

Inefetividade terapêutica de lamotrigina e manifestação de reação adversa prevista em bula: investigação de um potencial desvio da qualidade do medicamento

Therapeutic failure of lamotrigine and expected adverse drug reaction manifestation: investigation of a potential drug quality deviation

Jaqueline Kalleian Eserian

Como citar este artigo:

ESERIAN, JAQUELINE K.; Inefetividade terapêutica de lamotrigina e manifestação de reação adversa prevista em bula: investigação de um potencial desvio da qualidade do medicamento. Revista Saúde (Sta. Maria). 2021; 47 (1).

Autor correspondente:

Nome: Jaqueline Kalleian Eserian
E-mail: jaqueline.eserian@ial.sp.gov.br
Telefone: (11) 3068-2930
Formação Profissional: Formada em Farmácia pelas Faculdades Oswaldo Cruz (FOC), São Paulo, SP, Brasil. Doutora e mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

Filiação Institucional: Pesquisador Científico. Centro de Medicamentos, Cosméticos e Sanzantes, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:
Avenida: Doutor Arnaldo n.º: 355,
Prédio BQ, 5º andar
Bairro: Cerqueira César
Cidade: São Paulo
Estado: SP
CEP: 01246-902

Data de Submissão:
22/04/2021

Data de aceite:
18/08/2021

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



RESUMO

Este relato de caso descreve a investigação laboratorial realizada pela rede de vigilância sanitária de São Paulo em torno de uma suspeita de queixa técnica envolvendo inefetividade terapêutica de lamotrigina 100mg, medicamento similar, em alguns pacientes de um hospital universitário, a qual também mencionava manifestação de reação adversa prevista em bula. Tendo em vista a investigação de um potencial desvio da qualidade do medicamento, foram realizados ensaios de variação de peso, identificação e teor de lamotrigina, uniformidade de doses unitárias e dissolução nos comprimidos do lote investigado. Todos os ensaios realizados apresentaram resultados satisfatórios. Desta forma, conclui-se que o caso em questão não estava associado a desvios de qualidade do produto. A investigação de eventos adversos a medicamentos é bastante complexa, pois envolve diversos aspectos relacionados à farmacoterapia e ao paciente. Outras linhas devem ser investigadas para resolução do caso, principalmente aquelas focadas em aspectos relacionados à utilização do medicamento.

PALAVRAS-CHAVE: Vigilância sanitária de produtos; Controle de qualidade; Lamotrigina; Efetividade; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

This case report describes the laboratory investigation performed by the sanitary surveillance services of São Paulo regarding a suspected technical complaint involving therapeutic failure of lamotrigine 100mg, similar drug, in some patients in a university hospital, in which it was also mentioned an expected drug reaction. Aiming the investigation of a potential quality deviation of the product, weight variation, lamotrigine identification and potency, uniformity of dosage units and dissolution tests were performed on the investigated batch. All tests presented satisfactory results. Thus, the presented case was not associated with any quality deviation of the product. The investigation of adverse drug events is very complex, as it involves different aspects associated with pharmacotherapy and patients. Other points should be investigated to resolve the case, especially those focusing on drug utilization aspects.

KEYWORDS: Health surveillance of products; Quality control; Lamotrigine; Effectiveness; Drug-related side effects and adverse reactions.

INTRODUÇÃO

Estima-se que 11.582.775 prescrições de lamotrigina tenham sido feitas durante o ano de 2018 nos Estados Unidos, representando cerca de 50,9% do total de prescrições de medicamentos estabilizadores de humor e 16,7% de medicamentos anticonvulsivantes¹. A posologia da lamotrigina compreende doses de manutenção entre 100 e 200mg/dia no tratamento da epilepsia e de 200mg/dia no tratamento do transtorno afetivo bipolar².

Embora a lamotrigina seja uma substância bastante eficaz, sua utilização é associada a diferentes reações adversas envolvendo os sistemas gastrintestinal, neurológico e dermatológico, além de outros³. Reações adversas a medicamentos (RAM) são reações nocivas e não intencionais que ocorrem em doses normalmente utilizadas na terapêutica, encontrando-se entre os eventos adversos mais frequentes em ambiente hospitalar⁴.

