

# 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](mailto:sten.olsson@who-umc.org)  
Internet: <http://www.who-umc.org>*

## Nº 2, 2005

As questões em torno das melhores práticas de farmacovigilância e gerenciamento de crise continuam nos ocupando mesmo à medida que o mundo médico se esforça para compreender o panorama dos medicamentos como os coxibes. O rofecoxibe foi retirado mundialmente em setembro de 2004 e em abril de 2005, a FDA norte-americana solicitou à Pfizer que retirasse voluntariamente o valdecoxibe do mercado. Diversas agências regulatórias responderam com a publicação de informações sobre segurança e diretrizes de prescrição para vários inibidores COX-2, as quais são apresentadas nesta edição.

O Projeto de Pré-qualificação da ONU foi lançado em 2001 para oferecer uma avaliação de qualidade em um número selecionado de medicamentos para doenças de alto impacto que são considerados para aquisição por diversas agências das Nações Unidas. Incluímos um panorama do trabalho da equipe na seção “Artigo” e as atualizações regulares de produtos que foram pré-qualificados pela OMS serão publicadas em futuras edições do Boletim Informativo.

A Assembléia Mundial de Saúde ocorrerá este ano de 16 a 25 de maio em Genebra. O Centro de Colaboração da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos realizará seu treinamento bianual em Farmacovigilância de 23 de maio a 3 de junho em Uppsala, Suécia. Para aqueles de vocês que comparecerão a qualquer um desses eventos, esperamos que possam oferecer oportunidades e incentivos para a promoção de cuidados de saúde e farmacovigilância em seus países.

## Conteúdo

Assuntos de Regulação

Segurança de Medicamentos

Medicamentos de Interesse Atual

Artigo

© **Organização Mundial da Saúde 2005**

Todos os direitos reservados. As publicações da Organização Mundial da Saúde podem ser obtidas no endereço:

WHO Press, World Health Organization  
20 Avenue Appia, 1211  
Geneva 27  
Switzerland  
Tel: +41 22 791 2476  
Fax: +41 22 791 4857  
e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)

As solicitações de permissão para reproduzir ou traduzir as publicações da OMS – seja para venda ou distribuição não-comercial – devem ser encaminhadas à WHO Press, no endereço acima (fax: +41 22 791 4806; e-mail: [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

As especificações empregadas e a apresentação do material nesta publicação não implicam na expressão de qualquer opinião que haja por parte da Organização Mundial da Saúde acerca da legislação vigente de qualquer país, território, cidade ou área, ou de suas autoridades, ou acerca da delimitação de suas fronteiras ou divisas. As linhas pontilhadas em mapas representam linhas de fronteira aproximadas para as quais ainda não existe um acordo pleno.

A menção de empresas específicas ou de certos produtos de fabricantes não implica que sejam apoiados ou recomendados pela Organização Mundial da Saúde em preferência a outros de natureza similar que não são mencionados. À exceção de erros e omissões, os nomes de produtos patenteados são distinguidos por iniciais maiúsculas.

A OMS tomou todas as precauções cabíveis para verificar as informações contidas nesta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem qualquer tipo de garantia, seja expressa ou implícita. O leitor tem total responsabilidade pela interpretação e utilização do material. Em nenhuma situação a Organização Mundial da Saúde será responsável por danos causados por sua utilização.

Esta publicação contém os pontos de vista coletivos de um grupo internacional de especialistas e não necessariamente representa as decisões ou a política declarada da Organização Mundial da Saúde.

## ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

Adalimumabe -- Informações atualizadas sobre eventos hematológicos .....	
Anfetamina -- Preparações anti-ADHD removidas .....	
Anagrelida -- Contra-indicado para pacientes com enfraquecimento hepático grave.....	
Ezetimibe -- Risco de mialgia, rabdomiólise, hepatite, pancreatite e trombocitopenia .....	
Interferon Beta-1a -- Rótulo atualizado com informações sobre danos hepáticos.....	
Lipiocis -- Relatos de pneumopatia intersticial .....	
Natalizumabe -- Retirado devido a eventos adversos graves .....	
Olanzapina -- Alerta de erros na medicação .....	
Pimecrolimus/ Tacrolimus -- Risco potencial de câncer .....	
Prometazina -- Contra-indicada para pacientes menores de dois anos .....	
Qing zhisan tain shou, Li Da Dai Dai Hua, Meizitang -- Presença de sibutramina.....	
Rosuvastatina -- Rótulo deve fornecer informações sobre risco em pacientes asiáticos .....	
Estatinas -- Transferidas para a Categoria D de gravidez .....	
Valdecoxibe -- Recomendação de retirada voluntária .....	

## SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

Mistura para dentição alimemazina-paracetamol -- Contra-indicada para crianças abaixo de dois anos.....	
Amiodarona -- Médicos recomendados a ficarem alertas quanto a reações adversas graves .....	
Aripiprazol -- Aumenta o risco de AVC entre pacientes idosos portadores de demência .....	
Medicamentos Ayurvédicos -- Níveis elevados de metais pesados em algumas preparações .....	
Inibidores de ciclooxigenase (COX)-2 -- Informações atualizadas.....	
Drotrecogina alfa (ativada) -- Mortalidade em pacientes com disfunção de um único órgão e cirurgia recente .....	
Galantamina -- Avaliação adicional de segurança realizada .....	
Metotrexato -- Relato de efeitos adversos fatais .....	
Pergolida -- Relatos de doença cardíaca valvular .....	
Rifampicina -- Interação com associação saquinavir/ritonavir.....	
Tamoxifeno -- Aumenta o risco de doença do fígado gorduroso em mulheres acima do peso .....	
Telitromicina -- Atualização de reações adversas .....	
Tenofovir, Didanosina -- Novos dados sobre efeitos adversos; co-administração não recomendada em qualquer combinação anti-retroviral.....	
Tiagabina -- Ataques após uso <i>off-label</i> .....	

## MEDICAMENTOS DE INTERESSE ATUAL

Contraceptivos implantáveis de progesterona: monitorando casos de gravidez indesejada...	
Uma visão geral dos efeitos colaterais visuais associados a agentes de disfunção erétil .....	

## ARTIGO

A OMS e seu Projeto de Pré-qualificação de medicamentos: uma visão geral .....	
--	--

## Adalimumabe

### Informações atualizadas sobre eventos hematológicos

**Canadá.** A Abbott Laboratories Limited publicou uma carta do tipo "Dear Health-care Professional" ("Caro Profissional de Saúde") para informar sobre o acréscimo de novas informações sobre segurança às informações de prescrição do adalimumabe (Humira, um anticorpo monoclonal indicado contra fator- $\alpha$  de necrose tumoral), aprovado pela Health Canada. As novas informações sobre segurança também serão incluídas na Monografia do Produto revisada do Canadá. A Abbott destaca que tem havido relatos de discrasias sangüíneas graves, incluindo leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia, em pacientes em tratamento com o adalimumabe (Humira). Não é claro se há uma relação causal com o adalimumabe, e nenhum dos relatos foi recebido no Canadá. A Abbott também recomenda contra o uso de adalimumabe (Humira) em combinação com anakinra (um antagonista de interleucina-1), uma vez que há risco de infecções graves. Esse aviso surge da observação de infecções graves em pacientes que receberam anakinra concorrentemente com outro antagonista de fator de necrose tumoral em estudos clínicos.

**Referência:**

"Dear Health-care Professional" letter from Abbott Laboratories Limited, 2 February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).

## Anfetamina

### Preparações anti-ADHD removidas

**Canadá.** A Health Canada suspendeu a comercialização das preparações de anfetamina (Adderall, Adderall XR) usadas no tratamento de Transtornos de Déficit de Atenção com Hiperatividade (ADHD). Essa diretriz, que entrou em vigor no dia 9 de fevereiro de 2005, tem base em 20 relatos internacionais de mortes súbitas em pacientes pediátricos e adultos, em associação com o uso de anfetamina (Adderall, Adderall XR). Essas mortes não foram associadas a overdose, uso incorreto ou abuso. Quatorze mortes ocorreram em crianças e seis mortes em adultos. Houve 12 relatos de AVCs, dois dos quais ocorreram em crianças. A Health Canada está alertando os pacientes atualmente em tratamento com uma preparação de anfetamina para consultar seus médicos imediatamente acerca do uso do medicamento e alternativas de tratamento. A Health Canada também aconselha que os pacientes que estão tomando outros medicamentos da mesma classe para o gerenciamento de ADHD não devem descontinuar sua medicação, mas devem consultar seus médicos se tiverem dúvidas ou preocupações. A Health Canada solicitou dados mundiais sobre segurança aos fabricantes de outros estimulantes afins utilizados no tratamento de ADHD.

**Referência:**

Health Canada Warnings/ Advisories, 9 February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).

## Anagrelida

### Contra-indicada para pacientes com insuficiência hepática grave

**EUA.** A Shire Development Inc. está atualizando as informações de prescrição da anagrelida (Agrylin), uma medicação aprovada para o tratamento de trombocitopenia secundária a distúrbios mieloproliferativos para reduzir a contagem de plaquetas e o risco de trombose, bem como para melhorar os sintomas associados, inclusive eventos trombo-hemorrágicos. As novas informações recomendam os médicos:

- I. contra o uso do produto em pacientes com insuficiência hepática grave e
- II. a reduzirem a dose em pacientes com insuficiência hepática moderado.

A revisão foi realizada após estudos farmacocinéticos que revelaram um aumento de oito vezes com a exposição total à anagrelida em pacientes com insuficiência hepática moderada.

**Referência:**

"Dear Health-care Professional" letter from Shire Development Inc., January 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).

