

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, 2005

Notícias & Edições

Esta é a primeira edição do ano de 2005. A capa é verde, o que representa, como gostamos de interpretar, a necessidade de idéias novas e pensamento criativo sobre farmacovigilância. No interior do boletim, você encontrará o formato usual, com itens sobre segurança de medicamentos e sua regulação. Aceitamos comentários adicionais sobre como podemos tornar esta publicação mais útil.

Dois programas de treinamento/ oficinas de trabalho em farmacovigilância já foram realizados este ano: um na Índia, como parte do lançamento do novo sistema para a promoção da Farmacovigilância Indiana (mais detalhes na página 12) e outro na Espanha, a oficina sobre “Novos Desafios em Segurança Clínica, Farmacovigilância e Vigilância de Vacinas” realizada pela Sociedade Internacional de Farmacovigilância, ISOP. O Centro de Colaboração da OMS em Uppsala conduzirá seu treinamento em Farmacovigilância em maio.

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) estão novamente no boletim, desta vez para efeitos potenciais de supressão neonatal em crianças após exposição *in utero* ao ISRS. Usando esse como um caso em evidência (ver seção sobre Medicamentos de interesse atual), instamos, novamente, todos os Estados Membros a relatarem rapidamente ao banco de dados global da OMS as reações adversas a medicamentos.

Conteúdo

Assuntos de Regulação

Segurança de Medicamentos

Medicamentos de Interesse Atual

Artigo

ÍNDICE

ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

AMIODARONA -- Guia de Medicação a ser dispensado junto com o medicamento
ATOMOXETINA -- Rótulo deve incluir aviso sobre lesão do fígado
BENZILPENICILINA BENZATINA/ BENZILPENICILINA PROCAÍNA -- Mudanças no rótulo destacam o uso apropriado.....
MEFLOQUINA -- Folheto de Informações ao Paciente para auxiliar no reconhecimento de sintomas adversos
PARACETAMOL-DEXTROPROPOXIFENO -- Deve ser retirado devido ao risco de toxicidade em caso de superdosagem
VACINA CONTRA VARÍOLA -- Rótulo deve destacar relatos de miopericardite
TIORIDAZINA -- Retirada devido a perfil insuficiente de benefício/ risco

SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

ATAZANAVIR-RITONAVIR -- Não deve ser administrado com omeprazol
CELECOXIBE -- Maior risco de eventos cardiovasculares
DARBEPOETINA ALFA -- Efeitos adversos associados a estratégias de dosagem não indicada no rótulo (off-label).....
GALANTAMINA -- Ineficaz e possivelmente insegura no uso para transtorno cognitivo leve.....
GLUCOSAMINA -- Preocupação com efeitos hipercolesterolêmicos.....
NAPROXENO -- Estudo de longo prazo indica risco cardiovascular
NEVIRAPINA -- Não recomendada para mulheres com contagens de células CD4+ maiores que 250 células/ mm ³
PROPOFOL -- Eventos adversos com infusões a taxas baixa e alta
ROSUVASTATINA -- Mais relatos de rabdomiólise

MEDICAMENTOS DE INTERESSE ATUAL

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs): Efeitos Adversos Potenciais em Neonatos

ARTIGO

O Programa de Farmacovigilância da Índia: um precursor
--

AMIODARONA

Guia de Medicação a ser dispensado junto com o medicamento

EUA. A empresa Wyeth Pharmaceuticals Inc., sob orientação da FDA, está direcionando os profissionais de saúde a distribuir um guia de medicação a todos os pacientes ao dispensar-lhes comprimidos de amiodarona (Cordarone). A amiodarona, medicamento antiarrítmico, é associada a uma toxicidade substancial, sendo, portanto, indicada apenas para pacientes com arritmias com risco de morte. O guia de medicação destaca alguns dos efeitos colaterais sérios e potencialmente fatais que podem resultar do uso da amiodarona e fornece informações ao paciente sobre a amiodarona, condições em que a amiodarona não pode ser tomada, o histórico médico relevante que um paciente precisa compartilhar com o médico antes de começar a tomar a medicação etc. No entanto, esse guia não deve substituir a conversa com os pacientes sobre os riscos em relação aos benefícios associados ao uso de comprimidos de amiodarona.

