

BOLETIM INFORMATIVO DA OMS SOBRE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

preparado juntamente
com o Centro de Colaboração
da OMS para o Monitoramento
Internacional de Medicamentos,
Uppsala, Suécia

A meta desse Boletim Informativo é divulgar informações sobre a segurança e a eficácia de produtos farmacêuticos, com base em informações recebidas de nossa rede de "oficiais de informação sobre medicamentos" e outras fontes, tais como boletins e diários especializados, assim como parceiros da OMS. As informações são produzidas na forma de resumos em inglês, cujos textos completos podem ser obtidos mediante solicitação no seguinte endereço:

*Quality assurance and Safety:
Medicines, PSM-HTP
World Health Organization,
1211 Geneva 27, Switzerland
E-mail: pals@who.int*

*Este Boletim Informativo também está disponível em nosso website:
<http://www.who.int/medicines> (em inglês)*

*Podem-se obter mais informações sobre reações adversas no seguinte endereço:
WHO Collaborating Centre for International
Drug Monitoring,
Stora Torget 3,
753 20 Uppsala, Sweden
Tel: 00 XX 46-18-65.60.60
Fax: 00 XX 46-18-65.60.80
E-mail: sten.olsson@who-umc.org
Internet: <http://www.who-umc.org>*

Nº 1, 2003

EDITORIAL

Esta primeira edição do boletim para o ano de 2003 chega a você desejando tudo de bom e com muita esperança de mais colaboração quanto à conscientização da segurança de medicamentos e questões afins. Diversas atividades estão em planejamento para 2003 para promover esforços em programas de saúde pública e farmacovigilância. Além disso, o 8º curso internacional de treinamento em farmacovigilância será oferecido na Suécia, em maio de 2003, e a reunião anual dos centros nacionais de farmacovigilância ocorrerá em dezembro, na Índia.

Nesta edição você encontrará algumas notificações e medidas regulatórias referentes à nefazodona, um medicamento que atualmente causa preocupação quanto a notificações de hepatotoxicidade originadas em todo o mundo.

O artigo reflete as dificuldades terminológicas na classificação de algumas substâncias psicoativas como medicamentos de abuso. Claramente, esta é uma área que continuará a evoluir na medida em que as questões de metodologia, definições e termos chave são discutidos e debatidos para um consenso global.

Conteúdo

Assuntos de Regulação

Segurança de Medicamentos

Medicamentos de Interesse Atual

Artigo

ÍNDICE

ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

CISAPRIDA -- Comprimidos de potência mais alta sendo retirados
PREPARADOS DE CODEÍNA -- Produtos retirados devido a problemas de mau uso.....
FITOTERÁPICOS -- " <i>Woman's Accent</i> " deve ser classificado como produto medicinal
MISOPROSTOL -- Recomendação contra o uso para indicação não aprovada
ESTROGÊNIO/ ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA – Advertência contra o uso para prevenção de doença cardiovascular.....
PALIVIZUMABE -- Bula deve esclarecer risco de anafilaxia, reações de hipersensibilidade.....
<i>PIPER METHYSTICUM</i> -- Atualização de regulamentos da Malásia.....
RIBAVIRINA -- Bulas revistas quanto à co-administração com interferon alfa-2b.....
MEDICAMENTOS TRADICIONAIS -- Diversos medicamentos chineses retirados devido à presença de componentes de prescrição e de venda somente em farmácia.....
VALDECOXIBE -- Bula revista para refletir reações de hipersensibilidade e reações cutâneas
ZAFIRLUCAST -- Bula atualizada com recomendações específicas de gerenciamento de pacientes

SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

ACETATO DE CIPROTERONA -- Não autorizado para o propósito único de contracepção
EPOETINA ALFA -- Administração subcutânea e PRCA
ETANERCEPTE -- Uso com IL-1Ra recombinante aumenta a incidência de infecções graves.....
ETANERCEPTE E INFLIXIMABE -- Possível associação com distúrbios linfoproliferativos
FLUOROQUINOLONA -- Notificações de distúrbios de tendões.....
SUCO DE <i>GRAPEFRUIT</i> -- Notificações específicas de interações medicamentosas
INDOMETACINA -- Notificação de caso.....
LEFLUNOMIDA -- Atualização sobre notificações de RAMs
MICONAZOL -- Interação com warfarina
SERTRALINA -- Novas informações de prescrição para alertar contra o uso concomitante com pimozida.....
TAMOXIFENO -- Maior risco de derrame, embolia pulmonar e câncer uterino.....

MEDICAMENTOS DE INTERESSE ATUAL

NEFAZODONA.....

ARTIGO

Medicamentos de Abuso: Problemas de Coleta de Dados, Definições e Avaliação do Risco
--

CISAPRIDA

Comprimidos de potência mais alta sendo retirados

Austrália. A publicação *Australian Prescriber* (Vol. 25, nº 6, 2002) recomenda os leitores que o fabricante de cisaprida decidiu retirar os comprimidos de potência mais alta do medicamento (20 mg)¹. As informações do produto também foram revistas. Todos os pacientes agora precisam de medições da função renal e ECGs antes e durante o tratamento. Medições de acompanhamento devem ser feitas a cada três meses. As preocupações quanto a arritmias cardíacas levaram à colocação de restrições sobre a prescrição de cisaprida². Há poucas condições gastrintestinais que requerem tratamento com cisaprida. Deve ser tentado apenas se os pacientes com gastroparesia ou refluxo gastroesofágico grave não responderem a outros medicamentos³.