A Tabela 1 apresenta as reações adversas muito comuns (>1/10) e comuns (>1/100 e <1/10) identificadas durante a realização de ensaios clínicos e a partir de dados de vigilância pós-comercialização, classificadas quanto à frequência, de acordo com a convenção classificatória CIOMS III².

Tabela 1: Reações adversas muito comuns e comuns associadas à utilização de lamotrigina.

Origem dos dados/ Tipos de reações	Reações muito comuns (>1/10)	Reações comuns (>1/100 e <1/10)
Estudos clínicos	Dor de cabeça, exantema cutâneo.	Náusea, vômito, agressividade, irritabilidade, fadiga, sonolência, insônia, tontura, tremor e diarreia.
Pós-comercialização	Náusea, vômito, sonolência, ataxia, vertigem, dor de cabeça, diplopia, visão turva.	Nistagmo, tremor, insônia e diarreia.

Fonte: Adaptado da bula do medicamento de referência².

É possível observar que as reações de náusea e vômito são bastante frequentes para a lamotrigina, sendo que após a comercialização do medicamento, passaram da categoria de “reações comuns” para “reações muito comuns”, de acordo com os dados provenientes da vigilância pós-comercialização².

Na esfera da vigilância sanitária, define-se como queixa técnica (QT) qualquer suspeita de alteração ou irregularidade de um produto ou empresa relacionada a aspectos técnicos/ legais, podendo ou não causar dano à saúde do paciente⁵.

Estudos apontam uma frequência de QT em hospitais nacionais variando entre 9,4% e 61,8% do total de notificações avaliadas, sendo a inefetividade terapêutica - definida como redução ou ausência de efeito clínico esperado do medicamento⁶ - representada por 10,9% a 22,3% do total de QT registradas. Já as RAM respondem por 38,2% a 90,6% do total das notificações⁷⁻⁹.

A investigação de QT associadas à inefetividade terapêutica deve sempre que possível conter a análise laboratorial do produto, sendo os ensaios mais elucidativos aqueles relacionados à identificação e teor da substância ativa, além do ensaio de dissolução no caso de formas farmacêuticas sólidas, uma vez que a causa da inefetividade terapêutica pode estar associada a um desvio da qualidade do produto⁶.

Este relato de caso descreve a investigação laboratorial realizada pela rede de vigilância sanitária de São Paulo (SP) em torno de uma suspeita de QT envolvendo inefetividade terapêutica de lamotrigina, a qual também mencionava manifestação de reação adversa prevista em bula.

RELATO DO CASO

Um hospital universitário do estado de São Paulo pertencente à rede sentinela realizou uma notificação de suspeita de queixa técnica associada ao uso de comprimidos de lamotrigina 100mg, medicamento similar. Foi descrito que alguns pacientes apresentaram inefetividade terapêutica após utilização de um determinado lote do produto, de acordo com relato da equipe médica. O relato também mencionava que os pacientes apresentaram reações de vômito. Com intuito de reverter o quadro, a equipe decidiu pela troca de fabricante do medicamento, obtendo sucesso e cessação das observações clínicas constatadas anteriormente.

A notificação foi processada pelos serviços de Vigilância Sanitária estadual e municipal de SP, definindo-se o encaminhamento do produto para o Laboratório Central de Saúde Pública de SP (Instituto Adolfo Lutz) para realização de análise fiscal do lote em questão, a fim de apurar potenciais desvios de qualidade no mesmo.

Como parte da investigação da queixa técnica, foram realizados os seguintes ensaios físico-químicos: variação de peso, identificação e teor de lamotrigina, uniformidade de doses unitárias e dissolução dos comprimidos.

Para o ensaio de variação de peso, foram pesados 20 comprimidos em balança analítica (AL204, Mettler Toledo, Columbus, EUA) e calculado o peso médio. A variação máxima permitida para os comprimidos é de $\pm 5,0\%$ em relação ao peso médio¹⁰.