Referência:

"Dear Health-care Professional" letter from Wyeth Pharmaceuticals Inc., 30 December 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

ATOMOXETINA

Rótulo deve incluir aviso sobre lesão do fígado

EUA. A FDA publicou um *Talk Paper* recomendando mudanças na rotulagem da atomoxetina norte-americana (Strattera), após dois relatos de lesão grave do fígado em pacientes que haviam recebido o medicamento por vários meses. A atomoxetina é um inibidor seletivo da recaptção de norepinefrina indicado no tratamento do distúrbio por deficiência de atenção com hiperatividade (ADHD) em crianças, adolescentes e adultos. A rotulagem da atomoxetina deve ser atualizada com a inclusão de um aviso em negrito sobre o risco de lesão grave do fígado que pode evoluir para uma insuficiência hepática, o que exigirá um transplante de fígado ou resultará em óbito, embora seja observado que se desconhece o número real de casos. O novo aviso aconselha descontinuar o uso da atomoxetina se os pacientes desenvolverem icterícia ou apresentarem provas laboratoriais de lesão do fígado. A Eli Lilly concordou em publicar uma carta do tipo *"Dear Health-care Professional"* ("Caro Profissional da Saúde") acerca dessas mudanças, e atualizará a bula da atomoxetina com informações ao paciente com a inclusão de informações sobre os sinais e os sintomas de distúrbios do fígado.

Referência:

FDA Talk Paper, 17 December 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

BENZILPENICILINA BENZATINA/ BENZILPENICILINA PROCAÍNA

Mudanças no rótulo destacam o uso apropriado

EUA. A empresa King Pharmaceuticals Inc. publicou uma carta do tipo *"Dear Health-care Professional"* informando sobre mudanças na rotulagem norte-americana da benzilpenicilina benzatina/ benzilpenicilina procaína (Bicillin C-R) e da benzilpenicilina benzatina (Bicillin L-A) que destacam o uso apropriado e a administração desses produtos. A carta informa que a benzilpenicilina benzatina (Bicillin L-A) é a única benzilpenicilina aprovada indicada para o tratamento de doenças venéreas, inclusive sífilis, nos Estados Unidos. No entanto, a King Pharmaceuticals ficou ciente de relatos pós-comercialização de benzilpenicilina benzatina/ benzilpenicilina procaína (Bicillin C-R) sendo usada para tratar pacientes com sífilis; a empresa avisa que o uso de Bicillin C-R em vez de Bicillin L-A pode resultar em tratamento inadequado. De modo a refletir essa importante diferença, as embalagens/ caixas e os rótulos das seringas dos dois agentes foram modificados. Além disso, um aviso em caixa de texto foi acrescentado ao rótulo de Bicillin C-R e de Bicillin L-A para enfatizar que esses produtos não são destinados ao uso de IV, o que tem sido associado com ataque cardíaco e morte.

Referência:

"Dear Health-care Professional" letter from King Pharmaceuticals Inc., November 2004.

Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

MEFLOQUINA

Folheto de Informações ao Paciente para auxiliar no reconhecimento de sintomas adversos

Canadá. A Hoffman-La Roche está introduzindo um Folheto atualizado de Informações ao Paciente em todas as caixas de mefloquina (Lariam), utilizada no tratamento profilático da malária. O folheto atualizado

- destina-se a auxiliar os pacientes a reconhecer os sintomas, incluindo o ataque repentino de ansiedade não explicada, depressão, agitação, irritabilidade, confusão, batimentos cardíacos persistentemente anormais, ou palpitações, que podem preceder raros mas potencialmente sérios eventos adversos de ordem psiquiátrica, neurológica ou cardíaca;
- aconselha os pacientes que desenvolverem esses sintomas a consultar um médico para avaliar a necessidade de descontinuar o tratamento com Lariam® (mefloquina); e
- inclui um cartão contendo um resumo das informações mais essenciais, que pode ser recortado e portado pelo paciente em viagens a áreas com ocorrência de malária.

Referência:

"Dear Health-care Professional" letter from Hoffman-La Roche, 24 January 2005.

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

PARACETAMOL-DEXTROPROPOXIFENO

Deve ser retirado devido ao risco de toxicidade em caso de superdosagem

Reino Unido. A Agência de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA), sob orientação de seu Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM), anunciou a retirada do produto da combinação paracetamol-dextropropoxifeno (co-proxamol) no Reino Unido. Recentemente, o CSM incumbiu-se de uma revisão dos riscos e benefícios do co-proxamol e concluiu que a eficácia da substância não foi estabelecida o suficiente e que o risco de toxicidade em caso de superdosagem, tanto acidental como deliberada, é inaceitável.