Referências:

1. *Australian Prescriber* 25, no. 6, 2002.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.australianprescriber.com> (em inglês).
2. *Australian Prescriber* 23:93, 2000.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.australianprescriber.com> (em inglês).
3. *Australian Prescriber* 24:110-2, 2001.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.australianprescriber.com> (em inglês).

PREPARADOS DE CODEÍNA

Produtos retirados devido a problemas de mau uso

Malásia. A Autoridade de Controle de Medicamentos na Malásia anunciou que preparados líquidos que contêm codeína não estarão disponíveis após 31 de dezembro de 2002. Tal declaração segue sua decisão de cancelar o registro desses produtos devido ao crescente problema de mau uso e abuso da codeína na Malásia.

Referência:

Cough preparations containing codeine. Berita Ubat-ubatan 19:5, Aug 2002.

FITOTERÁPICOS

"*Woman's Accent*" deve ser classificado como produto medicinal

Reino Unido. A Agência de Controle de Medicamentos (MCA) determinou que "*Woman's Accent*", um produto fitoterápico comercializado no Reino Unido, deve ser classificado como Produto Medicinal, necessitando de licença. *Woman's Accent* contém diversos ingredientes, como *Blessed thistle*, *Dong Quai*, *Wild Yam* e *Black cohosh*. Segundo a MCA, julgou-se o produto como medicamento, uma vez que alega aliviar problemas menstruais, evitar perda óssea, inibir o crescimento de células cancerosas e restaurar a função sexual, equilibrar os níveis de progesterona e de outros hormônios e promover diurese. Essas alegações não atendem os critérios de isenção da licença.

Referência:

MCA's Final Determination issued by the Borderline Section, 30 Dec 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.mca.gov.uk/ourwork/licensingmeds> (em inglês).

MISOPROSTOL

Recomendação contra o uso para indicação não aprovada

Malásia. Após a recomendação da Autoridade de Controle de Medicamentos da Malásia, a Pharmacia Corp publicou uma carta do tipo "*Dear Doctor*" recomendando contra o uso para indicação não aprovada de misoprostol intravaginal ou oral em gestantes para indução do parto, uma vez que sua segurança ainda não foi estabelecida. Nos Estados Unidos, a medicamento é aprovada para uso com mifepristona para induzir aborto em gestações de até 49 dias (Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos, nº 3, 2002).

Referência:

MADRAC News, Berita Ubat-ubatan 19:8-9, Aug 2002.

ESTROGÊNIO/ ACETATO DE MEDROXIProgesterona **Advertência contra o uso para prevenção de doença cardiovascular**

EUA. Em Agosto de 2002, a Wyeth Pharmaceuticals, em cooperação com a FDA norte-americana, fez revisões importantes na rotulagem de preparados conjugados de estrogênio e medroxiprogesterona (Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 4, 2002). A FDA reviu cuidadosamente os resultados do estudo da *Women's Health Initiative* e trabalhou com a Wyeth para desenvolver uma nova bula para esses produtos (preparados de estrogênio conjugado e de estrogênio e medroxiprogesterona Premarin, Prempro e Premphase). A monografia desses produtos incluirá agora uma nova advertência destacando os maiores riscos de doença cardíaca, ataques cardíacos, derrames e câncer de mama. Os produtos são indicados para as seguintes condições:

- Tratamento de sintomas vasomotores moderados a graves (como ondas de calor) associados à menopausa;
- Tratamento de sintomas moderados a graves de atrofia vulvar e vaginal (ressecamento e irritação) associados à menopausa. Quando esses produtos são prescritos somente para o tratamento de sintomas de atrofia vulvar e vaginal, devem ser considerados produtos vaginais tópicos;
- Prevenção de osteoporose pós-menopausa. Quando esses produtos são prescritos somente para a prevenção de osteoporose, devem ser considerados tratamentos aprovados não estrogênio; produtos de estrogênio e combinados de estrogênio-progestina devem ser considerados apenas para mulheres com risco significativo de osteoporose, que ultrapassem os riscos do medicamento.

Os profissionais de saúde são recomendados a prescrever estrogênio e estrogênio combinado com progestina na dose mais baixa e pela menor duração, consistente com as metas do tratamento. A FDA também solicitou aos outros fabricantes de produtos de estrogênio e de combinação de estrogênio mais progestina a fazer alterações similares nas bulas de seus produtos.

Referências:

1. FDA Press Release, 8 Jan 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).
2. 'Dear Healthcare Professional' letter from Wyeth Pharmaceuticals, 6 Jan 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

PALIVIZUMABE

Bula deve esclarecer risco de anafilaxia, reações de hipersensibilidade

EUA. A MedImmune Inc fez diversas alterações recentes às informações de prescrição do palivizumabe (Synagis) usado na prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo Vírus Respiratório Sincicial (VRS) em pacientes pediátricos com maior risco de doença do VRS. A seção de Alertas foi modificada para observar que foram notificados casos muito raros de anafilaxia (< 1 caso a cada 100.000 pacientes) após a reexposição ao palivizumabe (Synagis); reações de hipersensibilidade raras agudas graves também foram notificadas com exposição inicial ou reexposição ao palivizumabe. A seção recomenda que a terapia com palivizumabe deva ser descontinuada permanentemente se ocorrer reação hipersensibilidade grave e a nova administração deva ser tomada com muito cuidado, em caso de reações de hipersensibilidade mais leves. No caso de anafilaxia ou reações alérgicas graves, devem ser administrados medicamentos apropriados (por exemplo, epinefrina) com o cuidado médico adequado. A seção de Superdosagem das informações de prescrição também foi modificada para refletir os dados de pós-comercialização, que sugerem que, dentro de uma única temporada de VRS, os eventos adversos após uma sexta dose ou maior de palivizumabe têm características e frequência similares àqueles que ocorrem após as 5 doses iniciais.

