

## A importância da Farmacovigilância na Indústria Farmacêutica

O compromisso e a responsabilidade social da Indústria Farmacêutica não se limita a pesquisa, desenvolvimento e inovação terapêutica. De acordo com a Resolução nº 4 de 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de Farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, determinam que os medicamentos que estão sendo comercializados devem ser continuamente monitorados quanto a sua eficácia terapêutica e frequência de reações adversas, papel esse fundamental da farmacovigilância na Indústria Farmacêutica.

A Comissão de Indústria Farmacêutica observando a importância da farmacovigilância nesse setor resolveu divulgar um trabalho realizado nessa área e abre espaço as Indústrias Farmacêuticas do Paraná para apresentação de trabalhos referentes a esse tema.

### Avaliação das reações adversas mais frequentes ao medicamento utilizado durante a pandemia da gripe H1N1, no Município de Pinhais (PR)

Alexandra A. L. dos Santos<sup>1</sup>; Adriana de O. Christoff<sup>1</sup>; Cláudia A. de Andrade<sup>2</sup>; Claudia V. Neidert<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculdades Integradas do Brasil, Curitiba (PR); <sup>2</sup>Vigilância Sanitária de Pinhais (PR).

Email do autor correspondente: [alexandralamego@bol.com.br](mailto:alexandralamego@bol.com.br)

### INTRODUÇÃO

A gripe é uma doença infecciosa aguda causada pelo vírus Influenza, de distribuição universal e que há séculos cursa com epidemias entre os seres humanos (MARTINEZ, 2009).

O medicamento Oseltamivir foi aprovado nos Estados Unidos e na União Européia para o tratamento (75 mg duas vezes ao dia) e na profilaxia (75 mg uma vez por dia) de Influenza A e B, para infecção em adolescentes e adultos e para o tratamento da infecção por influenza A e B em crianças  $\geq 1$  ano (30 mg, 45 mg e 60 mg duas vezes por dia acordo com o peso do corpo) (SNELL *et al.*, 2002). Segundo MACHADO (2009), o uso de oseltamivir em crianças menores de 1 ano deve ser bem avaliado, podendo ser utilizados 12 mg em crianças  $< 3$  meses de idade, 20 mg em crianças de 3 a 5 meses e 25 mg em crianças de 6 a 11 meses, duas vezes ao dia, por cinco dias.

Considerando-se que o Fosfato de Oseltamivir é um medicamento que está sendo comercializado há poucos anos, é imprescindível a realização de ações de monitoramento de farmacovigilância envolvendo o seu uso em grande escala, principalmente como ocorreu durante a pandemia da gripe H1N1 em 2009.

### MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado a partir de pesquisas efetuadas em 2009 nas “Fichas de Investigação Influenza Humana por novo Subtipo (Pandêmico)” do SINAM (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), que foram recebidas pelo Departamento de Vigilância em Saúde do município de Pinhais (PR) e encaminhadas à gerência da Vigilância Sanitária, que contactou 348 pacientes que fizeram uso do medicamento Oseltamivir durante a pandemia da gripe, no referido período.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 348 pacientes avaliados neste trabalho em Pinhais (PR), 36 apresentaram eventos adversos, correspondendo a 10,34% dos tratamentos realizados. A frequência e os tipos de reações adversas estão demonstrados na Tabela 1.

Dos 36 pacientes que apresentaram reações adversas, 35 (representando 97,2% dos pacientes com reações adversas) relataram ter problemas do trato gastrointestinal, como dor

54 abdominal, diarreia, náusea e vômito. Os transtornos do Sistema Nervoso Central, totalizando  
55 um percentual de 58,3 % dos pacientes com reações adversas, foram identificados como insônia  
56 e sonolência, reações de início agudo, bem como tontura, cefaléia e falta de apetite.

57 **TABELA 1: Frequência de reações adversas ao Oseltamivir por sistema-órgão**

58

59

A literatura relata eventos adversos associados ao oseltamivir que vão desde aqueles

Sistema-Órgão	Reações adversas (frequência)
Transtornos do Sistema Nervoso Central	Insônia (< 1 %); Sonolência (1,15 %); Tontura (1,4 %); Cefaléia (2,9 %) Falta de apetite (< 1 %)
Transtornos Gastrointestinais	Dor abdominal (1,15 %); Diarreia (3,45 %); Náusea (1,7 %); Vômito (3,73 %)
Transtornos Respiratórios	Falta de ar (< 1 %)
Transtornos de pele e anexos	Edema (< 1 %)
Transtornos psiquiátricos	Distúrbios do humor (< 1 %)

60

61

62

63

não- graves, como náuseas e vômitos, a eventos graves, como necrólise epidérmica tóxica e insuficiência hepática, além de distúrbios neuropsiquiátricos temporários (automutilação ou delírio). Reações de início tardio também foram relatadas (ex. broncopneumonia, sepse, hiperglicemia) (BRASIL, 2009).

