

# ALERTA TERAPÊUTICO EM FARMACOVIGILÂNCIA – 02/2014

## Risco de Tuberculose associado à terapia baseada nos inibidores de TNF- $\alpha$

Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - Maio de 2014  
[farmacovigilancia@cvs.saude.sp.gov.br](mailto:farmacovigilancia@cvs.saude.sp.gov.br) / [www.saude.sp.gov.br](http://www.saude.sp.gov.br)

Os medicamentos biológicos, ao contrário dos medicamentos convencionais, são obtidos por procedimentos biotecnológicos, originando moléculas complexas de alto peso molecular<sup>1,2</sup>. Os anticorpos monoclonais pertencem a este grupo de medicamentos e atualmente são utilizados no tratamento e prevenção de diversas doenças.

Uma classe desses medicamentos, amplamente utilizada, são os inibidores do Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) um dos mediadores do processo inflamatório altamente expressado em doenças autoimunes tais como artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ou retocolite ulcerativa, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placas<sup>3</sup>.

Os medicamentos inibidores do TNF- $\alpha$  atualmente aprovados no Brasil estão listados abaixo:

Quadro 1: Medicamentos biológicos da classe dos inibidores de TNF- $\alpha$ , suas características e indicações de uso de acordo com suas respectivas bulas aprovadas pela ANVISA<sup>4</sup>.

Nome Comercial	Princípio Ativo	Características	Indicação de Uso
<b>Humira®</b>	adalimumabe	Anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1).	AR, EA, AP, PP, DC, AIJ.
<b>Enbrel®</b>	etanercepte	Proteína de fusão do receptor p75 do TNF humano com o fragmento Fc.	AR, EA, AP, PP, AIJ.
<b>Remicade®</b>	infliximabe	Anticorpo monoclonal quimérico humano-murino.	AR, EA, AP, P, DC, DCF, CRU.
<b>Simponi®</b>	golimumabe	Anticorpo monoclonal humano IgG1 $\kappa$ .	AR, EA, AP.
<b>Cimzia®</b>	certolizumabe pegol	Fragmento de anticorpo Fab' conjugado com polietileno glicol.	AR, DC.

Legenda: Artrite reumatoide (AR); artrite psoriásica (AP); espondilite anquilosante (EA); doença de Crohn (DC); doença de Crohn fistulante (DCF), psoríase (P), psoríase em placas (PP); artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ); colite ou retocolite ulcerativa (CRU).

Reações adversas associadas a estes medicamentos estão diretamente relacionadas à inibição da citocina TNF- $\alpha$  que possui importante papel imunológico de defesa. Infecções graves causadas por bactérias, fungos e vírus, tais como tuberculose, histoplasmose, aspergilose, coccidioidomicose e outras infecções oportunistas são descritas em bula e relatadas por pacientes que recebem os inibidores de TNF- $\alpha$ <sup>4</sup>. Dentre estas, a tuberculose (TB), doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), merece destaque por representar grave problema de saúde pública com alta prevalência em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde, 8.6 milhões de pessoas adquiriram TB e 1.3 milhões morreram devido à doença, em 2012. Aproximadamente um terço da população mundial está infectada pelo MTb<sup>5</sup>. Em 2009, no Brasil, foram notificados 72 mil novos casos, com um coeficiente de incidência de 38/100.000 habitantes<sup>6</sup>.

Segundo estudos, 5 a 20% dos pacientes infectados podem vir a apresentar a forma ativa da doença, sendo que alguns fatores como imunossupressão medicamentosa, diabetes, alcoolismo e má nutrição podem contribuir com esse processo<sup>5</sup>. A resposta imune à infecção pelo MTb é caracterizada pela formação de um granuloma, mediada pelo TNF- $\alpha$  cuja inibição aumenta a suscetibilidade de ocorrer uma ativação endógena do bacilo<sup>7</sup>.

