

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 "colaboradores" e outras fontes, tais como boletins e jornais 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. 6, 2007
Notícias & Edições

Este é o último boletim deste ano. Existem dois itens de destaque nesta edição que os leitores podem achar interessantes: um deles é um sumário de recomendações feito pelos grupos de trabalho da 13ª reunião dos centros nacionais de farmacovigilância que foi realizada em outubro deste ano, na Argentina. O outro assunto é um sumário de eventos que levaram à decisão de suspensão da nimesulida na Irlanda e as bases científicas para tal. Nós desejamos a todos os nossos leitores um feliz e saudável ano novo.

Conteúdo

**Assuntos de Regulação
Segurança de Medicamentos**

A tradução do texto original em inglês tem caráter apenas informativo, qualquer inconsistência no texto prevalecerá o texto original em inglês.

ÍNDICE

ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

APROTININA - suspensão temporária enquanto aguarda revisão dos dados de mortalidade do estudo BART	3
CARISOPRODOL - suspenso devido a maiores riscos que benefícios	3
DESMOPRESSINA - risco de hiponatremia e convulsões; formulações intranasais não são mais indicadas para ENP.....	3
ELTROXIN COMPRIMIDOS - novas formulações que não devem ser divididas ou trituradas.....	4
AGENTES ESTIMULADORES DA ERITROPOIESE - bulas devem informar sobre riscos aos pacientes com câncer e insuficiência renal crônica.....	4
LUMIRACOXIBE - suspenso no Reino Unido devido ao risco de dano hepático	4
MICOFENOLATO DE MOFETILA - revisado como medicamento de categoria D, para refletir o risco de dano fetal	5
ROSLITAZONA - informação de prescrição revisada devido a eventos adversos cardíacos.....	5

SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

CEFEPIME - notificações de óbito sendo investigadas	7
CLOZAPINA - constipação pode ser fatal	7
GLITAZONAS - retenção de líquidos, insuficiência cardíaca e edema macular.....	7
BETA AGONISTAS DE LONGA DURAÇÃO INALÁVEIS - risco de exacerbações graves da asma	8
QUINOLONAS - desordens em tendões	8
TRAMADOL - convulsões e síndrome da serotonina.....	8
VARFARINA - potencial para interações.....	9

APROTIMINA

Suspensão temporária enquanto aguarda revisão dos dados de mortalidade do estudo BART

Mundo. Após parceria com a *Health Canada*, com o FDA, com o *German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, e outras autoridades de saúde, a Bayer suspendeu temporariamente a comercialização do *Trasylol®* (aprotinina), um medicamento utilizado para controlar hemorragias durante cirurgias cardíacas. Esta ação segue o recente término de um estudo clínico realizado no Canadá (Estudo clínico: *Blood conservation using antifibrinolytics: a randomized trial in a cardiac surgery population (BART)*), a análise dos dados interinos preliminares indicou um aumento na mortalidade por todas as causas em pacientes que utilizaram a aprotinina (*Trasylol*) quando comparada a outros medicamentos. O estudo foi desenhado para comparar a aprotinina ao ácido épsilon aminocapróico e ao ácido tranexâmico na diminuição da ocorrência de hemorragia maciça associada com cirurgia cardíaca de alto risco. Os dados estão sendo coletados de centros no Canadá e uma análise final dos dados será realizada pelos investigadores do ensaio BART. Ações adicionais que podem ser tomadas devido à análise dos dados serão tornadas públicas. Durante esta suspensão temporária, a Bayer Inc., em parceria com autoridades regulatórias, desenvolveu um processo para tornar a aprotinina disponível para pacientes de alto risco, quando o profissional achar que a aprotinina é necessária e ela estiver dentro da indicação aprovada atualmente.

Referência:

1. *Communication from Bayer Healthcare Canada, 5 November 2007 (www.bayerhealth.ca).*
2. *Drug Safety Update, Volume 1(5): December 2007 (www.mhra.gov.uk).*

CARI SOPRODOL

Suspensão devido a maiores riscos que benefícios

Europa. A *European Medicines Agency (EMA)* emitiu um comunicado que recomenda a suspensão da comercialização de todos os produtos contendo o carisoprodol. A agência fez esta recomendação após uma revisão realizada pelo *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* que concluiu que os riscos destes medicamentos são maiores que seus benefícios. O CHMP avaliou toda a informação disponível sobre a segurança de produtos contendo o carisoprodol e concluiu que há evidências para o risco de abuso ou vício bem como intoxicação e eventos relacionados com o comprometimento psicomotor, associados ao uso de carisoprodol. O CHMP conduziu esta avaliação após planos realizados para a retirada destes produtos do Mercado norueguês, devido a novas informações disponíveis sobre os eventos adversos citados acima. O carisoprodol é um relaxante muscular de ação central, que é utilizado principalmente no tratamento de dor lombar aguda. A EMA informa que, devido ao risco dos sintomas de abstinência, os pacientes não devem interromper o tratamento com o carisoprodol antes de consultar seus médicos. Qualquer alteração para um novo medicamento deve ser realizada gradualmente e sob supervisão médica.