Reports in WHO file:

Anaphylactic shock 1, anaphylactoid reaction 2

Referência:

'Dear Healthcare Professional' letter from MedImmune Inc, 26 Nov 2002.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

PIPER METHYSTICUM

Atualização de regulamentos da Malásia

Malásia. O Comitê Consultivo de Reações Adversas da Malásia (MADRAC) notifica que a Autoridade de Controle de Medicamentos (DCA) no país decidiu estender a retirada, feita em dezembro de 2001, de produtos contendo extrato de kava com acetona para incluir todos os produtos que contêm kava. As decisões regulatórias sobre produtos de kava tomados em outros lugares do mundo podem ser encontradas em edições anteriores do Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos.

Referência:

MADRAC News, Berita Ubat-ubatan 19:8-9, Aug 2002.

RIBAVIRINA

Bulas revistas quanto à co-administração com interferon alfa-2b

Japão. A Divisão de Segurança da Agência de Segurança Farmacêutica e Alimentar (Ministério da Saúde, Trabalho e Bem Estar, MHLW) no Japão orientou a Schering Plough, fabricante de cápsulas, a rever a bula da ribavirina (Rebetol) para refletir a possibilidade de hemorragia cerebral quando co-administrada com interferon alfa-2b (Intron A) no tratamento de hepatite C. Essa diretriz, publicada em setembro de 2002, teve base em quatro casos (incluindo uma morte) de hemorragia intracerebral e uma morte devido a hemorragia subdural notificada à época. Desde então, o MHLW recebeu mais 11 notificações de hemorragia intracerebral. A co-administração de ribavirina (Rebetol) e interferon alfa-2b (Intron A), na qualidade de tratamento mais efetivo de hepatite C, recebeu a aprovação formal em novembro de 2001. Estima-se que até agora aproximadamente 26.000 pacientes tenham recebido essa terapia. As revisões da bula refletirão que foi notificada hemorragia cerebral em pacientes que recebiam concorrentemente ribavirina e interferon alfa-2b, que o risco de hemorragia cerebral é elevado em pacientes com hipertensão e diabetes, e que os medicamentos devem ser administrados com cautela em pacientes com histórico presente ou passado ou, ainda, familiar de hipertensão e/ ou diabetes, bem como em pacientes com pouca tolerância à glicose. Revisões similares também serão feitas na bula do interferon alfa-2b (Intron A).

Referências:

1. *Pharma Japan 1812/23, Sept 2002.*
2. *MHLW Press Release, 15 Oct 2002.*

MEDICAMENTOS TRADICIONAIS

Diversos medicamentos chineses retirados devido à presença de componentes de prescrição e de venda somente em farmácia

Nova Zelândia. A Autoridade de Segurança de Medicamentos do Ministério da Saúde na Nova Zelândia (Medsafe) está ordenando a retirada de diversos medicamentos tradicionais chineses vendidos como remédios fitoterápicos, porque se descobriu que contêm medicamentos controlados e substâncias tóxicas. Os produtos a serem retirados incluem:

- Cápsulas Guan Xin Su He, pílulas Long Dan Xie Gan Wan, sachês Zhiyuan Xinqinkeli – todos contêm ácido aristolóquico, que foi associado a danos renais graves e câncer do trato urinário;
- Comprimidos Wei Ge Wang – contêm o medicamento de prescrição sildenafil;
- Comprimidos Sang Ju Gan Mao Pian – contêm os medicamentos de venda somente em farmácia diclofenac (um agente antiinflamatório não esteróide) e clorofeniramina (um anti-histamínico);
- Cápsulas Yen Qiao Jie Du Pian – contêm clorofeniramina, diclofenac e paracetamol;
- Comprimidos Niu Huang Jie Du Pian – contêm 4% de arsênico;
- Pílulas Xiaoke Wan – contêm glibenclamida, um agente hipoglicêmico de venda somente com prescrição;
- Creme Shuen Feng – contêm ketoconazol, um agente antifúngico de prescrição;
- *Drops* Dezhong Rhinitis – contêm cloridrato de efedrina.

O Diretor Geral de Saúde da Nova Zelândia publicou uma declaração solicitando às pessoas que parassem de tomar esses produtos e procurassem seus médicos. A Medsafe solicitou a todos os importadores e distribuidores de medicamentos tradicionais chineses que interrompessem toda a distribuição e venda desses produtos, retirassem-nos dos locais de venda no varejo e assegurar que outros produtos que eles vendam não contenham medicamentos controlados. A Medsafe também

escreveu a todos os clínicos gerais, alertando-os sobre esses produtos, descrevendo os riscos associados ao seu uso e fazendo recomendações sobre o gerenciamento apropriado das pessoas expostas a esses medicamentos.

Referência:

Media Release, 21 Jan 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.medsafe.govt.nz> (em inglês).