Os ensaios de identificação e teor de lamotrigina visam verificar a presença e a quantidade de substância ativa no lote, respectivamente. Tais ensaios foram realizados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), utilizando-se fase móvel composta por tampão fosfato de potássio monobásico 0,02M (Dinâmica, Indaiatuba, Brasil) com pH ajustado para 4,0 e metanol (Merck, Darmstadt, Alemanha), na proporção 62:38.

Os diluentes para a preparação das soluções amostra (amostragem representativa do lote a partir da pulverização dos 20 comprimidos utilizados no ensaio de variação de peso) e padrão (padrão secundário de lamotrigina, potência 100%) foram constituídos por metanol 100% e fase móvel, de acordo com as etapas de diluição realizadas.

Utilizou-se equipamento de HPLC (Waters, Milford, EUA), coluna Nucleodur C18 250x4,6mm, 5µm (Macherey-Nagel, Bethlehem, EUA), detecção por ultravioleta (UV) em 254nm, fluxo de 0,6mL/min, temperatura de 25°C e volume de injeção de 50µL, de acordo com método do fabricante.

A identificação de lamotrigina é realizada por meio da comparação dos cromatogramas obtidos na análise da amostra e do padrão, enquanto que o teor é calculado por meio da comparação da área dos picos correspondentes à lamotrigina. O produto cumpre o teste se apresenta identificação positiva e teor de 90-110% da quantidade de lamotrigina declarada no rótulo.

O ensaio de uniformidade de doses unitárias visa verificar a quantidade de substância ativa por comprimido. A análise foi realizada por variação de peso dos comprimidos. O produto deve apresentar valor de aceitação (VA), obtido por meio de testes estatísticos descritos em compêndio oficial, menor que 15. Caso o VA seja maior que 15, um número maior de comprimidos deve ser testado seguindo-se outros critérios de avaliação¹⁰.

Por fim, o ensaio de dissolução (*in vitro*) permite a avaliação da quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução, vindo a auxiliar na previsão de seu desempenho *in vivo*. Estes resultados são essenciais para o controle de qualidade dos comprimidos, servindo como parâmetro para indicar potenciais problemas de biodisponibilidade, uma vez que a absorção do fármaco a partir do comprimido depende criticamente de sua liberação e dissolução em meio fisiológico¹¹.

Em um aparelho dissolutor (Erweka DT 12R, Heusestamm, Alemanha), seis comprimidos foram colocados em cubas individuais contendo 900mL de tampão fosfato de potássio monobásico 0,05M pH 4,6, na temperatura de 37±0,5°C. Utilizou-se aparato 2 (pás) e velocidade de agitação de 50rpm por 30 minutos, conforme método do fabricante. As alíquotas coletadas foram quantificadas pelo mesmo método descrito no ensaio de teor. Considera-se como satisfatório no mínimo 85% da quantidade de lamotrigina declarada dissolvida.

Todos os ensaios realizados no lote de lamotrigina investigado apresentaram resultados satisfatórios (Tabela 2).