O co-proxamol contém paracetamol (325 mg) e o analgésico opióide dextropropoxifeno (32,5 mg). A cada ano, sabe-se que 300 a 400 fatalidades envolvendo o co-proxamol ocorrem na Inglaterra e no País de Gales após superdosagem acidental ou deliberada. Aproximadamente, um quinto dessas mortes são consideradas acidentais.

O CSM anunciou que, de forma a minimizar a interrupção do fornecimento de serviços de saúde, o co-proxamol será retirado gradativamente, de modo que os pacientes atualmente em tratamento com o co-proxamol possam ser transferidos para um programa alternativo de controle da dor em sua próxima revisão rotineira de medicação. O CSM publicou o seguinte aviso provisório de recomendação, ainda pendente a retirada do co-proxamol:

- O co-proxamol é indicado apenas no tratamento de dor leve a moderada em adultos em que analgésicos de primeira escolha foram ineficazes ou são inapropriados. Não deve ser usado em qualquer tratamento de dor aguda.
- A terapia com co-proxamol não deve ser iniciada em pacientes novos.
- O co-proxamol não deve ser usado em pacientes menores de 18 anos.
- O co-proxamol é contra-indicado em pacientes dependentes de álcool, que têm probabilidade de consumir álcool durante o uso de co-proxamol e em pacientes suicidas ou propensos a desenvolver vícios.

Referência:

Letter from the Chairman, UK Committee on Safety of Medicines, 31 January 2005.

Disponível na Internet no endereço: www.mhra.gov.uk (em inglês).

VACINA CONTRA VARÍOLA

Rótulo deve destacar relatos de miopericardite

EUA. Uma advertência foi acrescentado ao rótulo da vacina contra varíola da Wyeth, a Dryvax, para destacar relatos de miopericardite aguda em adultos saudáveis. Embora a Wyeth não fabrique mais a Dryvax, uma vez que a Assembléia Mundial de Saúde certificou que o mundo estava livre da ocorrência natural de varíola nos anos 80, o Governo dos Estados Unidos da América solicitou à empresa que testasse lotes armazenados da vacina. A advertência aplica-se às vacinas que foram re-embaladas para uso imediato por bombeiros, equipes médicas e outros profissionais de primeiros socorros. Afirma que "foi observada miopericardite aguda após a administração de Dryvax a adultos saudáveis", e também avisa sobre encefalite, vacinia progressiva e infecções cutâneas vacinais graves após a vacinação com o agente. O aviso afirma que pessoas imunocomprometidas não devem receber a vacina em situações não emergenciais.

Referência:

Smallpox vaccine dried, calf lymph type. Prescribing Information, 15 November 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

TIORIDAZINA

Retirada devido a relação benefício/ risco desfavorável

Mundial. A Novartis anunciou que descontinuará a produção de todas as formas de tioridazina (Melleril™) em todo o mundo até o dia 30 de junho de 2005, porque a relação benefício/ risco da medicamento não atende mais as expectativas clínicas e regulatórias atuais. Especificamente:

- Há evidências de conexão entre a prolongação do intervalo QTc, um conhecido efeito colateral da tioridazina, e arritmias cardíacas e morte súbita em pacientes com esquizofrenia.
- Novos e melhores tratamentos antipsicóticos estão agora disponíveis.

Recomenda-se que, ao descontinuar o tratamento com tioridazina, seja feita uma redução gradual da dosagem por várias semanas para evitar a recorrência dos sintomas. Não há recomendações específicas com base em evidências sobre iniciar o tratamento com um antipsicótico alternativo ou outra medicação psicotrópica. Faltam também orientações práticas formais para trocar a medicação antipsicótica. No entanto, informações substanciais foram publicadas em periódicos técnicos, revisando as técnicas comumente empregadas na prática clínica e os fatores importantes que devem ser considerados. Todas as versões genéricas da tioridazina também devem ter sua produção descontinuada.

Referência:

News & Updates, 25 January 2005.
Disponível na Internet no endereço: www.druginfzone.nhs.uk (em inglês).