VALDECOXIBE

Bula revista para refletir reações de hipersensibilidade e reações cutâneas

EUA. A Pharmacia e a Pfizer atualizaram a seção de Alertas na bula de comprimidos de valdecoxibe (Bextra) para incluir reações de hipersensibilidade (reações anafiláticas e angioedema) e reações cutâneas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa e eritema multiforme como possíveis reações adversas com o produto. A seção de Contra-indicações recomenda que o valdecoxibe (Bextra) não deve ser dado a pacientes que demonstraram reações alérgicas a sulfonamidas. Tais atualizações têm base em notificações de vigilância pós-comercialização dessas reações ocorrendo com valdecoxibe (Bextra) em paciente com ou sem histórico de reações alérgicas a sulfonamidas. Nos Estados Unidos, o valdecoxibe (Bextra) é indicado para o alívio de sinais e sintomas de osteoartrite e artrite reumatóide em adultos, assim como para o tratamento de dismenorréia primária.

Reports in WHO file:

Face oedema 1, oedema peripheral 1

Referência:

'Dear Healthcare Professional' letter from Pharmacia Corporation and Pfizer Inc, 13 Nov 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

ZAFIRLUCAST

Bula atualizada com recomendações específicas de gerenciamento de pacientes

Canadá. Com base em notificações de vigilância pós-comercialização, a AstraZeneca Canada Inc fez alterações específicas na bula do zafirlucast (Accolate), indicado para a profilaxia e tratamento crônico de asma em adultos e crianças a partir de 12 anos de idade¹. A seção de Alertas (Efeitos Hepáticos) recomenda agora que o zafirlucast (Accolate) deve ser descontinuado imediatamente após sinais ou sintomas de disfunção hepática, sem aguardar outra confirmação de hepatotoxicidade. Se os testes de função hepática (ALT no soro) forem consistentes com a disfunção hepática, a terapia com zafirlucast (Accolate) não deverá ser reiniciada. E, se não existir outra causa atribuível à hepatotoxicidade, o paciente não deve ser reexposto ao produto. O zafirlucast não é recomendado a pacientes com enfraquecimento hepático, incluindo cirrose hepática. Além disso, a seção de Reações Adversas fornece informações adicionais de que os casos de hepatite sintomática (com ou sem hiperbilirrubinemia) sem outra causa atribuível e, raramente, hiperbilirrubinemia sem outros testes de função hepática elevada foram notificados, principalmente em mulheres, com 40 mg/ kg do medicamento. Na maioria dos casos, mas não em todos, os sintomas diminuíram e as enzimas hepáticas voltaram ao normal ou próximas do normal após a descontinuação do tratamento; em casos raros, a situação progrediu para insuficiência hepática.

A empresa também publicou uma recomendação² com as informações de que os pacientes sendo tratados com zafirlucast (Accolate) devem consultar seu médico sobre os sintomas que tiverem, como náusea, fadiga, perda de apetite, sintomas de gripe, dor no lado direito do abdome, abaixo das costelas, cor amarelada nos olhos etc.

Referências:

1. 'Dear Healthcare Professional' letter from AstraZeneca Canada Inc, 7 Oct 2002 (posted on website on 18 Dec 2002).
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
2. 'Public Advisory' from AstraZeneca Canada Inc, 18 Dec 2002.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

ACETATO DE CIPROTERONA

Não autorizado para o propósito único de contracepção

Canadá. Em uma recomendação recente publicada em dezembro de 2002, a Health Canada reiterou as seguintes questões importantes sobre segurança quanto ao uso de acetato de ciproterona (Dianette). Os prescritores devem lembrar que:

- O acetato de ciproterona (Dianette) não é indicado para uso somente como contraceptivo oral;
- O acetato de ciproterona (Dianette) é um tratamento para acne grave em mulheres que não responderam a antibióticos orais, ou para hirsutismo moderadamente grave;
- O tratamento deve ser retirado 3 a 4 ciclos após a condição tratada ser plenamente resolvida;
- A incidência de tromboembolia venosa em usuários de acetato de ciproterona é maior que em mulheres que usam contraceptivos orais combinados de estrogênio em doses baixas;
- Mulheres que têm acne grave ou hirsutismo podem ter um risco cardiovascular inerentemente maior.

Referência:

Health Canada Warnings/Advisories, 23 Dec 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

EPOETINA ALFA

Administração subcutânea e PRCA

Reino Unido. Em junho de 2002, a Janssen Ortho Inc, Canadá, publicou uma carta (Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 2, 2002) que alertava os profissionais de saúde contra a administração subcutânea (SC) de epoetina alfa (Eprex) em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), uma vez que pode precipitar aplasia pura de células vermelhas (APCV) nesses pacientes. Mais recentemente, em dezembro de 2002, o Comitê de Segurança de Medicamentos do Reino Unido publicou uma carta de alerta com as seguintes informações adicionais:

- As condições recomendadas de armazenagem da epoetina alfa (entre 2 e 8 graus Celsius) devem ser cumpridas todo o tempo. Essa determinação é considerada relevante em vista da aparente associação entre a epoetina alfa, APCV e condições de armazenagem não cumpridas;
- Em outras indicações aprovadas, não há evidências de um risco maior de APCV e a epoetina alfa (Eprex) pode ser administrada subcutaneamente.

Noruega. A Agência Médica Norueguesa também alertou os médicos quanto à ocorrência de APCV vinculada à epoetina alfa e quanto a uma alteração correspondente da bula, que recomenda que a epoetina alfa (Eprex) seja dada por via intravenosa em pacientes com IRC. A agência observa que, na Noruega, até o momento, apenas um caso de APCV associada ao uso SC de epoetina alfa foi notificado.

Malásia. O Comitê Consultivo de Reações Adversas da Malásia (MADRAC) recebeu uma notificação de APCV que ocorreu em um paciente 2 meses após iniciar o tratamento com epoetina alfa (Eprex).