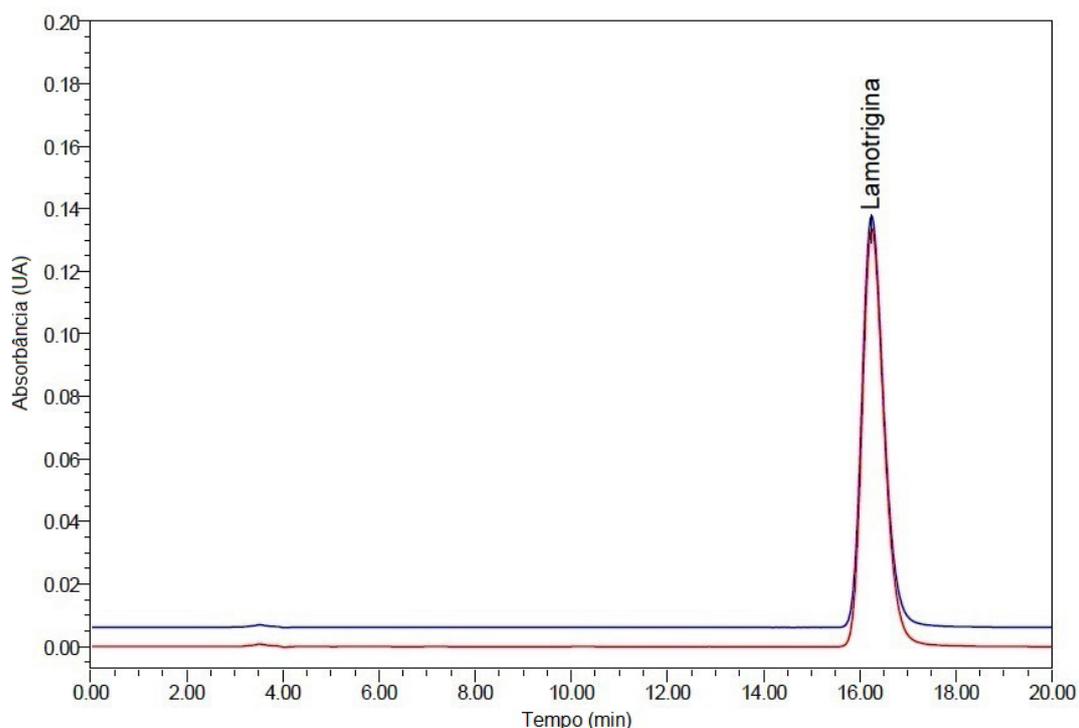
Tabela 2: Resultados dos ensaios realizados nos comprimidos de lamotrigina.

Ensaio	Resultado	Especificação	Conclusão
Varição de peso (%mín-%máx)	-1,4% +1,8%	±5,0% ^a	Satisfatório
Identificação de lamotrigina	Positiva	Positiva ^b	Satisfatório
Teor de lamotrigina	97,0%	90,0-110,0% ^b	Satisfatório
Uniformidade de doses unitárias (VA)	3,5	<15,0 ^a	Satisfatório
Dissolução	>89,6%	>85,0% ^b	Satisfatório

^aFarmacopeia Brasileira, 2010¹⁰. / ^bMétodo do fabricante.

A Figura 1 apresenta os cromatogramas obtidos no ensaio de identificação de lamotrigina, permitindo visualizar o pico referente à substância ativa na amostra e no padrão.

Figura 1: Cromatogramas sobrepostos da amostra (em azul) e do padrão de lamotrigina (em vermelho) referentes ao ensaio de identificação de lamotrigina no lote investigado.



Observa-se que o pico cromatográfico referente à lamotrigina apresenta tempo de retenção coincidente para a amostra e para o padrão nas condições cromatográficas estabelecidas, evidenciando o resultado positivo para o ensaio de identificação de lamotrigina no lote investigado.

As reações de vômito descritas neste relato de caso constituem-se como reações adversas muito comuns (>1/10) previstas na bula do medicamento. Embora sejam previsíveis, o aparecimento dessas reações é bastante desagradável para o paciente. Desconfortos causados pela administração de um medicamento podem comprometer a aderência ao tratamento e conseqüentemente resultar em inefetividade terapêutica.

Relatos de inefetividade terapêutica de medicamentos psicoativos envolvendo troca de fabricantes são descritos na prática e na literatura. Em sua maioria, tais relatos ocorrem após eventuais trocas de fabricante em pacientes clinicamente estabilizados que fazem uso contínuo da medicação³. No entanto, podem também ocorrer sem nenhuma causa aparente durante o curso de tratamentos crônicos, culminando então na troca de fabricante do medicamento como tentativa de reversão do quadro, tal como descrito neste relato de caso.