## Ezetimebe

### Risco de mialgia, rabdomiólise, hepatite, pancreatite e trombocitopenia

**Canadá.** O ezetimebe (Ezetrol) é um inibidor de absorção de colesterol classificado como medicamento sistêmico devido à recirculação entero-hepática de um de seus metabolitos. A Merck Frosst/ Schering Pharmaceuticals atualizaram a monografia do produto para o ezetimebe, incluindo informações de relatos internacionais pós-comercialização sobre eventos adversos raros e, em alguns casos, graves, associados ao uso do ezetimebe. Tais eventos incluem mialgia, rabdomiólise, hepatite, pancreatite aguda, trombocitopenia e suspeita de interação entre o ezetimebe e a warfarina. A seção de Informações ao Paciente foi atualizada com sinais e sintomas de eventos adversos hepáticos, musculares e pancreáticos para os quais se recomenda uma consulta prévia com um médico. Aconselham-se os médicos a monitorar de perto os eventos adversos musculares em todos os pacientes que tenham histórico de intolerância à estatina, para considerar o diagnóstico de pancreatite em pacientes que desenvolverem dor abdominal aguda súbita durante o tratamento com o ezetimebe, bem como monitorar a função hepática antes de iniciar o tratamento com ezetimebe em pacientes sendo ou a serem tratados com a estatina. O ezetimebe, em combinação com estatina, é contra-indicado para pacientes com doença ativa do fígado ou elevações persistentes inexplicadas das transaminases hepáticas. As medidas adicionais da Razão Normalizada Internacional (INR) são recomendadas para pacientes tratados com warfarina, e em quem se inicia o tratamento com ezetimebe.

#### Referência:

"Dear Health-care Professional" letter from Merck Frosst/ Schering Pharmaceuticals, 1 February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).

## Interferon Beta-1a

### Rótulo atualizado com informações sobre danos hepáticos

**EUA.** Os dados pós-comercialização sobre o Interferon Beta-1a (Avonex) demonstram que danos hepáticos graves, incluindo insuficiência hepática e níveis elevados de enzimas hepáticas do soro, foram raramente relatados em pacientes tratados com Interferon Beta-1a (Avonex). Em alguns casos, esses eventos ocorreram na presença de outros medicamentos que foram associadas a danos hepáticos. Recomendam-se os profissionais de saúde a considerarem danos hepáticos quando o Interferon Beta-1a for usado em combinação com outros produtos associados a danos hepáticos, ou quando novos agentes são acrescentados ao regime de pacientes já em tratamento com Interferon Beta-1a (Avonex). As informações do produto foram atualizadas para refletir os dados acima.

#### Referência:

"Dear Health-care Professional" letter from Biogen Idec, 16 March 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).

## Lipiocis

### Relatos de pneumopatia intersticial

**França.** A CIS Bio (empresa subsidiária do grupo Schering), em um acordo com a agência francesa de segurança sanitária de produtos de saúde (AFSSAPS), informa os profissionais de saúde que a incidência de pneumopatia intersticial associada ao uso de Lipiocis® parece ser mais alta (2%) do que observada inicialmente em testes clínicos (0,5%). O Lipiocis é um produto radiofarmacêutico indicado para o tratamento de carcinomas hepatocelulares com trombose da veia portal. No total, 13 casos intersticiais de pneumopatia foram relatados ao centro de referência francês para o tratamento de carcinomas hepatocelulares. Essas pneumopatias infiltrativas difusas ocorrem aproximadamente um mês após a injeção de Lipiocis®, geralmente depois da segunda injeção. Os sintomas clínicos incluem o aparecimento de dispnéia algumas vezes associada a uma tosse seca e crepitações bilaterais. As pneumopatias poderiam levar a complicações sérias com uma alta taxa de mortes. A AFSSAPS recomenda que seja realizada uma radiografia torácica antes de administrar o Lipiocis® e se forem observados sintomas respiratórios. O Resumo das Características do Produto foi atualizado para refletir essas informações.

#### Referência:

1. Letter to Health Professionals from Dr Laure Udin, Responsible Officer, Pharmacovigilance, AFSSAPS, 14 March 2005.  
Disponível na Internet no endereço: <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filltrpsc/lp050304.pdf> (em francês).
2. Modified Summary of Product Characteristics for Lipiocis.  
Disponível na Internet no endereço: <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/lipiocis.pdf> (em francês).

## Natalizumabe

### Retirado devido a eventos adversos graves

**EUA.** A FDA norte-americana emitiu um alerta de saúde pública para informar os pacientes e os profissionais de saúde que a Biogen Idec suspendeu voluntariamente a comercialização do natalizumabe (Tysabri) devido a relatos de eventos adversos graves. A empresa recebeu dois relatos, um fatal e uma possível causa de leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes inscritos em um teste clínico que estavam recebendo o natalizumabe para o tratamento de esclerose múltipla por mais de dois anos. Nenhum paciente tinha quaisquer fatores de risco conhecidos para desenvolver a leucoencefalopatia multifocal progressiva. Com base nesses casos, a Biogen Idec está suspendendo a dosagem do agente em testes clínicos, bem como suspendendo voluntariamente sua comercialização. No momento, a única recomendação aos pacientes que usam o natalizumabe é descontinuar seu uso, e para os médicos, avaliar todos os pacientes que receberam o agente e têm sinais ou sintomas que sugerem a leucoencefalopatia multifocal progressiva.

**Referência:**

*US FDA Public Health Alert, 28 February 2005.*

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

## Olanzapina

### Alerta de erros na medicação

**EUA.** A Eli Lilly & Company publicou uma carta do tipo "Dear Health-care Professional" ("Caro Profissional de Saúde") para informar sobre relatos de erros na dispensação e na prescrição do medicamento antipsicótico olanzapina (Zyprexa) e na preparação anti-histamínica cetirizina (Zyrtec). A dispensação da olanzapina em vez da cetirizina ou vice-versa levou a eventos adversos em pacientes. Tal mistura pode resultar em, por exemplo, recorrência da doença em pacientes com esquizofrenia ou distúrbio bipolar. São os fatores que podem contribuir para erros na medicação: as duas primeiras letras de seu nome comercial são as mesmas, os produtos geralmente são armazenados próximos, ambos estão disponíveis em comprimidos de 5 mg e 10 mg e ambos têm intervalo de dosagem de uma vez ao dia. As medidas que foram ou serão tomadas pela Eli Lilly incluem a mudança do rótulo do frasco de ZYPREXA 10 mg para ZyPREXA, para uma identificação mais fácil, e o lançamento de uma campanha de conscientização com enfoque sobre o potencial de erro na dispensação.

**Referência:**

*"Dear Health-care Professional" letter from Eli Lilly & Company, 26 January 2005.*

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

## Pimecrolimus/ Tacrolimus

### Risco potencial de câncer

**EUA.** A Divisão de Desenvolvimento de Medicamentos Pediátricos da FDA norte-americana recomendou que fosse acrescentado uma advertência ao rótulo de dois agentes do tratamento de eczema, o pimecrolimus (Elidel) e o tacrolimus (Protopic), para avisar sobre a carcinogenicidade potencial desses produtos. Essa recomendação tem base em todas as informações disponíveis acerca desses agentes, incluindo sinais de carcinogenicidade animal em ratos e macacos, bem como relatos pós-comercialização de eventos adversos relativos a tumores. A divisão disse que os dados disponíveis levantam "preocupações graves sobre segurança em crianças acerca do potencial de carcinogenicidade em humanos" com agentes indicados para o tratamento de dermatite atópica, condição que não constitui uma ameaça à vida. Em animais, o sinal de carcinogenicidade com os dois produtos é "forte, consistente e depende da dose e da duração do tratamento". Além disso, em humanos, tem havido vários relatos pós-comercialização de linfoma (n = 7), câncer de pele (6) e papiloma (2) com esses dois agentes. A divisão observa que a maior incidência de infecções específicas com o pimecrolimus (Elidel) e o tacrolimus (Protopic) em testes clínicos fornece "mais evidência de apoio da imunossupressão em pacientes pediátricos". A FDA norte-americana aconselhou os profissionais de saúde a prescreverem os dois produtos apenas como direcionados (dose mínima, pelo período de tempo mais curto e nunca em crianças menores de dois anos) e apenas após outros tratamentos de eczema não terem funcionado.

**Referência:**

*FDA Talk Paper, 10 March 2005.*

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

## Prometazina

### Contra-indicada para pacientes menores de dois anos

**EUA.** A Wyeth Pharmaceuticals, sob recomendação da FDA norte-americana, atualizou os rótulos de comprimidos e supositórios de cloridrato de prometazina (Phenergan). Os novos rótulos alertam contra o uso desses produtos em crianças abaixo de dois anos, devido ao risco de depressão respiratória fatal. Esse alerta tem base em relatos pós-comercialização de depressão respiratória incluindo fatalidades associadas ao uso de preparações de cloridrato de prometazina em pacientes pediátricos desse grupo de idade. São necessários cuidados ao utilizar esse produto em crianças de dois anos acima. As seções de Contra-indicações, Alertas/ Uso em Pacientes Pediátricos e Dosagem e Administração do rótulo agora refletem as informações acima.

**Referência:**

*"Dear Health-care Professional" letter from Wyeth Pharmaceuticals, 21 January 2005.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).

## Qing zhisan tain shou, Li Da Dai Dai Hua, Meizitang

### Presença de sibutramina

**Reino Unido.** A Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) tornou-se ciente do fornecimento de um auxiliar de emagrecimento da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) chamado Qing zhisan tain shou no mercado do Reino Unido, que contém a sibutramina, substância de venda sob prescrição médica. A MHRA alerta os consumidores que a sibutramina deve apenas ser prescrita em condições específicas e exige a supervisão de um médico registrado, uma vez que pode causar aumento da pressão sanguínea. O Qing zhisan tain shou é fornecido na forma de creme bicolor e cápsula marrom. As cápsulas são encontradas em blísteres e apresentadas em uma caixa branca e verde com vários dizeres e imagens. Dois outros produtos de emagrecimento da MTC, Li Da Dai Dai Hua e Meizitang, foram apreendidos pelas autoridades holandesas e descobriu-se que contém sibutramina. Devido ao comércio internacional de tais produtos, é possível que esses, ou produtos similares, tenham entrado no mercado do Reino Unido. Instam-se os consumidores a ficarem alertas.

**Referência:**

*Herbal Safety News, March 2005.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) (em inglês).