Referências:

1. *Communication from Chairman, Committee on Safety of Medicines, UK, (Ref. CEM/CMO/2002/17), 12 Dec 2002.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.info.doh.gov.uk> (em inglês).
2. *Harg P, Buajordet I, Madsen S. Eprex: should be administered intravenously in order to reduce the risk for erythroplasia. Nytt om Legemidler 25: 8, Nov 2002.*
3. *MADRAC News, Berita Ubat-ubatan 19:8-9, Aug 2002.*

ETANERCEPTE

Uso com IL-1Ra recombinante aumenta a incidência de infecções graves

Canadá. A Amgen Canada Inc, em consulta com a Health Canada, alerta os profissionais de saúde sobre o maior risco de infecções graves em pacientes tratados com uma combinação de etanercepte e o antagonista do receptor da interleucina-1 recombinante humana (IL-1Ra, Kineret) do que em pacientes tratados com etanercepte somente. Esse alerta tem base em um teste clínico recentemente concluído nos Estados Unidos, que comparou a eficácia e a segurança do etanercepte sozinho com o etanercepte mais IL-1Ra (Kineret) em pacientes com artrite reumatóide. O teste demonstrou que:

- Os pacientes que recebem IL-1RA e etanercepte concorrentemente tinham uma incidência maior de infecções graves do que os pacientes que recebiam somente etanercepte;
- A combinação não teve benefício terapêutico durante o tratamento com etanercepte somente;
- A Amgen Canada Inc, em acordo com a Health Canada, alterará as Informações de Prescrição no Canadá para incluir essas observações.

Referência:

'Dear Healthcare Professional' letter from Amgen Canada Inc, 17 Dec 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

ETANERCEPTE E INFLIXIMABE

Possível associação com distúrbios linfoproliferativos

EUA. Uma revisão feita pela FDA e o Instituto Nacional do Câncer de notificações da MedWatch sugere que o etanercepte e o infliximabe podem estar associados a distúrbios linfoproliferativos. Entre novembro de 2001 e setembro de 2002, 68 casos de linfomas, 'possivelmente ou provavelmente' associados a esses dois medicamentos, foram notificados à FDA por meio do sistema de notificações de eventos adversos. Foram recebidas 26 notificações anteriormente, entre maio de 1999 e 2000; 18 dessas notificações envolveram o tratamento com etanercepte e foi diagnosticado linfoma em média 8 semanas após o início da terapia. Segundo os pesquisadores, embora não se possa estabelecer conclusões definitivas nessa fase, o fato de que o período latente era bastante similar ao associado a linfomas que se desenvolvem com terapia imunossupressora para pacientes receptores de transplante de órgãos envolve ainda mais esses produtos. Os pesquisadores também descobriram que, em dois pacientes, um tratado com etanercepte e o outro com infliximabe, houve regressão de seu linfoma quando o tratamento foi descontinuado. Eles recomendam que os pacientes devam ser monitorados quanto a "remissão espontânea" após a retirada do agente para ver se a quimioterapia citotóxica pode ser evitada, caso as condições clínicas dos pacientes permitam.

Referência:

Arthritis Rheum 46:3151-3158, 2002.

FLUOROQUINOLONA

Notificações de distúrbios de tendões

Austrália. Até dezembro de 2002, 112 casos de distúrbios de tendões associados a fluoroquinolona foram registrados no Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália. Trinta casos envolveram ruptura de tendão. A ciprofloxacina foi o medicamento envolvido na maioria dos casos (100 casos), seguida da norfloxacina (9 casos) e um caso envolveu cada uma das seguintes substâncias: gatifloxacina, enoxacina e moxifloxacina. Nos 106 casos em que foi notificada a idade do paciente, 73 tinham mais de 60 anos e 20 estavam na casa dos 50; 47 pacientes estavam recebendo corticosteróides orais concomitantes. O ADRAC lembra os prescritores que a idade crescente e o uso concomitante de corticosteróides são fatores de risco estabelecidos para distúrbios de tendões associados a fluoroquinolona.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 15, Dec 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.health.gov.au> (em inglês).

SUCO DE GRAPEFRUIT

Notificações específicas de interações medicamentosas

Austrália. O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu 14 notificações, até dezembro de 2002, descrevendo possíveis interações medicamentosas com suco de

grapefruit. A maioria das notificações envolve interações com antagonistas do canal de cálcio diidropiridina (5 notificações) e inibidores da HMG-CoA reductase (estatinas, 5 notificações). O comitê lembra os prescritores que diversas classes de medicamentos podem interagir com suco de *grapefruit* e que os pacientes que recebem esses medicamentos devem ser conscientizados sobre essa possibilidade. Anteriormente, em junho de 2002, a Health Canada havia publicado um alerta similar sobre a possível interação de suco de *grapefruit* com certas substâncias medicamentosas, afetando seu metabolismo, levando a concentrações plasmáticas mais elevadas desses medicamentos com conseqüências graves e até mesmo ameaçadoras à vida (Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 3, 2002).

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 14, Dec 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.health.gov.au> (em inglês).

INDOMETACINA

Notificação de caso

Malásia. O Comitê Consultivo de Reações Adversas da Malásia (MADRAC) recebeu uma notificação de caso de uma mulher que desenvolveu uma fistula reto-vaginal complicada por incontinência fecal após o uso de indometacina intravaginal para supressão do trabalho de parto. Posteriormente, ela precisou de reparação do esfíncter anal e da fístula reto-vaginal.