64

65

66

67

Os eventos adversos mais comuns relatados pelo fabricante do fosfato de oseltamivir (TAMIFLU, 1999) foram náuseas, vômitos e dor abdominal nos tratamentos de pacientes adultos e pediátricos. Estas reações adversas ocorreram na sua maior parte apenas depois de administrar a primeira dose do medicamento e desapareceram com a continuidade do tratamento.

68

69

70

71

72

73

74

75

Conforme apresentado pela ANVISA (BRASIL, 2009), em um total de 1887 pacientes em estudos fase III (incluindo pacientes recebendo placebo), utilizando 75 mg de fosfato de Oseltamivir duas vezes ao dia e 150 mg duas vezes ao dia, os eventos adversos relatados com maior frequência foram náuseas e vômitos. Estes eventos foram passageiros e geralmente ocorreram com a primeira dose e não causaram o abandono do estudo pelo paciente, na grande maioria dos casos. Transtornos respiratórios como falta de ar, transtornos de pele e anexos como edema e transtornos psiquiátricos como distúrbio do humor tiveram um percentual inferior a 1% das reações notificadas.

76

77

78

79

80

81

Interações com outros fármacos podem também contribuir para os eventos adversos ao fosfato de oseltamivir, segundo RAISCH (2009). Isto pode ser devido ao fato de Oseltamivir e seu metabólito ativo, Carboxilato de Oseltamivir, serem excretados na urina por filtração glomerular e secreção tubular por via aniônica; existe um potencial para interação com outros fármacos que sejam excretados também por esta via, como é o caso da Probenecida (BRASIL, 2009).

82

83

84

85

86

No Brasil, as reações adversas mais relatadas e notificadas à ANVISA (BRASIL, 2010) foram vômito, náusea, diarreia, dor abdominal e erupção eritematosa, enquanto que as mais frequentes apresentadas pelo fabricante do Tamiflu foram os problemas gastrointestinais. Estas reações se enquadram com as que foram apresentadas no município de Pinhais (PR).

87

88

89

90

91

92

93

94

95

Salienta-se que o sucesso das medidas de segurança a serem definidas e estabelecidas depende da celeridade com que os casos de eventos adversos são conhecidos e da confiabilidade dos dados (BRASIL, 2010). A notificação é um mecanismo que ajuda a manter ativo o sistema de farmacovigilância e o estado de atenção permanente dos profissionais da saúde e os de vigilância para a detecção dos eventos adversos (BRASIL, 2010). Tendo-se conhecimento que o Fosfato de Oseltamivir é um medicamento recém-lançado, atualmente em Fase 4, nível em que alguns laboratórios são submetidos a realizar estudos em relação a novos efeitos indesejáveis, e devido o surgimento da pandemia da gripe H1N1, muitos outros sintomas podem aparecer, sendo importante suas notificações para avaliações de segurança do seu uso. A farmacovigilância do oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a Influenza é um trabalho

96 cooperativo e uma atividade de responsabilidade compartilhada entre todos os agentes  
97 implicados com o medicamento.

### 98 CONCLUSÃO

99 Conclui-se que as reações notificadas em Pinhais (PR) se enquadram com as reações  
100 descritas em literatura para o Oseltamivir. No entanto, por ser um medicamento novo, muitas  
101 outras reações podem surgir com o seu emprego em maior escala, sendo de grande importância  
102 as notificações para as devidas alterações que se fizerem necessárias para o seu uso seguro.

103

### 104 REFERÊNCIAS

105 BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. A importância e necessidade de  
106 monitoramento e notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos contendo oseltamivir. 2009.

107 BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional em Vigilância Sanitária**. Plano de farmacovigilância para os  
108 antivirais utilizados contra a influenza. 2010.

109 MACHADO, A. A. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e  
110 prevenir. **J. Bras. Pneumol.**, v. 5, p.464-469, 2009.

111 MARTINEZ, J.; A.; B. Influenza e publicações científicas. **J. Bras. Pneumol.**, vol.35, 2009.

112 RAISCH, D.; W.; STRAIGHT, T.; M.; HOLODNIY, M. Trombocitopenia do tratamento de combinação com  
113 oseltamivir e probenecida: relato de caso, MedWatch ficha de dados, e revisão da literatura. **Farmacoterapia**, v.8, p.  
114 988-92, 2009.

115 SNELL, P. *et. al.* Lack of pharmacokinetic interaction between the oral anti-influenza neuraminidase inhibitor  
116 prodrug Oseltamivir and antacids. **J Clin Pharmacol**, v.54, p.372-377, 2002.

117 TAMIFLU/FOSFATO DE OSELTAMIVIR. Bulário: Cápsulas e Suspensão oral. Responsável Técnico: Guilherme  
118 N. Ferreira. Rio de Janeiro: **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**, 1999.