## Rosuvastatina

### Rótulo deve fornecer informações sobre risco em pacientes asiáticos

**Canadá, EUA.** A FDA norte-americana e a Health Canada emitiram Alertas Públicos destacando as descobertas de um estudo farmacocinético em fase IV, que mostra maiores concentrações de rosuvastatina (Crestor) em pacientes asiáticos. Nos Estados Unidos, a seção de Dosagem e Administração do rótulo de rosuvastatina (Crestor) foi atualizada com base nos resultados de um estudo farmacocinético em fase IV, que mostrou um aumento de aproximadamente 100% nas concentrações de rosuvastatina em pacientes asiáticos em comparação com pacientes brancos. A seção agora declara que a dose de 5 mg deve ser considerada como dose inicial para pacientes asiáticos, e que qualquer aumento na dose deve considerar a maior exposição nessa população. Os resultados desse estudo também são discutidos nas seções de Farmacologia Clínica e Precauções do rótulo da rosuvastatina (Crestor). Além disso, as seções de Alertas e de Dosagem e Administração foram revisadas para enfatizar, em um parágrafo em negrito, os riscos de miopatia, particularmente com a dose de 40 mg, e agora declara explicitamente que a dose de 5 mg está disponível como dose inicial para os pacientes que não requerem uma diminuição agressiva do colesterol ou que têm fatores de risco de predisposição à miopatia. A Health Canada emitiu um Alerta Público para informar os canadenses sobre as descobertas do estudo, e recomendou que a dose de 40 mg de rosuvastatina (Crestor) não deve ser usada em pacientes com fatores que os coloquem em um risco maior de desenvolver rabdomiólise, incluindo asiáticos. A Health Canada também avisa que a dose de 5 mg é recomendada como dose inicial para pacientes asiáticos e solicitou aos fabricantes de todas as estatinas que atualizem as informações nas Monografias do Produto canadenses para "intensificar o uso seguro e eficaz" desses agentes.

**Referência:**

1. *US FDA Public Health Advisory, 2 March 2005.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).
2. *"Dear Health-care Professional" letter from AstraZeneca Canada Inc., 8 March 2005.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).



# Estatinas

## Transferidas para a Categoria D de gravidez

**Austrália.** A classificação de gravidez das estatinas foi modificada da categoria C para a categoria D pelo Comitê de Avaliação de Medicamentos da Austrália. A mudança de classificação das estatinas, já contraindicadas na gravidez, ocorre após a publicação de diversos casos de malformação fetal. Os medicamentos da categoria D são os "que causaram, são suspeitos de terem causado ou pode-se esperar que causem uma incidência maior de malformações fetais humanas de danos irreversíveis" e também podem ter efeitos farmacológicos adversos.

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 24: 4, no. 1, February 2005.*

# Valdecoxibe

## Recomendação de retirada voluntária

**EUA.** A FDA norte-americana solicitou à Pfizer que retire o valdecoxibe (Bextra) do mercado devido a:

- Falta de dados adequados sobre segurança cardiovascular no uso de longo prazo do valdecoxibe (Bextra), juntamente com o maior risco de eventos cardiovasculares adversos em testes de cirurgia de desvio da artéria coronária;
- Relatos de reações cutâneas graves e de ameaça potencial à vida, incluindo mortes, em pacientes em tratamento com valdecoxibe (Bextra) e
- Falta de quaisquer vantagens demonstradas do valdecoxibe (Bextra) em comparação com outras DAINES.

**Referência:**

*Public Health Advisory, 7 April 2005.*

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



## Mistura para dentição alimemazina-paracetamol Contra-indicada para crianças abaixo de dois anos

**Reino Unido.** A Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) alerta os profissionais de saúde que uma mistura para dentição contendo tartarato de alimemazina e paracetamol, que contém informações de dosagem para pacientes acima de três meses de idade, na verdade é contra-indicada para crianças abaixo de dois anos. Solicitam-se os profissionais de saúde a considerar esse produto como uma causa potencial de efeitos adversos em quaisquer pacientes a serem examinados, e os pacientes devem ser recomendados a destruir qualquer quantia não utilizada da mistura.

**Referência:**

*News & Updates, NHS, 17 February 2005.*

Disponível na Internet no endereço: [www.druginfozone.nhs.uk](http://www.druginfozone.nhs.uk) (em inglês).

## Amiodarona

### Médicos recomendados a ficarem alertas quanto a reações adversas graves

**Nova Zelândia.** Aconselham-se os médicos a estarem alertas quanto a reações adversas graves a medicamentos associadas à amiodarona (Cordarone X, Aratac) em um artigo da Prescriber Update no web site da Medsafe neozelandesa. Até o fim de dezembro de 2004, o Centro de Monitoramento de Reações Adversas da Nova Zelândia tinha recebido 340 relatos de reações adversas a medicamentos (RAMs) associadas à amiodarona; as RAMs graves relatadas incluem distúrbios oftalmológicos, pulmonares, hepáticos, cardíacos e de tireóide. A Medsafe aconselha os médicos a conduzirem testes de funções basais pulmonares, hepáticas e da tireóide, um ECG, níveis de potássio do soro e um exame oftalmológico antes que os pacientes iniciem o tratamento com amiodarona. Além disso, a Medsafe recomenda o monitoramento regular de pacientes em terapia com amiodarona a longo prazo, e monitoramento contínuo da função da tireóide por vários meses após a descontinuação da amiodarona. A Medsafe também alerta que os pacientes sejam informados sobre os sintomas potenciais das RAMs associadas à amiodarona e incentivados a procurar seu médico prontamente caso esses sintomas se desenvolvam.

**Referência:**

*Prescriber Update Articles, February 2005.*

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

## Aripiprazol

### Aumenta o risco de AVC entre pacientes idosos portadores de demência

**Suécia.** A Agência de Produtos Médicos da Suécia (MPA) alertou que o aripiprazol (Abilify) pode estar associado a um risco maior de eventos cerebrovasculares, tais como AVC e ataque isquêmico transitório em pacientes idosos com demência. Três estudos clínicos, em que pacientes idosos (média de idade de 84 anos) receberam aripiprazol (n = 595) ou placebo (343) por dez semanas no tratamento de psicose associada ao mal de Alzheimer, demonstraram um risco maior de eventos cerebrovasculares associados ao aripiprazol (n = 8; 1,3%), em comparação com placebo (2; 0,6%). A Bristol-Meyers Squibb deve informar os médicos acerca desses dados, e as informações do produto aripiprazol devem ser atualizadas. A MPA alerta que, na Suécia, o aripiprazol não foi aprovado para o tratamento de psicose e/ou distúrbios de comportamento associados à demência, e recomenda que os pacientes atualmente em tratamento com a substância devem ser reavaliados à luz desses riscos.

**Referência:**

*Information from the Swedish Medical Products Agency, 4 February 2005.*

Disponível na Internet no endereço: [www.mpa.se](http://www.mpa.se) (em inglês e sueco).

# Medicamentos Ayurvédicos

## Níveis elevados de metais pesados em algumas preparações

**Canadá.** A Health Canada alerta que, em conformidade com um estudo realizado nos Estados Unidos, foi relatado que 14 preparações ayurvédicas contêm níveis elevados de chumbo, mercúrio e/ ou arsênico. O relato do estudo norte-americano foi publicado na edição de dezembro de 2004 do *Journal of the American Medical Association* (JAMA). Suspeita-se que três dos produtos estejam disponíveis em várias partes do Canadá, embora nenhum tenha sido autorizado para venda naquele país.

Produtos medicinais ayurvédicos são usados no paradigma de cura tradicional indiano. Segundo os princípios dos medicamentos ayurvédicos, os metais pesados são usados em um estado detoxificado nesses produtos medicinais devido às suas supostas propriedades terapêuticas. No entanto, caso o processo de detoxificação não seja estritamente seguido durante a fabricação, é possível que o produto resultante contenha níveis elevados de metais pesados.

Os metais pesados podem acumular-se nos órgãos vitais e, assim, constituir um risco em particular à saúde. O envenenamento com arsênico pode afetar o fígado, a medula óssea, os sistemas cardiovascular e nervoso, causando náusea, dores abdominais, vômito, câimbras musculares, anormalidades cardíacas, danos no fígado, anemia e função motora dos nervos reduzida. O envenenamento com chumbo pode afetar os rins, o fígado, o coração e o sistema nervoso central, causando perda de peso, insônia, tontura, inchamento do cérebro e paralisia. O envenenamento com mercúrio pode afetar os rins e o sistema nervoso central causando tremores, insônia, perda de memória, função dos nervos sensorial e motora mais lenta e função mental reduzida. Pode-se obter uma lista completa dos produtos na seção de *Warnings and Advisories* (Alertas e Recomendações) na página inicial da Health Canada (ver referência abaixo). A Health Canada está determinando no momento a disponibilidade dos produtos listados no Canadá para avaliar a ação apropriada. Nesse ínterim, alertam-se os consumidores a não usarem qualquer desses produtos. Aqueles que utilizaram as preparações no passado e que estiverem preocupados com sua saúde são aconselhados a consultar seus médicos.

### Referência:

*Health Canada Warnings and Advisories, 3 March 2005.*

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

## Inibidores de ciclooxigenase (COX)-2

### Informações atualizadas

**Austrália, Europa, Índia, Nova Zelândia, EUA.** Após a retirada do rofecoxibe em setembro de 2004 devido a um maior risco de infarto do miocárdio e AVC demonstrado em um teste clínico, diversas agências reguladoras de medicamentos no mundo todo se incumbiram de uma revisão completa de todos os dados disponíveis sobre a segurança cardiovascular de todos os inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2). Os inibidores de COX-2 pertencem a uma classe relativamente nova de medicamentos antiinflamatórios não esteróides usadas no tratamento de artrite. Particularmente, o celecoxibe, o etoricoxibe, o lumiracoxibe, o valdecoxibe e o parecoxibe estão sendo investigados. A Administração de Produtos Terapêuticos da Austrália (TGA), a Agência Européia de Avaliação de Medicamentos (EMA) e a Autoridade de Segurança de Medicamentos e Aparelhos Médicos da Nova Zelândia (MEDSAFE) concluíram as revisões aceleradas preliminares dos inibidores de COX-2 e, estando pendente uma revisão completa, anunciaram restrições regulatórias provisórias sobre o uso desses medicamentos. Análises preliminares sugerem um efeito classe, com um risco maior de eventos cardiovasculares adversos para todos os inibidores de COX-2.