Referência:

MADRAC News, Berita Ubat-ubatan 19:8-9, Aug 2002.

LEFLUNOMIDA

Atualização sobre notificações de RAMs

Canadá. Entre 29 de março de 2002 e 31 de maio de 2002, a Health Canada recebeu 99 notificações de reações adversas suspeitas associadas a leflunomida (Arava), 79 das quais eram graves e quatro das quais tiveram um resultado fatal. As notificações incluíram reações hematológicas (20), reações hepáticas e biliares (11) e reações respiratórias (11). Além disso, 15 notificações envolveram o uso concomitante de leflunomida e metotrexato, uma combinação associada ao aumento de toxicidade e não aprovada no Canadá. Lembrem-se os profissionais de saúde sobre a possibilidade de reações adversas graves à leflunomida e que esses riscos podem aumentar com o uso concomitante de metotrexato; recomenda-se o monitoramento rígido das funções hepática e medular de todos os recipientes de leflunomida.

Referências:

1. McNorran M. Adverse reactions to natural health products. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 12: 1-2, Oct 2002.
2. Looand-Stiver L, Murty M. Leflunomide (Arava): haematologic, hepatic and respiratory reactions. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 12: 2-3, Oct 2002.

MICONAZOL

Interação com warfarina

Austrália. O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu 18 notificações envolvendo interações medicamentosas entre o gel oral de miconazol (gel oral Daktarin) e warfarina com um conseqüente aumento dos valores INR (Razão Normalizada Internacional). Em 17 casos, a interação envolveu um aumento clinicamente significativo do INR com valores variando entre 7,5 e 18, e ocorreu dentro de 1 a 2 semanas do início do miconazol. A retirada de um ou ambos medicamentos foi necessária na maioria dos casos; ao menos nove pacientes precisaram de vitamina K e cinco precisaram de tratamento com plasma fresco congelado. Considerando que o miconazol está disponível sem prescrição, lembrem-se tanto os farmacêuticos como os médicos que fiquem atentos à possibilidade de tal interação.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 14-15, Dec 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.health.gov.au> (em inglês).

SERTRALINA

Novas informações de prescrição para alertar contra o uso concomitante com pimozida

EUA. A Pfizer Inc, sob recomendação da FDA norte-americana, informa os profissionais de saúde sobre uma alteração nas informações de prescrição de comprimidos e concentrado oral de cloridrato de sertralina (Zoloft). Essa recomendação foi publicada após um estudo ter mostrado que a administração concomitante de cloridrato de sertralina (Zoloft, 200 mg) em pacientes que receberam uma única dose de pimizida (2 mg) aumentou a concentração plasmática de pimizida em cerca de 40%. O mecanismo dessa interação permanece desconhecido. Segundo a Pfizer, dado o estreito índice terapêutico da pimizida e o fato de que a interação ocorreu com uma dose baixa de pimizida, a administração concomitante de sertralina (Zoloft) e pimizida deve ser contra-indicada. As seções de Contra-indicações e Precauções da sertralina foram modificadas adequadamente para refletir essas novas informações. A sertralina (Zoloft) é indicada para o tratamento de depressão maior, distúrbio do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático e distúrbio disfórico pré-menstrual, e a pimizida para o tratamento da síndrome de Tourette.

Referência:

Letter from Pfizer Inc, Nov 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

TAMOXIFENO

Maior risco de derrame, embolia pulmonar e câncer uterino

Canadá. A Health Canada publicou informações importantes de segurança sobre o tamoxifeno e a incidência de malignidade uterina, derrame e embolia pulmonar. Essas informações seguem a publicação recente de informações obtidas no estudo do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention, no qual as mulheres com alto risco de câncer de mama ou com carcinoma ductal *in situ* receberam tamoxifeno para a prevenção do câncer de mama. Na população do estudo, as taxas de incidência para malignidade uterina, derrame e embolia pulmonar eram até 3 vezes maiores com tamoxifeno do que com placebo. A Health Canada enfatizou que o uso de tamoxifeno para a prevenção do câncer de mama não é uma indicação aprovada no Canadá. No entanto, na indicação aprovada para o tratamento de câncer de mama em tumores com receptor de estrogênio positivo, considerou-se que os benefícios de usar o tamoxifeno superam os riscos potenciais. Contudo, médicos e pacientes devem discutir os riscos e os benefícios antes de iniciar o tratamento com tamoxifeno. Os pacientes que estão tomando tamoxifeno devem notificar seu médico imediatamente sobre sintomas de fraqueza ou dormência da face, braços ou pernas, bem como problemas de fala ou visão que possam indicar derrame; inchaço das pernas, dor no peito ou respiração curta, que possam indicar coágulos sanguíneos; e dor abdominal ou sangramento vaginal anormal, que possam indicar câncer do útero. Os pacientes devem informar seu médico se tiverem histórico de derrame ou eventos parecidos, coágulos sanguíneos ou câncer uterino.

Reports in WHO file:

Uterine carcinoma 43, uterine fibroid 46, uterine neoplasm 25

Referência:

Health Canada Advisory, 26 Nov 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

NEFAZODONA

Nefazodona (Serzone, Serzonil, Nefadar, Dutonin, Rulivan) é um antidepressivo com estrutura e mecanismo de ação distintos dos de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) e antidepressivos tricíclicos. O produto foi comercializado mundialmente desde 1994. Estima-se que esse medicamento tenha sido prescrito a 11 milhões de pessoas até agora.