ATAZANAVIR-RITONAVIR

Não deve ser administrado com omeprazol

Europa. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu uma declaração pública que avisa médicos contra a co-administração de atazanavir (Reyataz) combinado com ritonavir (RTV) e omeprazol 40 mg, um inibidor da bomba de prótons. Essa advertência tem base em observações de um estudo randomizado, aberto, de interação de medicamentos em doses múltiplas realizado em voluntários saudáveis. O estudo demonstrou uma redução de 76% na área do atazanavir sob a curva de concentração (AUC) e uma redução de 78% no atazanavir por meio da concentração de plasma (C_{min}) quando o atazanavir/ ritonavir (300/ 100 mg) foi co-administrado com o omeprazol 40 mg. O mecanismo exato para essa interação ainda será determinado. Nesse ínterim, os médicos são aconselhados a não co-administrar a combinação atazanavir/ ritonavir (300/ 100 mg) com qualquer dose de omeprazol ou com qualquer outro inibidor de bomba de prótons, para evitar o risco de redução dos níveis de exposição do atazanavir nesses pacientes.

Referência:

EMA Public Statement, EMA/CHMP/202649/2004, 21 December 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.emea.eu.int (em inglês).

CELECOXIBE

Maior risco de eventos cardiovasculares

Europa, Nova Zelândia, EUA. A Pfizer anunciou que a Junta de Segurança e Monitoramento de Dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos interrompeu a administração do medicamento no teste de Prevenção do Adenoma com o Celecoxibe (Celebrex; APC), à medida que o risco de grandes eventos cardiovasculares foi significativamente maior em pacientes que recebiam o celecoxibe do que nos pacientes que recebiam placebo. A FDA norte-americana e a EMA publicou declarações que detalham os resultados preliminares, e solicitaram os resultados completos para revisão⁽¹⁻⁴⁾. No estudo APC, 2.400 pacientes receberam celecoxibe 400 mg/ dia, celecoxibe 800 mg/ dia ou placebo, por um período médio de 33 meses. O risco relativo (RR) de grandes eventos cardiovasculares fatais ou não fatais (endpoint composto de morte cardiovascular, infarto miocárdico agudo ou AVC) foi significativamente maior, estatisticamente, no grupo do celecoxibe 400 mg/ dia (RR 2,5) e no grupo do celecoxibe 800 mg/ dia (RR 3,4), em comparação com o grupo que recebia placebo.

Dois outros testes com o celecoxibe, o teste de Prevenção de Pólipos de Adenoma Espontâneos (PreSAP) e o Teste de Prevenção Antiinflamatória do Mal de Alzheimer (ADAPT), também foram avaliados⁽⁴⁾. O teste PreSAP foi interrompido, com base nos resultados do teste APC, embora não tenha sido observado um risco maior de eventos cardiovasculares com o celecoxibe 400 mg/ dia em comparação com o placebo⁽³⁾. Contudo, o estudo ADAPT ainda está em andamento⁽⁴⁾. A FDA emitiu um Alerta para Profissionais acerca do possível risco maior de eventos cardiovasculares em pacientes que receberam celecoxibe⁽⁴⁾. Os médicos são incentivados a comunicar aos pacientes sobre as informações sendo produzidas sobre esse risco, e são aconselhados a considerar alternativas ao celecoxibe; quando a alternativa não for apropriada, deve ser usada a menor dose eficaz do celecoxibe. O Comitê de Reações Adversas a Medicamentos, da Nova Zelândia, publicou um aviso similar com relação a todos os inibidores COX-2, apoiando amplamente o Instituto Nacional de Excelência Clínica do Reino Unido, que foi distribuído a todos os clínicos gerais da Nova Zelândia⁽⁵⁾.

Referências:

1. FDA Statement, 17 December 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).
2. EMA Public Statement, EMA/205831/2004, 17 December 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.emea.eu.int (em inglês).
3. EMA Public Statement, EMA/212271/2004, 22 December 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.emea.eu.int (em inglês).
4. FDA Alert for Practitioners (celecoxib), 17 December 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).
5. Medsafe Media Release, 21 December 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.medsafe.govt.nz (em inglês).

DARBEPOETINA ALFA

Efeitos adversos associados a estratégias de dosagem *off-label*

EUA. A FDA norte-americana e a Amgen notificaram profissionais de saúde sobre revisões das seções de AVISOS e PRECAUÇÕES das informações para prescrição da darbepoetina alfa (Aranesp), indicada para o tratamento de anemia induzida por quimioterapia em pacientes com malignidades não mielóides. Essas informações de segurança alertam os médicos quanto aos efeitos observados com outros produtos nessa classe em associação com estratégias de dosagem *off-label*. Dois recentes estudos de investigação com outros produtos eritropoiéticos permitiram ou exigiram que a dosagem atingisse níveis de hemoglobina maiores que 12 gramas por decilitro. Foi relatada nesses estudos uma frequência maior de efeitos adversos em pacientes, incluindo maior mortalidade e eventos vasculares trombóticos. Conforme indicado nas informações de prescrição da darbepoetina alfa (Aranesp), o nível alvo de hemoglobina não deve exceder 12 gramas por decilitro em homens ou mulheres.