### Austrália<sup>(1)</sup>:

O Comitê de Avaliação de Medicamentos da Austrália (ADEC) fez uma série de recomendações para restringir o uso desses medicamentos na Austrália.

A TGA exigirá imediatamente que os fabricantes de inibidores de COX-2 coloquem novos alertas explícitos e em destaque nas informações do produto sobre o maior risco de eventos cardiovasculares adversos que esse grupo de medicamentos constitui. Os novos alertas devem ser destacados com uma margem de caixa preta.

A TGA também recomenda as pessoas que estão tomando mais de 200 mg por dia de celecoxibe (Celebrex) ou mais de 15 mg por dia de meloxicam (Mobic; Movalis) a rever seu tratamento com seus médicos.

A TGA também aceitou diversas outras recomendações do ADEC e notificou as empresas relevantes.

- Propõe-se cancelar o registro do medicamento parecoxibe (Dynastat) devido ao risco de eventos cardiovasculares. O Dynastat é **comercializado na Austrália** e é aprovado na forma de dose única no ato da cirurgia para reduzir a dor no pós-operatório.
- Propõe-se retirar a indicação de gerenciamento da artrite presente no medicamento valdecoxibe (Valdyne, Dynoral – conhecido em alguns países como Bextra), que é convertido em parecoxibe no organismo. O valdecoxibe **não foi comercializado na Austrália**. O valdecoxibe tem sido associado a um maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes com enxerto de bypass cardíaco. O uso do valdecoxibe por cinco dias como analgésico em pacientes sem um maior risco cardiovascular permanecerá.

Propõe-se limitar grandemente os usos aprovados de dois outros inibidores de COX-2 que **ainda não foram comercializados na Austrália**. Trata-se do etoricoxibe e do lumiracoxibe. Nos dois casos, o ADEC não estava certo o suficiente sobre a segurança desses medicamentos para qualquer utilização senão o uso de curto prazo em pacientes sem um maior risco cardiovascular.

As pessoas que estiverem preocupadas acerca de seu uso de inibidores de COX-2 devem discutir seu tratamento com seu médico.

### **Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos<sup>(2)</sup>:**

As seguintes restrições urgentes de segurança foram tomadas para os inibidores de COX-2 disponíveis na União Europeia:

- Foi introduzida uma contra-indicação para todos os inibidores de COX-2 em pacientes com doença cardíaca isquêmica ou AVC.
- Como medida adicional, foi introduzida uma contra-indicação para o etoricoxibe em pacientes com hipertensão (pressão sanguínea elevada) cuja pressão arterial não está sob controle.
- Foi introduzido um alerta para que os médicos tenham cuidado ao prescrever inibidores de COX-2 a pacientes com fatores de risco para doenças cardíacas, tais como hipertensão, hiperlipidemia (altos níveis de colesterol), diabetes e tabagismo, assim como a pacientes com doença arterial periférica.
- Dada a associação entre o risco cardiovascular e a exposição a inibidores de COX-2, aconselham-se os médicos a utilizar a dose eficaz mais baixa pela duração do tratamento mais curta possível.

Essas são medidas provisórias, pendendo a finalização da revisão de classe. O Comitê para Produtos Medicinais de Uso Humano da Agência (CHMP) também concluiu que se necessita de mais pesquisa no campo para avaliar a segurança cardiovascular dos inibidores de COX-2, e que os testes cardiovasculares em andamento devem continuar conforme planejados.

A Pfizer Inc. publicou um Resumo das Características do Produto (SPCs) atualizado para o celecoxibe (Celebrex), o valdecoxibe (Bextra) e o parecoxibe (Dynastat) à luz da recente orientação da EMEA acerca dos inibidores de COX-2. Esses agentes são agora contra-indicados para pacientes com:

- Doença cardíaca isquêmica
- Doença cerebrovascular
- Insuficiência cardíaca congestiva de classe II-IV

A empresa aconselha que os pacientes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo) ou doença arterial periférica devem ser tratados com esses medicamentos apenas após cuidadosa consideração. O parecoxibe e o valdecoxibe não devem ser usados no tratamento de dor pós-operatória após um enxerto de desvio da artéria coronária (CABG). Outras opções de tratamento devem ser consideradas na ausência de um maior benefício terapêutico obtido com um aumento na dose de celecoxibe e valdecoxibe.

### **Nova Zelândia<sup>(3)</sup>:**

O Ministério da Saúde adverte que qualquer pessoa em tratamento com um inibidor de COX-2 deve seguir a orientação fornecida pelo comitê de especialistas do Ministério, publicado em dezembro de 2004, que os agentes de COX-2 não são recomendados:

- para uso de rotina em pacientes com artrite reumatóide ou osteoartrite, exceto quando o paciente tem "alto risco" de desenvolver efeitos adversos graves de ordem gastrointestinal causados por outros agentes antiinflamatórios não esteróides padrão;
- para pacientes com alto risco de ataque cardíaco ou AVC;
- para pacientes já em tratamento com aspirina;

- para alívio de rotina da dor no pós-operatório.

Os pacientes que já tomam inibidores de COX-2 regularmente devem discutir a continuação do uso desses medicamentos com seus médicos. Os médicos devem discutir com seus pacientes as alternativas disponíveis, e rever os riscos e benefícios dessas alternativas em comparação com as preocupações clínicas que surgem acerca dos inibidores de COX-2, antes de decidir sobre a melhor forma de tratamento para aquele indivíduo. Se o paciente e o médico decidirem que é apropriado continuar o uso de um inibidor de COX-2, é prudente utilizar a menor dose eficaz.

#### **EUA<sup>(4)</sup>:**

- Após três dias de deliberações, um painel consultivo da FDA norte-americana decidiu que todos os inibidores de COX-2 amplamente utilizados rofecoxibe, celecoxibe e valdecoxibe constituem riscos sérios de ataque cardíaco e AVC. O painel recomendou que esses produtos devem conter alertas de caixa preta bastante explícitos sobre esses riscos. Uma nota de Troca de Informações da OMS foi publicada com o resumo de ações/ declarações de diversos países.<sup>(5)</sup>

#### **Índia<sup>(6)</sup>:**

O Comitê Nacional Indiano de Consultoria sobre Farmacovigilância recomendou que inibidores de COX-2 seletivos, tais como o celecoxibe, o valdecoxibe, o parecoxibe e o etoricoxibe devem conter um "alerta de precaução" no rótulo, dizendo que devem ser usados com cuidado em pacientes que apresentam doença cardíaca coronária/ distúrbios cardiovasculares. O comitê tinha recomendado anteriormente que o uso de todos os produtos com rofecoxibe deve ser descontinuado na Índia.

#### **Referências:**

1. TGA Media Statement, 10 February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.tga.gov.au> (em inglês).
2. EMEA Public Statement, EMEA/62838/2005, 17 February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.emea.eu.int> (em inglês).
3. MEDSAFE Alert/ Letter, 22 February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.medsafe.govt.nz> (em inglês).
4. British Medical Journal, 26 February 2005; 333:440.
5. Cyclooxygenase-2 inhibitor medicines. QSM/MC/IEA.111, WHO Information Exchange System, 28 February 2005.
6. Scrip World Pharmaceutical News no. 3025, 2 February 2005; p. 18.

## **Drotrecogina alfa (ativada)**

### **Mortalidade em pacientes com disfunção de um único órgão e cirurgia recente**

**Canadá, EUA.** A Eli Lilly Inc. & Company tem algumas novas informações aos profissionais de saúde acerca do uso de drotrecogina alfa (ativada) (Xigris), indicada para o tratamento de pacientes adultos com sepse grave (sepse associada à disfunção aguda de um órgão) que correm alto risco de morte. Segundo a Eli Lilly, pacientes com disfunção de um único órgão e cirurgia recente não podem correr um risco elevado de morte e, portanto, não podem ser indicados para o tratamento com drotrecogina alfa (ativada). Em dois testes recentes com drotrecogina alfa (ativada), foi observada maior mortalidade em pacientes tratados com drotrecogina alfa, em comparação com placebo. Enquanto não houver uma explicação definitiva, essas mortes destacam a importância de um diagnóstico preciso de sepse grave e da avaliação do risco de morte ao considerar pacientes para a terapia com drotrecogina alfa.

#### **Referência:**

1. Letter from Eli Lilly Canada Inc., 31 January 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).
2. "Dear Health-care Professional" letter from Eli Lilly & Company, January 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).

## **Galantamina**

### **Avaliação adicional de segurança realizada**

**Holanda.** A Junta de Avaliação de Medicamentos (MEB) da Holanda lembra os profissionais de saúde que a galantamina (Reminyl) não está aprovada na indicação para o tratamento de dano cognitivo leve (MCI) na Holanda, mas apenas para o tratamento de demência de Alzheimer leve a moderada. A MEB, em cooperação com outras autoridades competentes européias, iniciou uma avaliação adicional de segurança do medicamento após as análises preliminares dos dados de dois estudos internacionais que foram realizados para verificar se o início de demência poderia ser retardado em pacientes com dano cognitivo leve (ECL); no total, 15 pacientes morreram no grupo tratado com galantamina e cinco nos grupos tratados com placebo nesses estudos. A causa da morte variou, mas foi principalmente de natureza cardiovascular ou cerebrovascular. A MEB recomenda que, na pendência de mais dados, a galantamina não pode ser usada fora das indicações aprovadas e que os pacientes com demência de Alzheimer devem ser tratados e acompanhados em consonância com as recomendações internacionais (ver o Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 1 de 2005, para obter uma recomendação similar da Health Canada).

**Referência:**

*News and Publications, Medicines Evaluation Board, Netherlands, 5 March 2005.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl) (em inglês).