Como ocorre com muitos outros antidepressivos mais novos, reações adversas de natureza hepatobiliar foram associadas ao uso de nefazodona. Em sua reunião de setembro de 2000, o Comitê de Reações Adversas a Medicamentos (MARC) na Nova Zelândia observou que foi registrada uma taxa de reações hepáticas a nefazodona da ordem de 3,9/1000 junto ao New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme – IMMP (Programa de Monitoramento Intensivo de Medicamentos da Nova Zelândia). Àquela época, 235 notificações de reações hepáticas associadas à nefazodona tinham sido registradas no banco de dados da OMS de reações adversas a medicamentos. Com base nesses dados, o MARC recomendou solicitar à empresa que atualizasse a bula, retirando o comentário de que não havia sido estabelecida uma relação causal entre a nefazodona e um aumento das enzimas hepáticas e hepatite⁽¹⁾.

Desde que o medicamento foi introduzido no Canadá (1994) até 24 de julho de 2002, a Health Canada registrou, no total, 123 notificações de reações adversas de natureza biliar associadas a nefazodona. A Health Canada, em julho de 2001, publicou uma recomendação relativa ao risco de danos hepáticos graves associados ao uso de nefazodona. Também orientou os fabricantes de vários preparados de nefazodona (Serzone-5HT2, Lin-Nefazodona e Apo-Nefazodona) a publicarem cartas a profissionais de saúde recomendando que os pacientes sejam informados sobre o risco de efeitos hepatotóxicos antes do início da terapia com nefazodona e que seja realizado um monitoramento rígido, caso sejam desenvolvidos sinais de hepatotoxicidade ou aminotransferase hepática ou níveis de bilirrubina anormais durante o tratamento^(2, 3).

A nefazodona foi registrada na Suécia em 1995⁽⁴⁾, e posteriormente foi retirada do mercado em 2002 quando a empresa (Bristol-Myers Squibb, BMS) retirou voluntariamente o produto da Suécia em meio a preocupações com reações adversas de natureza hepática. A Junta de Avaliação de Medicamentos da Holanda anunciou em novembro de 2002 que investigaria a nefazodona (Dutonin) e os efeitos hepáticos notificados com o medicamento. Pouco depois, em uma carta de dezembro de 2002 à Junta de Avaliação de Medicamentos da Holanda (CBG) a BMS anunciou que suspenderia voluntariamente as vendas de nefazodona na Holanda após abril de 2003; a empresa também planejou notificar as autoridades holandesas sobre uma retirada similar na Dinamarca em um futuro próximo. Mais recentemente, no dia 8 de janeiro de 2003, a empresa anunciou seu plano de interromper a venda de nefazodona em todos os países europeus, enquanto continua a comercializar o medicamento fora da Europa⁽⁵⁾. Segundo um porta-voz da empresa, essa medida foi movida por motivos comerciais. Após a decisão da empresa e com base no resultado de uma avaliação benefício-risco, a Agência Espanhola de Medicamentos apoiou a suspensão voluntária na Espanha. A Agência sustentou que o risco de hepatotoxicidade superou as possíveis vantagens terapêuticas da nefazodona em relação a outros antidepressivos disponíveis. Os prescritores foram orientados a não iniciar novos pacientes com nefazodona e a prescrever tratamentos alternativos aos pacientes atualmente em tratamento com nefazodona⁽⁶⁾.

Nos Estados Unidos, por meio de notificações espontâneas via MedWatch, 109 casos de danos hepáticos graves vinculados à nefazodona (Serzone) foram notificados. Em ao menos 23 casos, os usuários de nefazodona (Serzone) tiveram insuficiência hepática e 16 foram submetidos a transplante de fígado e/ou morreram. A FDA estima que a taxa notificada de insuficiência hepática em pacientes que usaram nefazodona (Serzone) por ao menos um ano é de aproximadamente um caso em cada 250.000 a 300.000, e a insuficiência hepática ocorre nas 2 primeiras semanas a 6 meses do início da terapia. A BMS, sob recomendação da FDA, acrescentou uma advertência às informações de prescrição da nefazodona, advertindo sobre notificações de insuficiência hepática com o medicamento, a necessidade de estar atento quanto a esses efeitos etc.⁽⁷⁾

Além das notificações de hepatotoxicidade, notificações pós-comercialização de priapismo, hipotensão freqüente (porém não grave) e episódios ocasionais de síncope manifesta foram notificados com a nefazodona. As interações medicamentosas também são considerações importantes. A nefazodona é metabolizada pela enzima CYP4503A4 e é um agente inibidor dela. Assim, outros medicamentos que inibem a CYP4503A4 (ketoconazol, eritromicina e itraconazol) podem atrasar a depuração da nefazodona. Em contraste, medicamentos como a carbamazepina e a rifampina podem aumentar a depuração da

nefazodona por meio da indução da CYP4503A4. A nefazodona é contra-indicada para pacientes que tomam astemizol, terfenadina ou cisaprida⁽⁸⁾.

Até o momento, há 449 notificações de reações hepáticas associadas à nefazodona no banco de dados de RAMs da OMS. A maior parte dos dados de RAMs com nefazodona (assim como com a maioria dos medicamentos) origina-se de notificações espontâneas, um sistema inerentemente limitado por uma tendência de não notificação, entre outros fatores. Nesse ponto, os números apresentados podem não ser muito representativos da natureza real do problema. A nefazodona permanecerá sendo uma molécula de interesse e vigilância, ao menos nos países em que continuar disponível.