Referência:

"Dear Health-care Professional" letter, 11 January 2005.

Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

GALANTAMINA

Ineficaz e possivelmente insegura no uso para transtorno cognitivo leve

Canadá. A Janssen-Ortho Inc., sob orientação da Health Canada, está avisando os profissionais de saúde que, segundo dados preliminares de dois estudos de investigação, a galantamina (Reminyl), um inibidor de colinesterase, não parece ser eficaz no tratamento de pacientes com transtorno cognitivo leve (TCL). Além disso, a análise inicial dos dois estudos demonstrou que 15 pacientes morreram no grupo de tratamento com galantamina (Reminyl) e 5 no grupo tratado com placebo. As causas das mortes foram principalmente de natureza cardiovascular ou cerebrovascular. A Janssen-Ortho lembra que a galantamina (Reminyl) é aprovada apenas para o tratamento sintomático de pacientes com demência do tipo Alzheimer e que não deve ser usada além de sua indicação aprovada.

Referência:

"Dear Health-care Professional" letter from Janssen-Ortho Inc., 21 January 2005.

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

GLUCOSAMINA

Preocupação com efeitos hipercolesterolêmicos

Dinamarca. A Agência de Medicamentos da Dinamarca enviou uma notificação de "alerta rápido" a todas as agências reguladoras européias, inclusive a EMEA, solicitando quaisquer informações sobre um efeito potencial de aumento de colesterol do suplemento nutricional glucosamina. O produto é comercializado para algumas formas de osteoartrite e em vários países, incluindo a Dinamarca, está registrado como produto medicinal. Essa atitude foi tomada após a publicação de um artigo no periódico dinamarquês que relatou maiores níveis de colesterol em três pacientes, possivelmente como resultado do uso de glucosamina. Há 67 relatos de efeitos colaterais associados ao uso de glucosamina no banco de dados da Agência de Medicamentos da Dinamarca, a maior parte deles é descrita no resumo do produto. No entanto, também há relatos de efeitos adversos suspeitos não identificados no resumo do produto, incluindo um maior INR - Razão internacional de normalização (n = 3), distúrbios de visão (3), edemas periféricos (3), dispnéia (2), embolia pulmonar (1), convulsões (1), infarto do miocárdio (1), aumento das enzimas do fígado (1), nível maior de creatinina do soro (1) e maior nível de colesterol (1). A agência avisa que as autoridades suecas também receberam dois relatos de hipercolesterolemia. As empresas que comercializam a glucosamina são convidadas a associar-se à Agência de Medicamentos da Dinamarca para lidar com o problema, mediante o envio das atualizações de segurança estabelecidas por lei.

Referências:

1. *Scrip World Pharmaceutical News no. 3000, 29 October 2004.*
2. *Stenver DI. Possible interaction between glucosamine and cholesterol. Reply. Ugeskrift for Laeger 25, no. 44, October 2004. (em dinamarquês; resumido a partir de uma tradução)*

NAPROXENO

Estudo de longo prazo indica risco cardiovascular

EUA. A FDA alerta os profissionais de saúde quanto a informações que surgem de um teste de prevenção de longo prazo, o Teste de Prevenção Antiinflamatória do Mal de Alzheimer (ADAPT), que o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares pode aumentar entre pacientes que tomam naproxeno, um medicamento antiinflamatório não-esteróidal (DAINE). A FDA analisará todas as informações disponíveis produzidas por esses estudos para determinar a necessidade de ação regulatória adicional. Nesse ínterim, os médicos são recomendados:

- a pesar cuidadosamente os riscos e benefícios para os pacientes atualmente em terapia com naproxeno,
- a sempre prescrever dentro da dose recomendada de 250 mg a 500 mg duas vezes ao dia e
- a aconselhar os pacientes a aderirem à dose diária recomendada para as preparações de naproxeno sem prescrição médica.

Diversos dos agentes inibidores específicos da enzima ciclooxigenase-2 (rofecoxibe, celecoxibe etc.) estão atualmente sendo investigados para obter um completo entendimento de seus efeitos adversos cardiovasculares (ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 5 de 2004 e a seção sobre o Celecoxibe nesta edição). O naproxeno, uma DAINÉ seletiva sem prescrição médica, também está sob investigação para determinar a ação regulatória apropriada a se tomar. A FDA planeja uma reunião do comitê consultivo em fevereiro de 2005 para discutir as questões em torno dessas als.