## Metotrexato

### Relato de efeitos adversos fatais

**Japão.** Médicos no Japão relataram 831 efeitos adversos graves associados com metotrexato (Rheumatrex) à Wyeth K.K., entre março de 1999 e novembro de 2004; 134 relatos foram de efeitos adversos fatais, incluindo pneumonia intersticial e mielossupressão. Cerca de 100.000 pessoas estão em tratamento com metotrexato (Rheumatrex) no Japão. A Wyeth K.K. alertou médicos e pacientes que o metotrexato (Rheumatrex) é associado a efeitos adversos "com ameaça à vida" e "algumas vezes graves", e solicitou que o medicamento seja usado cuidadosamente. Entretanto, especialistas farmacêuticos exigiram que o fabricante e o governo descrevam claramente os riscos associados ao metotrexato.

**Referência:**

*Japanese Media Release, 12 February 2005.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.japantimes.co.jp](http://www.japantimes.co.jp) (em inglês)

## Pergolida

### Relatos de doença cardíaca valvular

**Cingapura.** Três relatos de distúrbios cardíacos valvulares associados à pergolida chegaram à Autoridade de Ciências da Saúde de Cingapura, conforme informado pelo boletim de notícias sobre reações adversas a medicamentos daquele país. Os relatos envolveram homens com idades entre 55 e 71 anos que estavam em tratamento com pergolida havia 1,7 a 5,2 anos antes que foi descoberto que tinham distúrbios cardíacos valvulares.

**Referências:**

*Adverse Drug Reactions News (Singapore) 6:3, no. 3, December 2004.*

## Rifampicina

### Interação com associação saquinavir/ritonavir

**Canadá, EUA.** A Roche Laboratories Inc. nos Estados Unidos e a Hoffmann-La Roche Limited no Canadá alertam os profissionais de saúde sobre uma interação entre a rifampicina (medicamento antituberculose) e a combinação ritonavir/ saquinavir (usada no tratamento do HIV), que tem sido associada à hepatite e elevações notáveis nos níveis de aminotransferase. Atualmente, a rifampicina é contra-indicada para o uso com saquinavir devido a uma interação farmacocinética. De modo a investigar se o aumento do efeito do saquinavir com o ritonavir superaria essa interação, foi conduzido um estudo de 28 dias, randomizado, aberto, de múltiplas doses em voluntários saudáveis. No total, 28 pessoas receberam rifampicina 600 mg uma vez ao dia em combinação com o ritonavir/ saquinavir 100 mg/ 1000 mg duas vezes ao dia. Onze desses voluntários (39,3%) desenvolveram toxicidade hepatocelular significativa; em alguns casos, os níveis de aminotransferase subiram mais de vinte vezes o limite máximo do normal, e um voluntário foi hospitalizado com elevações notáveis dos níveis de aminotransferase. Todos os voluntários afetados melhoraram após a descontinuação do medicamento, e o estudo foi interrompido. A Roche alerta os médicos que não devem administrar a rifampicina a pacientes infectados com HIV que

também estejam recebendo ritonavir/ saquinavir como parte da terapia de combinação anti-retroviral. As bulas serão revistas em breve com essas informações.

#### Referências:

1. "Dear Health-care Provider" letter from Roche Laboratories Inc., February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).
2. "Dear Health-care Professional" letter from Hoffmann La-Roche Limited, 10 February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).

## Tamoxifeno

### Aumenta o risco de doença do fígado gorduroso em mulheres acima do peso

**Itália.** O tamoxifeno parece aumentar o risco de doença do fígado gorduroso não alcoólica, incluindo esteatohepatite, mas apenas entre mulheres acima do peso e obesas, segundo pesquisadores da Itália. Para determinar a incidência da doença e os fatores de risco da doença do fígado gorduroso não alcoólica associada ao tamoxifeno, os pesquisadores avaliaram um grupo de 5.408 mulheres com histórico de câncer de mama que tinham sido submetidas a histerectomia e estavam inscritas no estudo prospectivo italiano multicêntrico, duplamente cego, de quimioprevenção do tamoxifeno. As mulheres foram escolhidas aleatoriamente para receber tamoxifeno 20 mg/ dia (n = 2.708) ou placebo (2.700) por cinco anos.

Um número significativamente maior de mulheres no grupo do tamoxifeno atendeu aos critérios para a detecção de doença do fígado gorduroso não alcoólica durante o tratamento do que no grupo que recebia placebo (34 vs. 18), mas esse excesso foi restrito aos dois primeiros anos de tratamento. A doença do fígado gorduroso foi confirmada por ultra-sonografia em todas as 52 mulheres; nas 20 mulheres que foram submetidas a biópsia do fígado, foi confirmada esteatohepatite (12 do grupo do tamoxifeno e 3 do placebo) e foram confirmadas cinco mulheres com fígado gorduroso (1 do grupo do tamoxifeno e 4 do placebo).

Na análise multivariada, o tamoxifeno foi associado a um maior risco de desenvolver doença suspeita de fígado gorduroso não alcoólica, com uma razão de perigo (HR) de 2 (95% CI 1,1, 3,5). Contudo, essa associação foi restrita a mulheres com índice de massa corporal  $\geq 25$  (HR 2,3; 1,2, 4,6). Fatores adicionais associados ao desenvolvimento de doença do fígado gorduroso não alcoólica suspeita incluíram sobrepeso (HR 2,4; 1,2, 4,8), obesidade (3,6; 1,7, 7,6), hipertensão (2; 1, 3,8) e hipercolesterolemia basal grave (3,4; 1,4, 7,8).

#### Referências:

- Bruno S., Maisonneuve P., Castellana P., Rotmensz N., Italian Tamoxifen Study Group, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5.408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *British Medical Journal*, March 2005.  
Disponível na Internet no endereço: <http://bmj.bmjournals.com> (em inglês).

## Telitromicina

### Atualização de reações adversas

**Canadá, Japão.** A Aventis Pharma do Japão recebeu seis relatos de síncope em pacientes em tratamento com telitromicina (Ketek). A Aventis Pharma estima que 2,3 milhões de pacientes no Japão tomaram telitromicina desde que o medicamento tornou-se disponível em dezembro de 2003. As empresas que comercializam a telitromicina no Japão (Sankyo Co. e Fujisawa Pharmaceutical Co.) alertam os médicos sobre a possibilidade de síncope em um aviso contido nas instruções do medicamento e por meio de representantes médicos. Até 15 de setembro de 2004, a Health Canada havia recebido 25 relatos de reações adversas suspeitas à telitromicina desde que o medicamento tornou-se disponível no mercado canadense (29 de maio de 2003). Sete desses relatos eram de suspeitas de interação entre a telitromicina e anti-coagulantes (seis com warfarina e um não especificado) levando a valores de INR (Razão Normalizada Internacional) maiores (n = 6) ou menores (1); sabe-se que a INR foi estabilizada anteriormente com a warfarina em cinco dos casos. Os pacientes tinham idades entre 50 e 79 anos, a mudança na INR foi observada de 1 a 9 dias após o início do tratamento com a telitromicina. Os ajustes de dose de warfarina e/ ou telitromicina foram necessários em seis dos sete casos.

#### Referências:

1. *Japanese Media Release*, 22 December 2004.  
Disponível na Internet no endereço: [www.morningstar.com](http://www.morningstar.com) (em inglês)
2. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 15: 1-2, no. 1, January 2005.



# Tenofovir, Didanosina

## Novos dados sobre efeitos adversos; co-administração não recomendada em qualquer combinação anti-retroviral

**Europa.** A Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) emitiu uma declaração ao público acerca da eficácia e segurança da co-administração de tenofovir e didanosina.<sup>(1)</sup> A declaração se refere a novos relatos de insuficiência virológica e o surgimento de resistência após a co-administração desses dois medicamentos, conforme observado em diversos estudos clínicos: o tenofovir disoproxil fumarato e a didanosina foram co-administrados com um inibidor não nucleosídeo de transcriptase reversa em pacientes adultos infectados com HIV, recém-iniciados no tratamento, com alta carga viral basal e baixas contagens de células CD4. Relatos similares haviam sido observados anteriormente com essa combinação dual no contexto de terapia de combinação tripla com um inibidor nucleosídeo/ nucleotídeo de transcriptase reversa e foram o objeto de recomendações da EMA em 22 de outubro de 2003.<sup>(2)</sup> Um Alerta de Medicamento da OMS também foi publicado acerca dessas informações.<sup>(3)</sup> Ainda não se conhece a natureza precisa de qualquer interação que leve a uma não resposta. Com base nos novos dados clínicos, a EMA observa que:

- A co-administração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina não é recomendada em qualquer terapia de combinação anti-retroviral, e particularmente em pacientes com alta carga viral e baixa contagem de células CD4.
- Foram relatados casos raros, às vezes fatais, de pancreatite e acidose láctica com a co-administração de tenofovir e didanosina.
- Se essa combinação for considerada estritamente necessária, os pacientes devem ser monitorados de perto para verificar a eficácia da combinação e os efeitos adversos relacionados à didanosina.

As Informações do Produto do tenofovir disoproxil fumarato (Viread) foram modificadas para refletir as informações acima mencionadas.

### Referências:

1. EMEA Public Statement EMEA/62331/2005, 3 March 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int) (em inglês).
2. EMEA Public Statement EMEA/CPMP/5094/03, 22 October 2003.  
Disponível na Internet no endereço: [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int) (em inglês).
3. WHO Drug Alert no. 109, 24 October 2003.  
Disponível na Internet no endereço: [www.who.int/medicines/library/drugalert](http://www.who.int/medicines/library/drugalert) (em inglês).