Maiores detalhes clínicos sobre a RAM não foram disponibilizados junto à notificação de QT que acompanhava

a amostra enviada para análise laboratorial, uma vez que esta era referente à suspeita de inefetividade terapêutica, com fins de investigar um potencial desvio da qualidade do medicamento, sendo parte de uma investigação mais ampla conduzida pela vigilância sanitária. A falta de detalhes relacionados ao caso, tal como número exato de pacientes, avaliação dos prontuários médicos, utilização prévia de outros fabricantes, uso concomitante de outros medicamentos, comorbidades e esquema posológico da lamotrigina se caracteriza como uma limitação do estudo.

A investigação de eventos envolvendo inefetividade terapêutica é bastante complexa, pois envolve aspectos relacionados à farmacoterapia, como adequabilidade do tratamento prescrito, qualidade do medicamento administrado e intercambialidade entre produtos, e aspectos relacionados ao paciente, como aderência ao tratamento, variação no padrão de utilização do medicamento, entendimento do esquema posológico e importância de seu seguimento conforme prescrito⁶.

Durante a investigação de casos de inefetividade terapêutica, deve ser verificado se o tratamento está sendo cumprido. Por muitas vezes, a falta de aderência ao tratamento pelos pacientes tem como causa um efeito não desejado relacionado à segurança ou efetividade do tratamento, ou seja, quando o paciente não se sente bem após administração do medicamento (manifestação de RAM ou outras reações desagradáveis) ou quando não sente nenhum efeito benéfico, respectivamente⁶.

Ressalta-se que no caso apresentado houve relato tanto de RAM quanto de inefetividade terapêutica e, se considerarmos a hipótese de não aderência ao tratamento devido ao aparecimento de RAM (vômito), os dois eventos observados poderiam estar potencialmente relacionados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A qualidade do medicamento foi constatada por meio de ensaios laboratoriais, os quais evidenciaram potência satisfatória, doses uniformes e dissolução suficiente. Desta forma, conclui-se que o caso em questão não estava associado a desvios de qualidade do produto, no que diz respeito aos ensaios realizados. Outras linhas devem ser investigadas para resolução do caso, principalmente aquelas focadas em aspectos relacionados à utilização do medicamento, enfatizando-se ainda a importância do acompanhamento terapêutico pelo farmacêutico clínico em eventos deste tipo.

REFERÊNCIAS

1. Kane SP. Lamotrigine, ClinCalc DrugStats Database, Version 21.1. In: ClinCalc. Updated December 1, 2020. [Internet]. [citado em 2021 Jan 26] Disponível em: <<https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Lamotrigine>>
2. Lamictal (Bula do Profissional). [Internet]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda; 2020 [L1409_Lamictal_com_GDS48_IPI25; expediente 1028821200; citado em 2020 Jun 15]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LAMICTAL>
3. Parker G. Risks associated with lamotrigine prescription: a review and personal observations. *Australas Psychiatry*. 2018;26(6):640-2.
4. Capucho HC. Farmacovigilância Hospitalar - Processos investigativos em Farmacovigilância. *Pharmacia Brasileira*. 2008;XI(67):1-12.
5. RDC nº 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União* 2014; 01 de outubro.
6. Mastroianni PC, Varallo FR. Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos. Porto Alegre: Artmed; 2013.
7. Duarte ML, Batista LM, Albuquerque PMS. Notificações de farmacovigilância em um hospital oncológico sentinela da Paraíba. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2014;5(1):7-11.
8. Francelino EV. Centro de Farmacovigilância do Ceará: análise do perfil de reação adversa a medicamento e queixa técnica. Dissertação. 136p. 2007.
9. Mahmud SDP, Martinbiancho JK, Zuckermann J, Jacoby TS, Santos L, Silva D. Assistência farmacêutica: ações de apoio à qualidade assistencial. *Infarma*. 2006;18(7/8):24-28.
10. Farmacopeia Brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 5ed. Brasília: Anvisa; 2010.

11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI). [Internet]. Brasília: Anvisa; 2002 [citado em 2020 Jul 16]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/353599/recomenda_dissolucao2.pdf/46895c55-9e-66-416b-acb6-713e8addf779