fortalecida, incluindo o monitoramento dos resultados do nascimento. (OMS, 2018)

Em adição a todas as medidas já mencionadas, a bula do produto também foi atualizada com todas as informações disponíveis sobre esse estudo e a categoria de risco de gravidez foi alterada de C para D.

Até o momento, não foi estabelecida uma relação causal destes eventos e o uso de dolutegravir; novos resultados serão acompanhados pela vigilância para que seja avaliada a segurança e eficácia do uso do dolutegravir em mulheres em idade fértil. (BRASIL, 2018)

6.2 Retinóides

Os ácidos retinóicos que incluem os ingredientes ativos acitretina, adapaleno, alitretinoína, bexaroteno, isotretinoína, tazaroteno e tretinoína, são derivados da vitamina A, que podem ser utilizados por via oral ou tópica (géis ou cremes) para tratar uma série de doenças, principalmente as que se manifestam na pele, como fotoenvelhecimento, acnes severas e psoríase. Além disso, em doses mais altas, também são usados em quimioterapia para tratar certos tipos de câncer. A alitretinoína, por exemplo, foi autorizada internacionalmente para o tratamento de lesões de pele em pacientes com AIDS e sarcoma de Kaposi, o bexaroteno, por sua vez, para o tratamento do linfoma cutâneo de células T.

Em março desse ano, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou um documento de atualização de medidas de prevenção da gravidez durante o uso de retinóides, isso porque foi concluída a revisão desses medicamentos o que confirmou a necessidade dessa atualização. Essa revisão foi iniciada no segundo semestre de 2016 após solicitação do Reino Unido, e foi realizada pelo Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC), comitê esse responsável pela

avaliação de questões envolvendo segurança dos medicamentos para uso humano aprovados pela EMA.

Para essa revisão, foram avaliados dados provenientes da literatura publicada, relatórios pós-comercialização de reações adversas, e informações adicionais adquiridas das reuniões das partes interessadas; e então o comitê responsável fez suas recomendações e as enviou para o Comitê dos Medicamentos para uso Humano (CHMP), que é responsável por assuntos relacionados aos medicamentos para uso humano, o qual acatou o parecer inicial. As considerações do CHMP serão encaminhadas à Comissão Europeia, que emitirá a decisão final.

Além da atualização acima mencionada, essa revisão revelou a necessidade da inclusão de uma advertência para os retinóides de uso oral, quanto ao possível desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico, tais como: depressão, ansiedade e alterações de humor.

As informações disponíveis, por serem limitadas, não permitiram estabelecer se esse risco de efeitos neuropsiquiátricos era devido ao uso de retinóides orais ou à própria condição desses pacientes, que já estariam vulneráveis devido à própria natureza de suas doenças. Contudo, a revisão confirmou que os retinóides orais podem prejudicar o feto e não devem ser utilizados durante a gestação, e para alguns destes retinóides orais, que são comumente utilizados para tratar condições de pele, tais como: acitretina, alitretinoína e isotretinoína, não devem ser utilizados por mulheres capazes de ter filhos a menos que as condições do novo programa especial de prevenção de gravidez sejam atendidas.

A limitação dos dados já foi exposta anteriormente e, devido a isso, um alerta será incluído sobre esse possível risco para os retinóides orais. Os retinóides tópicos não apresentaram, diante dos dados disponíveis, risco de reações adversas neuropsiquiátricas e, portanto, nenhum aviso adicional precisa ser inserido na bula. Entretanto, retinóides aplicados à pele também não devem ser usados durante a gravidez e por mulheres que planejam engravidar.

O EMA publicou um documento com todas essas informações obtidas em conjunto com orientações aos pacientes e aos profissionais de saúde. Nesse

documento foram descritos os detalhes do programa para a prevenção da gravidez e suas condições, algumas delas listadas a seguir:

- Avaliação do potencial de cada mulher engravidar;
- Realização de testes de gravidez antes, durante, e após o tratamento;
- Utilização de pelo menos um método eficaz de contracepção durante e após o tratamento;
- Uso de um “formulário de aviso de risco” para os pacientes e prescritores confirmarem que as recomendações foram passadas e compreendidas;
- Disponibilização de material educacional atualizado para orientar a discussão sobre os riscos dos retinóides orais, antes dos mesmos serem prescritos a mulheres com potencial para engravidar;

As novas informações que surgirem serão disponibilizadas pelo EMA à medida que as mesmas forem implementadas. (UK, 2018)

6.3 Imiglucerase

Cerezyme[®] é o nome comercial da substância imiglucerase, indicada como terapia enzimática de substituição de longa duração em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Gaucher não neuronopática (Tipo 1) ou neuronopática crônica (Tipo 3) que apresentam manifestações não neurológicas clinicamente significativas. (UK, 2018)

Na doença de Gaucher Tipo 1 há deficiência da enzima glucocerebrosidase, enzima essa responsável por quebrar a molécula de gordura conhecida como glicocerebrosídeo. Com a baixa dessa enzima ocorre um acúmulo de glicocerebrosídeo nas células Gaucher. O Cerezyme atua substituindo a enzima glucocerebrosidase, pois o medicamento se apresenta como uma forma modificada de DNA recombinante, dessa enzima. (EUA, 2018)

A imiglucerase tem sido utilizada como terapia desde 1994, e tem demonstrado auxiliar na redução e alívio de alguns sinais e sintomas da Doença de Gaucher como anemia, trombocitopenia e também reduzindo o baço e o fígado que se apresentam

aumentados e ainda combate a doença óssea que normalmente acomete as pessoas portadoras dessa doença. (EUA, 2018)