# Tiagabina

## Ataques após uso *off-label*

**EUA.** A FDA norte-americana emitiu um Alerta Público, e a Cephalon publicou uma carta do tipo "Dear Health-care Professional" ("Caro Profissional de Saúde") para anunciar que um Alerta em Negrito será acrescentado ao rótulo de tiagabina (Gabitril) sobre o risco de novos ataques e estado de mal epilético em pacientes sem epilepsia que recebem o medicamento para indicações *off-label*; a tiagabina (Gabitril) deve ser descontinuada nesses pacientes. De 1997 a 31 de dezembro de 2004, houve 59 relatos pós-comercialização de ataques em pacientes sem epilepsia em tratamento com o medicamento; a FDA norte-americana também recebeu diversos relatos de estado de mal epilético. Os ataques ocorreram tipicamente logo após o início do tratamento com a tiagabina ou após aumentos de doses, mas foram relatados ataques com doses de tiagabina (Gabitril) tão baixas quanto 4 mg por dia. A maior parte dos pacientes estava recebendo medicações concomitantes que podem ter diminuído o limiar do ataque. A Cephalon também realizou mudanças nas seções de Reações Adversas, Farmacocinética, Superdosagem e Dosagem e Administração do rótulo da tiagabina (Gabitril), e direcionará uma campanha educacional a profissionais e pacientes para desestimular o uso *off-label* do medicamento.

### Referências:

1. "Dear Health-care Provider" letter from Cephalon Inc., 14 February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).
2. US FDA Public Health Advisory, 18 February 2005.  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).



### **Lançado no Reino Unido o relato de RAMs suspeitas por pacientes**

Foram lançados sistemas piloto para o relato de reações adversas a medicamentos (RAMs) suspeitas por pacientes no Reino Unido.

Incentivam-se os pacientes a relatarem RAMs suspeitas à Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido por meio de formulários de papel *Patient Yellow Card* [Cartão Amarelo do Paciente] ou pelo web site *Yellow Card Scheme* [Sistema de Cartão Amarelo].

**Referência:** [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)

## Contraceptivos implantáveis de progesterona: monitorando casos de gravidez indesejada

Em todo o mundo, a prevalência dos contraceptivos aumentou de 30% na década de 60 para 61% em 2003 entre todas as mulheres em idade reprodutiva casadas ou em união consensual.<sup>(1)</sup> Esse aumento foi particularmente drástico nos países em desenvolvimento, subindo de 9% para mais de 50% nesse período. Com um número crescente de opções à sua disposição, as mulheres tomam decisões sobre contraceptivos que refletem da melhor forma suas circunstâncias pessoais, sociais e econômicas.

Os contraceptivos implantáveis de liberação de hormônios são usados por um número cada vez maior de mulheres em todo o mundo. Esses implantes consistem de progestogênios sintéticos em cápsulas ou bastonetes (de polímero). São inseridos sob a pele, com anestesia local, geralmente no lado interno do braço não dominante. Os implantes liberam o progestogênio lentamente em pequenas quantidades, que diminuem durante o período de vida dos implantes, variando entre seis meses e cinco anos.

A primeira publicação científica sobre um implante contraceptivo de liberação de progestogênio para mulheres surgiu em 1969.<sup>(2)</sup> Em 1983, o primeiro implante de levonorgestrel, Norplant, foi aprovado pela autoridade regulatória nacional de medicamentos da Finlândia. O Norplant consiste de seis cápsulas de silicone e libera levonorgestrel por cinco anos. Desde então, mais vários implantes foram registrados, e outros estão em desenvolvimento. Os implantes contraceptivos são aprovados agora em mais de 60 países e têm sido usados por aproximadamente 11 milhões de mulheres no mundo todo.<sup>(3)</sup>

O implante contraceptivo com liberação de etonogestrel, Implanon, foi aprovado pelas autoridades de registro de medicamentos da Holanda em 1998. O hormônio é acondicionado em um único "bastonete" de plástico (copolímero de acetato de vinil etileno). Uma vez inserido, há uma liberação lenta de etonogestrel, que inibe a ovulação e, portanto, oferece proteção contraceptiva por três anos.

De forma muito ampla, todos os contraceptivos implantáveis parecem ser eficazes, com um perfil de segurança satisfatório. Diversos sintomas, tais como náusea, sensibilidade das mamas, dor pélvica, perda da libido e fadiga tipicamente levaram à descontinuação de implantes em menos de 0,5% das usuárias.<sup>(4)</sup> No entanto, da mesma forma que os implantes precisam ser inseridos por um profissional, um monitoramento de eventos adversos programático e pode ser importante com essa forma de contracepção.

### Questões Operatórias:

Os contraceptivos implantáveis dependem do fornecedor, no sentido de que é necessário um certo conhecimento para inserir (e remover) todos os sistemas de contraceptivos implantáveis. Após o procedimento, a inserção apropriada deve ser verificada por meio de técnicas adequadas. Por exemplo, um "bastonete" de Implanon é colocado logo abaixo da pele utilizando uma agulha especial de injeção hipodérmica. Os fornecedores, portanto, precisam ser treinados nesse processo. Segundo orientações do fabricante, pode-se verificar se a inserção foi adequada por meio de ultra-som ou ressonância magnética do local da injeção; medir a concentração de etonogestrel no sangue é outra opção.

### Gravidez e Gravidez Ectópica:

É desnecessário dizer que há um grande risco de gravidez se o "bastonete" (ou qualquer outro sistema contraceptivo em questão) não for inserido apropriadamente. Além disso, uma vez que as preparações de contraceptivos apenas com progesterona contam principalmente com os efeitos sobre o muco cervical e o endométrio para a eficácia do contraceptivo, as ocorrências de gravidez indesejada têm maior probabilidade de ser ectópicas, possivelmente devido à atividade reduzida das trompas de falópio, com riscos adicionais.

### Dados da OMS:

De 2001 até a data deste boletim, foram relatados 289 casos de gravidez indesejada em usuárias de implantes de etonogestrel ao banco de dados global da OMS de reações adversas a medicamentos. Desses, 121 relatos procederam do Reino Unido, 69 da Alemanha, 53 da Holanda, 11 da Suíça, 10 da Irlanda, 7 da Suécia, 6 da Bélgica, 6 da Dinamarca, e 2 de cada um dos seguintes países: Austrália, Áustria e Finlândia. Até a edição deste boletim, houve 20 relatos de gravidez ectópica em mulheres com implantes de etonogestrel e 13 desses foram detalhados em um documento da OMS (Signal 2004-04, preparado pelo Centro de Colaboração da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos, em

Uppsala, Suécia, para distribuição restrita). Todavia, é provável que o fabricante dos implantes tenha mais relatos do que os disponíveis no banco de dados da OMS (ver seção abaixo "Informações da Agência Sueca de Produtos Médicos).

#### **Análise Francesa:**

Um estudo recente realizado na França analisou relatos espontâneos de casos de gravidez indesejada associados ao uso de implantes contraceptivos de etonogestrel.<sup>(5)</sup> Todos os casos de gravidez indesejada e todos os casos de eventos relativos a inserção/ localização/ remoção relatados aos Centros Regionais de Farmacovigilância de Medicamentos da França e/ ou à Organon SA (fabricante do implante de etonogestrel, Implanon) entre maio de 2001 e setembro de 2002 foram analisados. Durante esse período, 108.709 implantes haviam sido vendidos e 39 casos de gravidez indesejada foram relatados. Segundo os autores, esses casos de gravidez não planejada ocorreram principalmente devido a inserções inadequadas. Eles concluíram que a maior parte dos casos de gravidez indesejada poderia ter sido evitada por meio da observação estrita das instruções do produto, incluindo o fato de que o médico que faz a inserção deve ser treinado para desempenhar essa técnica.

#### **Informações da Agência Sueca de Produtos Médicos:**

Recentemente, as questões em torno das dificuldades de inserção do Implanon e os relatos de gravidez em usuárias desses implantes foram discutidos na Imprensa Sueca. O Implanon foi aprovado na Suécia em 1999, pouco depois da aprovação no mercado holandês. Desde 2004, a associação Swedish Midwives ("Parteiras da Suécia") tem autoridade para prescrever, inserir e remover o Implanon. De acordo com a Agência Sueca de Produtos Médicos (MPA), até agosto de 2004, a Organon tinha recebido informações sobre 31 casos de gravidez que ocorreram em conexão com o uso do Implanon na Suécia; por outro lado, até janeiro de 2005, a MPA havia recebido relatos espontâneos de apenas seis casos de gravidez ligados ao Implanon, o que corresponde a 20% dos casos relatados ao fabricante.<sup>(6)</sup>

Segundo a MPA, dos 31 relatos de gravidez na Suécia com a Organon, 17 deles ocorreram em mulheres em que o implante não estava no lugar, conforme determinado tanto pelos baixos níveis de etonogestrel no sangue (14 mulheres), ultra-som ou ressonância magnética (três mulheres); nos outros 14 casos, cinco já estavam grávidas (confirmado) e duas muito provavelmente estavam grávidas quando tomaram a injeção. Em seis outras, não havia informações suficientes para determinar o tempo da gravidez observada, enquanto que em um caso a gravidez observada foi muito provavelmente devido a uma interação entre o Implanon e um medicamento antiepilético. A opinião da MPA é que o Implanon oferece uma boa prevenção contra gravidez. A agência adverte que educação e treinamento contínuos dos fornecedores são importantes no combate a inserções erradas e que os médicos e as parteiras devem participar dessas sessões educacionais com treinamento prático antes de inserirem o Implanon nas mulheres. A MPA também lembra os fornecedores que todos os casos de gravidez devido a contraceptivos hormonais ineficazes devem ser considerados reações adversas graves e relatados à MPA. Além disso, dificuldades na inserção ou remoção do implante também devem ser relatadas.

#### **Conclusão:**

Os implantes existentes são eficazes e geralmente seguros, desde que a qualidade dos serviços atenda os padrões apropriados. Na ausência de uma inserção apropriada, a gravidez (ectópica) constitui um risco claro e presente com os implantes. Enquanto o treinamento dos fornecedores pode promover a qualidade dos serviços do implante, o monitoramento de gravidez pós-implante ajudará a determinar a capacidade e a prontidão do sistema de saúde para oferecer o serviço. É importante reconhecer que a gravidez devido a um contraceptivo hormonal ineficaz é uma "reação adversa grave" e deve, portanto, ser relatada ao centro de farmacovigilância apropriado.