Referência:

FDA Alert for Health-care Providers (Naproxen), 23 December 2004.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

NEVIRAPINA

Não recomendada para mulheres com contagens de células CD4+ maiores que 250 células/ mm³

EUA. A FDA emitiu um aviso de saúde pública para informar profissionais de saúde e pacientes acerca de recentes mudanças, relativas a segurança, no rótulo da nevirapina (Viramune) e sobre o uso apropriado da terapia de combinação tripla para HIV contendo nevirapina, uma opção de tratamento nos Estados Unidos que está cada vez mais sendo usada em todo o mundo. A seção de Indicações e Uso agora alerta contra iniciar o tratamento com nevirapina em mulheres com contagens de células CD4+ maiores que 250 células/ mm³, a menos que os benefícios compensem claramente os riscos. Essa recomendação tem base em um risco maior observado de toxicidade grave do fígado em pacientes com contagens de células CD4+ maiores antes do início da terapia. As mulheres têm um risco triplicado de toxicidade sintomática do fígado em relação aos homens, e as mulheres com contagens de células CD4+ maiores que 250 células/ mm³ têm um risco 12 vezes maior de toxicidade sintomática do fígado do que mulheres com contagens de células CD4+ menores que 250 células/ mm³. Além disso, o rótulo revisto agora inclui um Guia de Medicação para informar os pacientes sobre os riscos associados com a nevirapina quando usada no tratamento do HIV.

Referência:

FDA Public Health Advisory for Nevirapine, 20 January 2005.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

PROPOFOL

Eventos adversos com infusões a taxas baixa e alta

Austrália. O Comitê Consultor sobre Reações Adversas de Medicamentos da Austrália (ADRAC) recebeu um relato de torsade de pointes e um relato de acidose láctica associados com infusões de propofol (Diprivan; Recofol) a taxas de 100 mg/h e 30 mg/h, respectivamente, por aproximadamente 24 horas. O ADRAC avisa que, embora infusões de propofol prolongadas e a taxa alta aumentem o risco de síndrome de infusão de propofol com ameaça à vida, as infusões a taxas baixas por curtos períodos de tempo também podem ser associadas a eventos adversos graves.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 23, no. 6, December 2004.

ROSUVASTATINA

Mais relatos de rabdomiólise

Canadá. A Health Canada emitiu um aviso ao público canadense que foram recebidos mais seis relatos de rabdomiólise em pacientes em tratamento com rosuvastatina (Crestor) desde a emissão de um Aviso de Saúde Pública em junho de 2004. Os relatos estão em análise, conforme o perfil de segurança da rosuvastatina, particularmente a apresentação de 40 mg. A Health Canada também emitiu um aviso para alertar sobre a possível associação entre a rosuvastatina e rabdomiólise, bem como para lembrar os pacientes de consultar seu médico se possuírem fatores de risco para desenvolver a doença. Os pacientes que tiverem “qualquer dor muscular sem explicação, fraqueza muscular ou câimbras, ou urina marrom ou sem cor”, durante o tratamento com rosuvastatina ou qualquer outro medicamento de diminuição do colesterol, são aconselhados a consultar seu médico imediatamente. A Health Canada recomenda que todos os pacientes que recebem rosuvastatina, ou qualquer outro medicamento de diminuição do colesterol, “deve utilizar a menor dose que atinja sua meta de tratamento”.

Referências:

Health Canada Media Release, 29 November 2004.

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

Reports in WHO-file:

Rhabdomyolysis 13

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs): Efeitos Adversos Potenciais em Neonatos

“Por que relatar é importante”

Os ISRSs são, argumentativamente, uma das classes de medicamentos sobre as quais mais se escreve, tanto para dar qualidade de volta às vidas de milhares de pacientes que batalham contra a depressão pela dependência de serotonina, quanto pelos seus efeitos suicidas relatados em adolescentes. O trabalho mais recente sobre os ISRSs é o artigo da Lancet *“Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis”* (“Inibidores seletivos da recaptação de serotonina em gestantes e a síndrome de supressão neonatal: análise do banco de dados”), por Emilio J. Sanz, Carlos De-Las-Cuevas, Anne Kiuru, Andrew Bate e Ralph Edwards (Lancet 2005, 365: 482-87). Utilizando o banco de dados mundial da OMS para relatos de reações adversas a medicamentos, os autores investigaram se o uso de ISRSs em gestantes pode causar síndrome de supressão neonatal. Eles concluíram que “os ISRSs, principalmente a paroxetina, devem ser evitados ou administrados com cautela no tratamento de gestantes com distúrbios psiquiátricos”.