O que também se percebeu ao longo dos anos, foi que a gravidez acaba por exacerbar as manifestações da doença nas mulheres, e que também aumenta o risco de complicações durante e após o parto. Nesse cenário, foi observada uma redução na incidência de abortos espontâneos e das complicações da doença de Gaucher em pacientes sintomáticas em utilização de Cerezyme, quando comparado com pacientes que não receberam tratamento. (LAU, 2018)

Inicialmente a indicação para utilização do medicamento em questão na gravidez era restrita, contudo a obtenção de dados pós-comercialização possibilitou uma melhor avaliação do real benefício-risco de sua utilização. Com base nos dados recebidos, principalmente de notificações espontâneas e de revisão de literatura de 150 gravidezes, foi observado um resultado que sugere que a utilização de Cerezyme é benéfica no controle da doença de Gaucher durante a gestação. E esses resultados ainda demonstraram que não há toxicidade da imiglucerase relacionada com possíveis malformações do feto. (UK, 2018)

Contudo, ainda é necessária uma avaliação benefício-risco individualizada, antes do início da terapia, além de um monitoramento rigoroso da gestação e das manifestações clínicas da própria doença para possíveis ajustes terapêuticos. (UK, 2018)

7 CONCLUSÃO

A farmacovigilância se mostra cada vez mais relevante no cenário do uso de medicamentos, principalmente durante a gestação. Os exemplos utilizados no presente trabalho deixam em evidência como as informações obtidas por essa fonte podem e atuam nas alterações dos cuidados necessários no uso de medicamentos durante o estágio gestacional.

Adicionalmente, é importante ressaltar que o desempenho da farmacovigilância está muito relacionado com o envolvimento dos profissionais de saúde, tais profissionais precisam desde cedo ter ciência da importância do relato de eventos adversos e da exposição de gestante a medicamentos em geral, pois só a partir dessa participação que se torna possível a obtenção de dados robustos e uma melhor avaliação do comportamento dos medicamentos à essa população em especial.

Além disso, com o envolvimento dos profissionais de saúde, o alcance aos pacientes consegue ser ainda mais efetivo, sendo esses profissionais responsáveis por informar e ensinar a importância de relatar espontaneamente informações relacionadas ao uso de medicamentos durante a gravidez.

Quando profissionais e pacientes se juntarem e tornarem os relatos mais frequentes e completos, será possível o estudo e o conhecimento de dados importantes no que diz respeito à saúde de milhões de pessoas que já habitam esse planeta e as que ainda irão habitar.

REFERÊNCIAS

ABTO. **Manual de Orientação em Pesquisa Clínica e Farmacovigilância**. São Paulo, 2006.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e cria outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm>. Acesso em: 18 mai. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 4, De 10 de Fevereiro 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html> Acesso em: 18 mai. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância Pós-Comercialização. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia>>. Acesso em: 18 mai. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 07 out. 2018.

BRASIL. Glaxosmithkline Ltda. **Tivicay/Triumeq (dolutegravir/ dolutegravir, abacavir, lamivudina): defeitos do tubo neural relatados no estudo Tsepamo, Botswana. Carta aos profissionais de saúde**. Rio de Janeiro, 22 maio 2018.

EUA. Cerezyme. **Treatment with cerezyme**. Disponível em: <https://www.cerezyme.com/patients/treatment_with_cerezyme> Acesso em: 07 oct 2018.

EUA. Food and Drug Administration. **Pregnancy and Lactation Labeling** . Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>> Acesso em: 18 mai. 2018.

EUA. Food and Drug Administration. **The Drug Development Process**. Disponível em: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm#Clinical_Research_Phase_Studies> Acesso em: 18 mai. 2018.

EUA. Food and Drug Administration. FDA-2006-N-0515. **Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling**. Disponível em: <<https://www.federalregister.gov/documents/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for>> Acesso em: 18 mai. 2018.

EUA. Food and Drug Administration. **Juluca, Tivicay, Triumeq (dolutegravir): FDA to Evaluate - Potential Risk of Neural Tube Birth Defects**. Estados Unidos, 18 may 2018.

EUA. National Comprehensive Cancer Network. **Clinical Trials**. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/resources/clinical_trials/phases.aspx> Acesso em: 18 mai. 2018.

HILL, A.; CLAYDEN O.; THORNE C.; CHRISTIE R.; ZASH R. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review. *Journal of Virus Eradication*. Vol.4, p. 66-71, 2018.

LAU, H. et al. Reported outcomes of 453 pregnancies in patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher outcome survey. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. Vol. 68, p. 226-231, 2018.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M.. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?. *Cad. Saude Publica*. Rio de Janeiro, vol. 15, n. 1, p. 99-112, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. A importância da farmacovigilância: Monitorização da Segurança de medicamentos. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Lista de Medicamentos Essenciais. Organização Mundial da Saúde, 2017

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception**. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2018.

PERNIA, S.; DEMAAGD, G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P&T*. vol. 41, n.11, p. 713-715, 2016.

RIGO, G. P. R.; NISHIYAMA, P. A evolução da Farmacovigilância no Brasil. *Acta Science. Health Science*. Maringá, v. 27, n. 2, p. 131-135, 2005.

RIGO, K.; NISHIYAMA, P. A evolução da farmacovigilância no Brasil. Acta Scientiarum. Health Science, Brasil, 27 mar. 2008.

ROZENFELD, S; RANGEL, I. T. M. A Farmacovigilância. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 1988.

UK. European Medicines Agency. EMA/295960/2018. **New study suggests risk of birth defects in babies born to women on HIV medicine dolutegravir.** United Kingdom, 18 may 2018.

UK. European Medicines Agency. **Summary of product characteristics.** Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/>> Acesso em: 14 aug 2018.

UK. European Medicines Agency. EMA/165360/2018. **Updated measures for pregnancy prevention during retinoid use.** United Kingdom, 23 mar 2018.