#### **Referências:**

1. Population Division (Department of Economic and Social Affairs, WHO), 2004. "World contraceptive use in 2003" (Gráfico, disponível na Internet no endereço: [www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2003/WCU2003.htm](http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2003/WCU2003.htm)) (em inglês).
2. Croxatto HB, Diaz S, et al., 1969. Fertility control in women with a progestogen released in micro quantities from subcutaneous capsules. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 105: 1135-1138.
3. Bongaarts J, Johansson E, 2000. Future trends in contraception in the developing world: prevalence and method mix. Policy Research Division Working Papers no. 141, Population Council, New York, NY. Disponível na Internet no endereço: <http://www.popcouncil.org/pdfs/wp/141.pdf> (em inglês)
4. Brache V, Faundes A, et al., 2002. Non-menstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials. *Contraception*, 65: 63-74.
5. Bensouda L, Jonville-Beraa AP et al., 2004. Results of a French Pharmacovigilance survey on the etonogestrel contraceptive implant. (Abstracts of the 8th Annual Meeting of the Société Française de Pharmacologie, Strasbourg, 26-28 April 2004), *Fundamental & Clinical Pharmacology* 18: 215-268.
6. Medical Products Agency (Sweden), 17 January 2005. Information about Implanon. Disponível no endereço: <http://www.mpa.se/> (em sueco e inglês)

-----

“Qualquer publicação, total ou em parte, das informações acima deve ter uma declaração inclusa:

- (I) da fonte das informações,
- (II) de que as informações não são homogêneas, ao menos com respeito à origem ou probabilidade de que o produto farmacêutico tenha causado a reação adversa,
- (III) de que as informações não representam a opinião da Organização Mundial da Saúde.

A omissão dessas três declarações pode levar à exclusão da pessoa ou organização responsável de informações adicionais providas do sistema.”

## Uma visão geral dos efeitos colaterais visuais associados a agentes de disfunção erétil

Frederick W. Fraunfelder, M.D., Casey Eye Institute, Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon

O sildenafil (Viagra<sup>®</sup>), vardenafil (Levitra<sup>®</sup>) e o tadalafil de ação mais prolongada (Cialis<sup>®</sup>) são inibidores seletivos da fosfodiesterase específica tipo 5 (PDE-5) que degrada a guanosina monofosfato cíclica (GMPc). O sildenafil tem um efeito inibidor de até 10% sobre a PDE-6 da retina.<sup>(1)</sup> O tadalafil é mais específico à PDE 5 e, conseqüentemente, pode produzir menos efeitos colaterais visuais. O objetivo dessa revisão é transmitir o que se sabe sobre os efeitos colaterais visuais causados por essa classe de medicamentos.

Dos 892 relatos de casos de efeitos colaterais oculares provindos do banco de dados de relatos espontâneos da OMS, é evidente que todos os três medicamentos dessa classe podem causar efeitos colaterais visuais transitórios e totalmente reversíveis (Tabela 1). Os efeitos colaterais oculares são categorizados com base no WHO Causality Assessment Guide [Guia da OMS de Avaliação de Causalidade], que classifica as reações adversas a medicamentos (RAMs) fundamentado na exposição e na re-exposição do medicamento, dosagem, tempo até o início da RAM e se há outras explicações para RAM.<sup>(2)</sup>

O papel desses agentes na neuropatia ótica isquêmica (NOI) é controverso. Embora até 20 casos de NOI tenham sido relatados associados ao sildenafil (seis na literatura), a causa é atualmente classificada como “possível”. Trata-se de agentes fracos de diminuição da pressão sangüínea, e agentes muito mais fortes de diminuição da pressão sangüínea são raramente associados à NOI.<sup>(3)</sup> Além disso, não existe uma relação de tempo plausível entre a administração do medicamento e a NOI. Considerando que milhões de pessoas tomaram essas medicações no grupo etário que desenvolve NOI, pode-se tratar de uma coincidência esperada.

**Tabela 1. Efeitos colaterais oculares associados ao sildenafil, ao vardenafil e ao tadalafil**

<b>CERTOS</b>	<b>POSSÍVEIS</b> (Pode não ser um efeito do medicamento)
<b>Mudanças na percepção de cores</b> Os objetos têm toques de cores (geralmente azul ou azul-esverdeado, pode ser rosa ou amarelo) Menor visão de cores Cores escuras parecem mais escuras	<b>Midríase</b> (Efeito emocional?)
<b>Visão embaçada</b> Visão turva central Diminuição transitória da visão	<b>Acidentes vasculares da retina</b> (Secundário ao esforço?)
<b>Mudanças na percepção de luz</b> Maior percepção de brilho Flashes de luz, principalmente ao piscar	<b>Hemorragia subconjuntival</b> (Secundário ao esforço?)
<b>Mudanças no ERG (transitório)</b>	<b>Neuropatia ótica isquêmica</b>
<b>Hiperemia conjuntival</b>	
<b>Dor ocular</b>	
<b>Fotofobia</b>	

Há 82 relatos no banco de dados da OMS de casos de cegueira associada ao uso de sildenafil. Embora esse evento ocular não possa ser descartado, o revisor suspeita que eventos vasculares, tais como neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica, oclusão da artéria central da retina, ou neuropatia ótica isquêmica arterítica possam contribuir para esses relatos à medida que os pacientes que tomam o sildenafil são os mesmos que correm o risco de sofrer eventos vasculares oculares. A maior parte dos relatos é associada ao sildenafil, já que se trata do produto número um em vendas nos Estados Unidos e o medicamento dessa classe do qual a maioria dos dados estará disponível.

O sildenafil pode ser usado com segurança em pacientes com glaucoma e degeneração macular.<sup>(4, 5)</sup> A vigilância pós-comercialização do sildenafil, do vardenafil e do tadalafil não produziu dados até o momento. Isso sugere que os efeitos visuais devidos diretamente a esses agentes sejam mais do que benignos e temporários.

**Referências:**

1. Marmor FF, Kessler R. Sildenafil (Viagra) and ophtalmology. *Survey of ophtalmology*. 1999; 44:153-162.
2. Edwards R, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1994; 10:93-102.
3. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. *Drug-Induced Ocular Side Effects*. 5<sup>th</sup> ed. Woburn, Mass: Butterworth-Heinemann, 2001:824.
4. Grunwald JE, Jacob SS, Siu K, Piltz J, Dupont J. Acute effects of sildenafil citrate (Viagra) on intraocular pressure in open-angle glaucoma. *American Journal of Ophtalmology* 2001; 132:872-874.
5. Birch DG, Toler SM, Swanson WH, Fish GE, Laties AM. A double-blind placebo-controlled evaluation of the acute effects of sildenafil citrate (Viagra) on visual function in subjects with early-stage age-related macular degeneration. *American Journal of Ophtalmology* 2002; 133:665-672.

-----  
"Qualquer publicação, total ou em parte, das informações acima deve ter uma declaração inclusa:

- (IV) da fonte das informações,
- (V) que as informações não são homogêneas, ao menos com respeito à origem ou probabilidade de que o produto farmacêutico tenha causado a reação adversa,
- (VI) que as informações não representam a opinião da Organização Mundial da Saúde.

A omissão dessas três declarações pode levar à exclusão da pessoa ou organização responsável de informações adicionais providas do sistema."

## A OMS e seu Projeto de Pré-qualificação de medicamentos: uma visão geral

*Essa parte pouco conhecida da OMS é eficaz e tem dentes que podem morder rapidamente<sup>(1)</sup>*

Estabelecido em 2001, o Projeto de Pré-qualificação da ONU é um plano de ação para expandir o acesso a medicamentos para combater melhor o HIV/AIDS, a Tuberculose e a Malária, enquanto assegura a garantia de qualidade na linha de frente em cada etapa da corrente de fornecimento de medicamentos.

A equipe de pré-qualificação dentro do Departamento de Política e Padrão de Medicamentos na OMS lida com esses aspectos do projeto que garantem medicamentos seguras e eficazes de boa qualidade. A equipe prepara uma lista de medicamentos pré-qualificados que atendem certos critérios pré-determinados. As agências de aquisição de medicamentos podem então consultar essa lista enquanto fazem seus pedidos.

Trabalhando com um grupo pequeno, tranquilo e comprometido, a equipe de pré-qualificação tem lidado exitosamente com problemas de medicamentos abaixo dos padrões e falsificados, que desperdiçam recursos, levam ao fracasso do tratamento e desgastam enormemente a confiança e a boa vontade do paciente. Com este artigo, comunicamos aos nossos leitores os motivos do projeto de pré-qualificação, seus termos de referência e como ele funciona.

### Os desafios

#### **A ameaça tripla: HIV/AIDS, tuberculose (TB) e malária**

A cada ano, mais de seis milhões de pessoas morrem em consequência do HIV/AIDS, TB e malária, compondo os efeitos da pobreza e das desigualdades sociais em muitos países em desenvolvimento. O HIV/AIDS destruiu comunidades, sistemas de saúde e colocou uma sombra sobre o futuro de países inteiros. Em países pobres, seis milhões de pessoas infectadas com HIV/AIDS precisam imediatamente de terapia anti-retroviral. Menos de oito por cento conseguem o tratamento.<sup>(2)</sup>

*Há uma evidente necessidade de programas para melhorar o acesso aos medicamentos nesses setores. No entanto, para o melhor acesso produzir benefícios reais, todos esses programas devem garantir o acesso a medicamentos de boa qualidade, segurança e eficácia.*

#### **Acesso acelerado e garantia de qualidade**

Os esforços para acelerar o acesso a produtos farmacêuticos utilizados no tratamento dessas doenças de grande impacto por meio da negociação e competição dos genéricos, destacaram a importância de construir a garantia da qualidade em sistemas de aquisição de produtos farmacêuticos e de diagnóstico. Atualmente, cerca de 20% dos países têm uma regulação de medicamentos bem desenvolvida e operacional<sup>(3)</sup>; o restante não tem capacidade ou tem capacidade limitada de regular adequadamente a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos que circulam em seus mercados.