Referências:

1. *Minutes of the New Zealand Medicines Adverse Reactions Committee meeting, 6 Sept 2000.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.medsafe.govt.nz> (em inglês).
2. *'Dear Healthcare Professional' letter from Apotex Inc, Canada, 28 June 2001.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
3. *Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 13, Issue 1, Jan 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
4. *WHO ADR Newsletter, 1, pg 4, 1998.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.who-umc.org> (em inglês).
5. *Reuters News, as reported on UK Medical Information (UKMI) website* <http://www.druginfzone.org> (em inglês).
6. *Communication to Health Professionals from Spanish Medicines Agency, 7 Jan 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/nefazodona.asp> (em inglês).
7. *'Dear Healthcare Practitioner' letter from Bristol-Myers Squibb.*
Disponível na Internet no endereço: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/serzone_deardoc.PDF (em inglês).
8. *Canadian Journal of Psychiatry 47:375-377, 2002.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.cpa-apc.org> (em inglês).

Medicamentos de Abuso: Problemas de Coleta de Dados, Definições e Avaliação do Risco

Tokuo Yoshida, Quality Assurance and Safety: Medicines, Essential Drugs and Medicines Policy, WHO

O Relatório de 1969 do Comitê Especialista da OMS sobre Dependência de Medicamentos define *abuso de medicamentos* como um “uso excessivo de medicamentos, persistente ou esporádico, inconsistente com a prática médica aceitável ou não relacionado a ela”. Os medicamentos de abuso são controlados internacionalmente pela Organização das Nações Unidas. A OMS, dentro desse sistema, determina o *risco de abuso* (probabilidade de abuso) e a *utilidade terapêutica* de substâncias psicoativas e propõe seu acréscimo, remoção ou transferência a listas apropriadas de substâncias controladas. Desde 1949, por meio de seu Comitê de Especialistas em Dependência de Medicamentos, a OMS reviu mais de 400 substâncias. A OMS também está envolvida no processo de desenvolver diretrizes para melhorar a prescrição de medicamentos controlados, visando evitar a dependência e o abuso.

A avaliação do *risco de abuso* exige dados relevantes. Apesar do recente avanço metodológico em estudos de laboratório, o abuso real é freqüentemente difícil de prever com base apenas em resultados de testes laboratoriais, tanto em animais como em humanos. Os dados epidemiológicos, no entanto, são muito escassos. Apenas um pequeno número de países com recursos adequados possui um sistema de coleta de dados em funcionamento para medicamentos em abuso, por meio de informações coletadas via consumidores abusivos de medicamentos que procuram tratamento. Estudos para medir o abuso de medicamentos são dispendiosos e não é possível realizá-los em países com restrições de recursos. Nessas condições prevalentes de dados limitados e escassos de abuso de medicamentos, as informações do Centro de Colaboração da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos na Suécia foram de valor significativo. Esse centro, popularmente conhecido como Uppsala Monitoring Centre (UMC), mantém um banco de dados de reações adversas a medicamentos de medicamentos terapêuticos de 70 países de todo o mundo. Os Termos da OMS de Reações Adversas a Medicamentos (WHO-ART), tais como *abuso de medicamentos*, *dependência de medicamentos*, *síndrome de retirada* etc. torna esse sistema sensível o bastante para detectar o risco de dependência no uso terapêutico.

Contudo, apesar das vantagens óbvias, a interpretação dos dados e a notificação de dados de RAMs associados a abuso não são isentos de complicações. A confusão de terminologia é bastante comum; a confusão mais freqüente é sobre a relação entre *síndrome de retirada* e *dependência do medicamento*. A definição moderna de dependência de medicamento não exige retirada nem tolerância, uma vez que um indivíduo pode se tornar dependente de um medicamento sem necessariamente desenvolver tolerância ou demonstrar sintomas de retirada com a descontinuação do medicamento. Todavia, a ênfase excessiva nessas afirmações pode levar ao conceito errôneo oposto de que a retirada não tem relação com a dependência. Quando um indivíduo tem dificuldade de gerenciar a necessidade de repetidas doses do medicamento para se sentir bem ou para evitar sentir-se mal, a pessoa é considerada “dependente” do medicamento. Portanto, uma retirada grave pode (mas não sempre) levar à dependência.

Os ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina) oferecem um estudo de caso útil para compreender questões de avaliação do risco de dependência para medicamentos que agem sobre o sistema nervoso central. Declara-se que, embora as reações de retirada possam ocorrer na interrupção da terapia, as evidências clínicas e pré-clínicas disponíveis não sugerem que os ISRSs causem dependência (EMA/CPMP/2775/99). Entretanto, pode-se chegar a tal conclusão somente após uma revisão cuidadosa do número significativo de notificações de ‘dependência de medicamentos’ para ISRSs recebidas pelo sistema de monitoramento de RAMs, e não com base na discussão terminológica de que as reações de retirada são insuficientes para sugerir dependência.

O uso de um termo diferente – *síndrome de descontinuação* – para substituir a expressão convencional *síndrome de retirada* acrescenta mais confusão ao debate. Porém, sejam as reações chamadas de *síndrome de descontinuação* ou *síndrome de retirada*, a terminologia não teria influência sobre a necessidade da pessoa de repetidas doses do medicamento. Em vez disso, é a gravidade das reações à descontinuação do medicamento que determinarão a necessidade de repetir as doses do medicamento para evitar sentir-se mal. Esse exemplo indica a necessidade de esforços continuados para esclarecer o significado dos termos chave usados em farmacovigilância.