Referência:

- Press Release. EMA, 16 November 2007 (www.emea.europa.eu).*

DESMOPRESSINA

Risco de hiponatremia e convulsões; formulações intranasais não são mais indicadas para ENP

EUA. O FDA alerta que certos pacientes, inclusive crianças, tratados com formulações intranasais de desmopressina para a enurese noturna primária (ENP), têm risco de desenvolver hiponatremia grave que pode resultar em convulsões e óbito. As formulações intranasais de desmopressina (comercializadas como: *DDAVP Spray Nasal*, *DDAVP nasal*, *DDAVP*, *DDVP*, *Minirin*, e *Stimate Spray Nasal*) não são mais indicadas para o tratamento de ENP e não devem ser utilizadas em pacientes hiponatremicos ou em pacientes com história da hiponatremia. A agência aconselha que os tratamentos com comprimidos de desmopressina sejam interrompidos durante a doença aguda que pode levar ao descontrole hidroeletrólítico. Todas as formulações de desmopressina devem ser utilizadas com cautela em pacientes com risco de intoxicação por água com hiponatremia. O FDA solicitou aos fabricantes que atualizassem a informação de prescrição para a desmopressina.

Referência:

- FDA Alert. US FDA, 4 December 2007 (www.fda.gov).*

ELTROXIN COMPRIMIDOS

Novas formulações que não devem ser divididas ou trituradas

Nova Zelândia. A GlaxoSmithKline da Nova Zelândia informa, desde julho de 2007, que uma nova formulação da levotiroxina (Eltroxin®) (também conhecida como tiroxina) em comprimidos de 50 mcg e 100 mcg está disponível no país. Estes comprimidos reformulados não são mais sulcados e não devem ser divididos, portanto, os pacientes que necessitem de uma dose de 25mcg/dia devem ter sua prescrição alterada para um comprimido de 50mcg a cada dois dias. Também é recomendado pelo fabricante que, devido à falta de dados sobre a trituração de comprimidos, estes comprimidos devem ser prescritos somente para pacientes capazes de engolir o comprimido inteiro. Eles devem ser ingeridos com o estômago vazio, preferencialmente antes do café da manhã.

Referência:

Prescriber Update, 28(1):6, November 2007 (www.medsafe.govt.nz).

AGENTES ESTIMULADORES DA ERITROPOIESE

Bulas devem informar sobre riscos aos pacientes com câncer e insuficiência renal crônica

EUA, Austrália. As bulas dos agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs) incluirão agora informações sobre a evidência de riscos que estes agentes oferecem a pacientes com câncer e a pacientes com insuficiência renal crônica. Os AEEs disponíveis nos EUA incluem: darbepoetina alfa (Aranesp), e epoetina alfa (Epogen, Procrit). Estes são indicados no tratamento de certos tipos de anemia. Para pacientes com câncer, os novos alertas em caixa enfatizam que os AEEs causaram o crescimento tumoral e diminuíram a sobrevivência de pacientes com câncer de mama avançado, câncer de cabeça e pescoço, linfoma e câncer de pulmão de células não pequenas, quando eles receberam uma dose que pretendia alcançar os níveis de hemoglobina de 12 gramas por decilitro (g/dL) ou mais. Para pacientes com insuficiência renal crônica, os novos alertas em caixa afirmam que os AEEs devem ser utilizados para manter um nível de hemoglobina de 10 g/dL a 12 g/dL. Há resultados de estudos que mostram que a manutenção de níveis mais altos de hemoglobina em pacientes com insuficiência renal crônica aumenta o risco de óbito e outras condições graves. A nova bula fornece instruções específicas para o ajuste de dose e monitoramento da hemoglobina para pacientes com insuficiência renal crônica que não respondem ao tratamento com um AEE com um aumento adequado em seus níveis de hemoglobina. Além disso, os novos alertas em caixa esclarecem que os AEEs devem apenas ser utilizados em pacientes com câncer que tenham a anemia especificamente provocada pela quimioterapia e não para outras causas da anemia; e que os AEEs devem ser descontinuados assim que terminar o ciclo de quimioterapia do paciente. Os profissionais de saúde foram notificados de atualizações similares nas bulas na Austrália. Os três AEEs atualmente disponíveis na Austrália são: eritropoetina alfa (Eprex), eritropoetina beta (NeoRecormon), e darbepoetina alfa (Aranesp). Na Austrália, eles são aprovados para o tratamento de anemia associada com a insuficiência renal crônica e com o tratamento de certas malignidades.