*Na ausência de um sistema de garantia de qualidade, as agências de saúde pública se arriscam a fornecer produtos farmacêuticos abaixo dos padrões, falsificados e contaminados, que levam ao recolhimento de produtos, desperdício de recursos, com maiores riscos à saúde dos pacientes. Embora o fortalecimento dos sistemas regulatórios permaneça sendo a prioridade da OMS e continuará como parte de iniciativas contínuas de saúde, há uma necessidade imediata de lidar com as lacunas atuais na qualidade e no fornecimento de medicamentos para doenças de grande impacto.*

#### **Fracasso e risco de resistência ao tratamento**

Medicamentos abaixo do padrão podem resultar em fracasso e resistência ao tratamento, enquanto os pacientes são expostos ao risco potencial de impurezas químicas. A alta taxa de fracasso nos testes de controle de qualidade dos comprimidos de cloroquina antimalária em alguns países da África Subsaariana em um estudo recente da OMS destaca essa possibilidade. Apenas 58% dos medicamentos testados tinham um nível aceitável de cloroquina e apenas 25% tinha propriedades aceitáveis de dissolução. Os autores do estudo sugeriram que a baixa qualidade da cloroquina pode estar entre as causas da alta taxa de resistência nesses países.<sup>(4)</sup>

*Tratar os pacientes com medicamentos de baixa qualidade pode resultar em pouco conteúdo de princípio ativo e/ou baixa biodisponibilidade que leva a uma subdosagem do medicamento. Assim, promove potencialmente o desenvolvimento da resistência. Deve haver um sistema para garantir boas práticas clínicas e de fabricação.*

### **Boas Práticas de Fabricação (BPF): falta de aplicação**

Em alguns países, a fabricação e distribuição ilegais (incluindo vendas não controladas em mercados e nas ruas), bem como o contrabando de medicamentos são muito comuns. Mesmo os fabricantes que não cumprem as exigências de boas práticas de fabricação (BPF) ainda podem produzir medicamentos para uso doméstico e exportação, sem dúvida, solapando a qualidade dos medicamentos que circulam no mercado.

### **Questões de bioequivalência**

A maior disponibilidade dos medicamentos pode ser traduzida em melhor acesso apenas se esses medicamentos tiverem um preço acessível. Muito frequentemente, preços competitivos ocorrem por meio do multi-fornecimento de produtos. Nos casos em que são introduzidos produtos genéricos de muitos fornecedores, é importante assegurar que esses produtos genéricos sejam intercambiáveis com os produtos inovadores em termos de equivalência farmacêutica e terapêutica.

*Um processo imparcial, que avalia criticamente todas as "alegações" dos produtos genéricos de cumprimento de especificações de qualidade e inspeciona as instalações de fabricação, pode assegurar que produtos de muitos fornecedores são de boa qualidade e terapeuticamente equivalentes aos produtos inovadores.*

Em suma, o compromisso da OMS de aumentar o acesso a medicamentos para doenças de grande impacto é de pouca relevância à saúde pública se a qualidade, a segurança e a eficácia forem ignoradas. O Projeto de Pré-qualificação da ONU nasceu, portanto, para assegurar a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos prioritários.

### **Organização do Projeto de Pré-qualificação geral**

O projeto é organizado e administrado pela OMS em nome da ONU; a UNICEF, a UNFPA e a UNAIDS são os principais parceiros das Nações Unidas com o apoio do Banco Mundial. A OMS fornece o apoio técnico e científico para a garantia de qualidade dos medicamentos e trabalha em cooperação com assessores e inspetores qualificados, funcionários das autoridades nacionais de regulação de medicamentos, e também com laboratórios nacionais de controle de qualidade de países desenvolvidos (por exemplo, Austrália, Canadá, Estados Membros da União Européia, Suíça). Especialistas qualificados de outros países também contribuem (por exemplo, Brasil, Indonésia, África do Sul, Uganda, República Unida da Tanzânia).

### **Objetivos do exercício de pré-qualificação da OMS**

O processo de pré-qualificação da OMS tem o objetivo de:

1. Propor uma lista de produtos pré-qualificados na medida em que forem fabricados em locais que cumprem as normas e os padrões da OMS.
2. Acompanhar produtos e instalações de fabricação em questões de qualidade.
3. Garantir que a requalificação e a atualização da lista original aprovada sejam realizadas periodicamente e que as variações e modificações sejam controladas corretamente.
4. Ajudar as autoridades nacionais de regulação de medicamentos a capacitar-se na avaliação, inspeção e controle de medicamentos para doenças prioritárias.

### **Como candidatar-se à pré-qualificação**

Os produtos identificados como sendo de grande significância à saúde pública estão listados no web site do Projeto de Pré-qualificação na seção "Invitations for Expression of Interest" [Convites para Expressão de Interesse] (Interesse: <http://mednet3.who.int/prequal>).<sup>(5)</sup> Esses produtos geralmente são selecionados a partir da Lista Modelo da OMS de Medicamentos Essenciais. Qualquer fabricante ou fornecedor de tal produto se qualifica para avaliação no Projeto de Pré-qualificação candidatando-se (com o dossiê do produto etc.) em conformidade com as diretrizes da OMS.

### **O processo de pré-qualificação**

Uma equipe de assessores nomeados pela OMS, que trabalham nas autoridades nacionais competentes, avaliará os dados do produto submetidos nos dossiês pelos fabricantes interessados. Além disso, as amostras também podem ser analisadas como controle de qualidade e comparadas às especificações fornecidas no dossiê. O(s) local(is) de fabricação e o local clínico (ver estudos de bioequivalência abaixo) listados no dossiê do produto são inspecionados em todos os aspectos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e Boas Práticas de Clínica/ de Laboratório (BPC/ BPL), respectivamente, por uma equipe nomeada pela OMS. Normalmente, as inspeções de BPF levam no mínimo três dias consecutivos. Ao todo, o processo inteiro, do recebimento do dossiê até a pré-qualificação do produto, leva cerca de dois a quatro meses, desde que o dossiê do produto esteja completo quando submetido e os locais mencionados estejam dentro do padrão quando as inspeções forem feitas. Com frequência, todavia, são solicitados dados adicionais pelos assessores e/ ou os locais mencionados precisam ser melhorados para atender às exigências. Nesses casos, o tempo para a pré-qualificação de um produto pode ser consideravelmente mais longo.

### **Requalificação**



Exige-se que os fabricantes solicitem a requalificação de seus produtos três anos após a pré-qualificação. A requalificação envolve a reavaliação dos dados do produto fornecidos no dossiê original do produto e a reinspeção do(s) local(is) relevante(s) para verificar se continuam cumprindo as exigências.

### **Estudos de bioequivalência**

Em caso de produtos de múltiplos fornecedores (genéricos), a equivalência terapêutica é demonstrada em sua maior parte por meio de um estudo de bioequivalência realizado por uma organização, empresa, instituição acadêmica, organização de pesquisa ou laboratório independente. Nos casos em que os estudos de bioequivalência são conduzidos por meio de organizações de pesquisa contratadas (OPCs) o estudo da OPC também precisa ser inspecionado conforme as diretrizes da OMS.

### **Resultados**

Os resultados imediatos do processo de pré-qualificação da OMS incluem a lista de produtos pré-qualificados para o tratamento de doenças prioritárias, a harmonização das exigências de qualidade para as organizações internacionais de aquisição e o fortalecimento da colaboração entre a OMS, outras agências da ONU, organizações afins e autoridades reguladoras de medicamentos.

No início do ano passado, o processo de pré-qualificação sofreu algumas críticas quando diversos medicamentos anti-retrovirais foram retirados da lista devido ao não cumprimento das boas práticas clínicas e de laboratório (ver o web site da pré-qualificação para obter as descobertas nessas inspeções, incluindo um guia adicional provisório para Organizações de Pesquisa Contratadas que conduzem estudos de bioequivalência).<sup>(5)</sup> Desde então, dois dos produtos foram colocados de volta à lista após o fabricante ter realizado novos estudos de bioequivalência e demonstrado que esses dois medicamentos eram bioequivalentes aos produtos originais e, portanto, tão eficazes e seguros quanto eles. Assim, embora a retirada da lista possa afetar o número de medicamentos dentre os quais se pode escolher de imediato, o processo sempre visa salvaguardar o bem-estar dos pacientes. Da mesma forma, demonstra que aqui há um sistema imparcial para garantir as medidas de qualidade, mesmo quando se lida com fabricantes estabelecidos. É óbvio que o processo de pré-qualificação existe para garantir que "alguns dos medicamentos mais importantes estão sendo disponibilizados com segurança nas partes do mundo em que são mais necessários".<sup>(1)</sup>

### **Referências:**

1. *Editorial, The Lancet, Volume 364, no. 9448, 2004.*
2. *The 3 by 5 initiative web site: <http://www.who.int/3by5/about/en/> (em inglês).*
3. *WHO Policy Perspectives on Medicines: Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality, November 2003, World Health Organization.*
4. *The quality of antimalarials. A study in selected African countries. Genebra, OMS, 2003.*
5. *WHO Prequalification Project web site: <http://mednet3.who.int/prequal/>*

### **Agência de Produtos Terapêuticos Trans- Tasmânia da Nova Zelândia**

A Agência conjunta de Produtos Terapêuticos Austrália-Nova Zelândia, a Agência de Produtos Terapêuticos Trans-Tasmânia, entrará em funcionamento em 1º de julho de 2006. A agência assumirá as responsabilidades da Autoridade de Segurança de Medicamentos e Aparelhos Médicos da Nova Zelândia (Medsafe) e da Administração de Produtos Terapêuticos da Austrália.

*New Zealand Media Release, 10  
February 2005.  
Disponível na Internet no endereço:  
[www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz) (em inglês).*

### **Errata**

Lamentamos dois equívocos na edição anterior:

A população da Índia é de 1,049 bilhão (e não 1,6 bilhão, como declarado anteriormente).

Dr. Kris Weerasuriya é o Consultor Regional em EDM, SEARO (e não PSM, SEARO).