Considerando a importância do tema, o Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (CVS/SES/SP) avaliou 5.414 notificações de suspeitas de Reações Adversas (RAM) associadas ao uso de todos os medicamentos acima listados,



recebidas no período de maio/2005 a janeiro/2014, por meio do sistema eletrônico de notificação – PERIweb. Deste total, 1.939 foram avaliadas como **graves** e submetidas à análise de causalidade. Desta análise merece destaque:

a. 734 reações adversas relatadas referem-se a distúrbios respiratórios, que incluem: **derrame pleural, pneumonia e tosse**, reações que podem ser sintomas de uma tuberculose pulmonar.

b. 364 reações adversas relatadas referem-se a distúrbios imunológicos, tais como: **infecções fúngicas e bacterianas, herpes zoster e septicemia**.

c. 198 pacientes tiveram diagnóstico de **tuberculose** como reação adversa.

Diante deste contexto, no intuito de evitar a exposição desnecessária dos pacientes/usuários deste grupo de medicamentos aos riscos de reações adversas graves como as acima descritas, o **CVS/SES-SP ALERTA**:

#### **AOS PRESCRITORES:**

##### **a) Triagem pré-tratamento:**

Avaliar todos os pacientes para a possibilidade de Tuberculose ou infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* antes de iniciar o tratamento com inibidores de TNF- alfa. Esta avaliação deverá incluir:

- Radiografia de Tórax
- Prova tuberculínica (PT). Em caso de PT > 5 mm, o risco de adoecimento é considerado alto quando submetido à terapia com inibidor de TNF-alfa.

##### **b) Paciente com diagnóstico de infecção latente:**

Se diagnosticado com infecção latente de tuberculose, iniciar o tratamento da infecção. **NÃO INICIAR O TRATAMENTO COM INIBIDOR DO TNF ALFA** concomitante ao tratamento da infecção latente.

##### **c) Paciente com diagnóstico de tuberculose:**

Se diagnosticado tuberculose, não iniciar o tratamento com um inibidor de TNF- alfa e encaminhar o paciente para uma Unidade Básica de Saúde para tratamento da doença de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Saúde<sup>5</sup>.

**Avaliar os benefícios e riscos para o tratamento da doença autoimune com inibidores de TNF-alfa.**

#### **AOS SERVIÇOS DE SAÚDE**

Os medicamentos biológicos em suas diversas apresentações (seringa, caneta aplicadora ou pó liofilizado) devem ser mantidos em suas embalagens originais e em cadeia fria (entre 2 e 8°C), não devendo ser congelados.

#### **AOS PACIENTES EM USO DE QUALQUER UM DOS MEDICAMENTOS REFERIDOS ACIMA**

Atenção aos sintomas da TB pulmonar como tosse por mais de três semanas, febre, sudorese noturna e emagrecimento<sup>5</sup>. No aparecimento desses sintomas procure imediatamente o seu médico.

**AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:** Notifique todas as suspeitas de reações adversas associadas ao uso destes medicamentos, bem como todas as suspeitas de reações adversas a qualquer medicamento, por meio do Formulário de “**Notificação de Suspeita de Reações Adversas e Desvio de Qualidade de Medicamentos**” on line disponível no site <[http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos\\_adv.asp?x=todos](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp?x=todos)>



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 - BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Produtos Biológicos**. Brasília, 2014. Disponível em:  
<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Produtos+Biologicos>>
- 2 - U.S. FDA - Food and Drug Administration. **Frequently Asked Questions About Therapeutic Biological Products**. Maryland, 2009. Disponível em:  
<<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113522.htm>>
- 3 - U.S. FDA - Food and Drug Administration. **Information on Tumor Necrosis Factor (TNF-ALFA ) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi)**. Maryland, 2011. Disponível em:  
<<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm109340.htm>>
- 4 – BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário**. Brasília, 2014. Disponível em:  
<[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>
- 5 - WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report 2013**. Geneva, 2014. Disponível em: <  
[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)>
- 6 – BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília, 2011. Disponível em:  
<[http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat\\_tec/manuais/MS11\\_Manual\\_Recom.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat_tec/manuais/MS11_Manual_Recom.pdf)>
- 7 - Lee W Riley. **Immunology of tuberculosis**. UpToDate, 2013. Disponível em:  
<<http://www.uptodate.com>>

### **Fontes Consultadas**

Truven Health Analytics. **Micromedex Solutions**. 2014. Disponível em:  
<<http://www.micromedexsolutions.com>>

MHRA. **Tumour necrosis factor alpha inhibitors: risk of tuberculosis—screen all patients before starting treatment and monitor them closely** .Vol 4, Issue 9. London, 2014 .Disponível em:  
<<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON404195>>