Uma das tarefas mais importantes do Programa da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos é identificar “sinais” de problemas com segurança de medicamentos o mais breve possível. Casos relatados espontaneamente sobre reações adversas de medicamentos (RAMs) suspeitas são encaminhados dos centros nacionais de farmacovigilância (indicados pelos governos nacionais) em 75 países (mais 13 países associados) ao Centro de Colaboração da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos, no Centro de Monitoramento de Uppsala (*O Centro*), na Suécia. Os relatos de casos, registrados em um formato comum, são processados e armazenados no banco de dados de RAM. Mais de 3,1 milhões de relatos de casos são mantidos pelo *Centro*, que fornece uma fonte singular de informações internacionais sobre RAM. Embora os dados de RAM da OMS não sejam homogêneos acerca da origem ou da probabilidade de que o produto farmacêutico tenha causado a reação adversa, eles têm uso comprovado na detecção precoce de sinais. Um sinal é definido pela OMS como “informação relatada sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo a relação desconhecida ou documentada incompletamente anteriormente”.

Desde 1998, *O Centro* tem usado a metodologia de Rede Neural Bayesiana de Propagação de Confiança (RNBPC) para identificar associações estatísticas inesperadamente fortes entre medicamentos e reações adversas. A RNBPC usa uma medida logarítmica de desproporcionalidade chamada de componente de informação (CI) para o cálculo de razões de relatos “observados a esperados”. Utilizando essa metodologia, o banco de dados completo da OMS é repassado a cada quinze dias, gerando uma tabela computadorizada conhecida como banco de dados de combinações, contendo mais de 2.000 novas associações que se destacam estatisticamente do histórico de todos os relatos no banco de dados. É enviado a cada duas semanas aos centros nacionais de farmacovigilância (Centros Nacionais – CNs), que revisam seu conteúdo internacional para encontrar questões de relevância para seus próprios países. No *Centro*, as associações são verificadas em relação à literatura disponível de informações sobre o produto. Para os medicamentos em que a reação não for encontrada ou descrita bem o bastante, relatos de casos são recuperados do banco de dados da OMS. *O Centro* então envia os casos ao especialista mais apropriado no painel de revisão global do *Centro* para avaliar a prova da reação sendo relacionada ao medicamento suspeito, utilizando sua experiência clínica e conhecimento farmacológico.

O trabalho adicional de detecção de “sinal” realizado pelo *Centro* e sua equipe de revisão é complementar ao trabalho desempenhado pelos centros nacionais de farmacovigilância e não um substituto da avaliação e tomada de decisões locais.

Uma associação entre a paroxetina e convulsões neonatais já foi identificada em dezembro de 2001 pelo *Centro* por meio do processo aqui descrito e os CNs foram notificados. Em agosto de 2003, a Administração de Produtos Terapêuticos (TGA) da Austrália chamou atenção a esse problema relatado em seu Boletim de Reações Adversas a Medicamentos. Em 2004, tanto a FDA norte-americana quanto a Health Canada publicaram avisos sobre os potenciais de exposição aos ISRSs *in utero*. O artigo atual da Lancet de 2005 analisa mais dados, acumulados até 2003 no banco de dados da OMS, usando 102 casos (relatados em 11 países) e efeitos neonatais associados ao uso de ISRSs e confirma esses avisos. Novamente, como ocorreu com a história do inibidor de ciclooxigenase-2 (ver o Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 5 de 2004), o banco de dados da OMS ajudou a identificar, com muita antecedência, o medicamento e os efeitos adversos que requerem atenção especial. No entanto,

não se trata apenas de lembrar os Países Membros do que o Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos pode fazer. Em vez disso, é uma oportunidade de reforçar que existe um órgão e que seu uso deve ser otimizado com uma colaboração mais ativa dos Estados Membros.

Que o banco de dados da OMS é a maior fonte de informações globais sobre relatos de reações adversas, não pode ser contestado. Nem podemos desafiar o fato de que relatos espontâneos formam um componente valioso do "sistema de aviso precoce". O Centro incentiva o relato regular, mas menos de dez países enviam relatos uma vez ao mês; alguns países não enviam relato algum; alguns países enviam relatos em grandes lotes e nada entre esses lotes por longos períodos. Essa atitude precisa mudar de forma a melhorar o banco de dados, tanto qualitativa como quantitativamente, para fazê-lo verdadeiramente atual, representativo e global, e para fazer com que o sistema de aviso precoce realmente funcione. Trata-se de prevenir danos evitáveis, e o relato regular contribuirá para tanto.

Referências:

1. *EJ Sanz et al., Lancet, 365:482-487, 2005.*
2. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol. 22, no. 4, August 2003.*
3. *Reactions Weekly (Adis International), no. 7, 26 June 2004.*

Programa de Farmacovigilância da Índia: uma abertura

A Índia é um país com 1,6 bilhão de habitantes. Tem 18 idiomas oficiais e 35 Estados e Territórios da União. É o quarto maior produtor de produtos farmacêuticos no mundo. Trata-se, portanto, de um desafio enorme estabelecer e manter um programa de monitoramento de reações adversas a medicamentos no país, que tenha credibilidade. Contudo, a autoridade central de regulação de medicamentos – Organização Central de Controle Padrão de Medicamentos (CDSCO) – fez exatamente isso.

O Programa Nacional de Farmacovigilância foi lançado em novembro de 2004. O Programa objetiva fomentar a cultura de relatar eventos adversos de medicamentos em seu primeiro ano de funcionamento e sua meta subsequente é:

- gerar dados amplos sobre reações adversas a medicamentos (RAM) na população indiana e compartilhar tais informações globalmente por meio do Programa da OMS de Monitoramento Internacional de Medicamentos;
- garantir a máxima segurança dos produtos medicinais no mercado indiano;
- fornecer conhecimento especializado para avaliar relatos de eventos adversos (EA) dos testes clínicos na Índia.

Embora a Índia tenha começado a participar do Programa da OMS de Monitoramento Internacional de Medicamentos em 1998, foi apenas 3 anos depois que a CDSCO começou a promover discussões com os diversos atores – profissionais de saúde, farmacêuticos, a indústria farmacêutica, organizações de pesquisa clínica e acadêmicos afins – de forma a planejar um programa nacional de farmacovigilância. Essas discussões eventualmente culminaram no protocolo da farmacovigilância na Índia.

O programa nacional de farmacovigilância é formado por:

- dois centros zonais situados em Mumbai e Nova Deli;
- cinco centros regionais situados em Kolkata, Mumbai, Nagpur, Nova Deli e Pondicherry;
- um número de centros periféricos ainda a ser definido.

É previsto que os centros periféricos coletarão seus dados, enviando-os ao centro regional que, por sua vez, submeterá os dados ao centro zonal em que serão consolidados, analisados e encaminhados ao Comitê Consultivo Nacional de Farmacovigilância, que fará as recomendações apropriadas à CDSCO para realizar intervenções regulatórias. As informações coletadas nos centros regionais e nos centros zonais também serão submetidas ao banco de dados global da OMS.

O primeiro curso de treinamento envolvendo a maior parte dos centros zonais, regionais e periféricos foi realizado em Mumbai em janeiro de 2005. Havia 28 participantes no total, desde farmacêuticos comunitários em pequenos centros periféricos a farmacologistas clínicos em grandes hospitais de ensino. O curso foi organizado pela Dra. Urmila Thatte e sua equipe do Nair Medical Hospital em Mumbai. Foi fundado pela OMS/SEARO. O material do curso foi adaptado do curso oferecido pelo Centro Colaborador da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos em Uppsala. O Sr. Sten Olsson, de Uppsala, foi o principal facilitador, com a assistência da Dra. Mary Couper, da OMS. Outros facilitadores foram da Índia, fazendo apresentações que variavam do desenvolvimento de medicamentos à medicina tradicional e questões éticas para a consideração do programa. O Dr. Kris Weerasuriya, Consultor Regional (PSM, SEARO), fez uma apresentação no curso, na qual indicava que a OMS/SEARO continuaria a apoiar o programa, desde que os resultados fossem tangíveis na forma de um número significativo de relatos enviados ao banco de dados global em Uppsala até junho.

O entusiasmo e a dedicação que ficaram evidentes durante todo o curso precisam ser mantidos, de modo que esse ambicioso programa tenha êxito, o que somente poderá acontecer se todos os centros trabalharem juntos com eficácia.