Referência:

1. *MedWatch Alert. US FDA, 8 November 2007 (www.fda.gov).*

2. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 26(6):22-23, 2007.*

LUMIRACOXIBE

Suspensão no Reino Unido devido ao risco de dano hepático

Reino Unido. A *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) suspendeu as licenças para o lumiracoxibe (Prexige) devido às questões de segurança relacionadas com um possível dano hepático para os pacientes. O Reino Unido se une à Austrália, ao Canadá e a outros países nesta decisão de suspensão do medicamento (ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2007*). O lumiracoxibe, usado para tratar os sintomas de dor da osteoartrite do joelho e da pelve, foi inicialmente disponibilizado no Reino Unido em dezembro de 2005. Em agosto de 2007, após a análise dos dados disponíveis no momento, a MHRA incluiu novas restrições para a prescrição (contra-indicações) para pacientes com problemas hepáticos atuais ou anteriores, e solicitações adicionais de testes sanguíneos antes e durante o tratamento com o lumiracoxibe para qualquer paciente. A *Commission on Human Medicines* (CHM) revisou os últimos dados mundiais sobre a segurança do lumiracoxibe que mostraram um aumento no número de casos de reações hepáticas graves, com a dose licenciada de 100 mg; em alguns casos, as reações foram relacionadas com o uso em curto prazo (menos de um mês). À luz destes últimos dados, a CHM informou que as medidas anteriores não poderiam garantir a segurança dos pacientes e, sendo assim, recomendou a suspensão da licença do produto. Os pacientes que atualmente utilizam o lumiracoxibe são aconselhados a procurar seus médicos na próxima oportunidade conveniente.

Referência:

Press Release. MHRA, 19 November 2007 (www.mhra.gov.uk).

MICOFENOLATO DE MOFETILA

Revisado como medicamento de categoria D, para refletir o risco de dano fetal

EUA. O FDA notificou os especialistas em transplante e outros profissionais de saúde informando que a informação de prescrição para o ácido micofenolático foi revisada. O micofenolato de mofetila (CellCept) é um imunossupressor indicado para a profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes que receberem transplantes renais alogênicos. Ele é administrado em associação com a ciclosporina e corticosteróides. O FDA informa que existem evidências pós-comercialização definitivas sobre o aumento no risco de abortos no primeiro trimestre de gestação e malformações congênitas, especialmente: malformações do ouvido externo, anormalidades faciais, incluindo lábio e palato leporinos, anomalias dos membros distais, coração, esôfago e rim, associados com o uso deste medicamento durante a gravidez. Em dados pós-comercialização (coletados de 1995 a 2007), de 77 mulheres expostas ao micofenolato de mofetila sistêmico durante a gestação, 25 tiveram abortos espontâneos e 14 tiveram um feto ou bebê malformado. A categoria na gravidez para este medicamento foi alterada de categoria C (risco de dano fetal não pode ser excluído) para categoria D (evidência positiva de risco fetal). Uma semana após o início da terapia com o micofenolato de mofetila, mulheres com potencial para engravidar devem realizar um teste de gravidez. Além disso, mulheres com potencial para engravidar (incluindo garotas puberais e mulheres na perimenopausa) que utilizam este produto devem receber aconselhamento contraceptivo e usar um método de contracepção efetivo. Os profissionais de saúde e as pacientes devem estar cientes de que o micofenolato de mofetila reduz os níveis séricos hormonais dos contraceptivos orais e pode teoricamente reduzir sua eficácia. Além disso, a agência recomenda que pacientes que estejam planejando uma gravidez não devem utilizar este medicamento, a menos que ela não possa ser satisfatoriamente tratada com um outro imunossupressor. Os profissionais de saúde devem discutir os riscos e benefícios do micofenolato de mofetila, bem como terapias imunossupressoras alternativas com suas pacientes. Os riscos e precauções descritos acima também se aplicam ao micofenolato de mofetila, comprimidos de liberação retardada (Myfortic).

Referência:

Medwatch Alert. US FDA, 27 November 2007 (www.fda.gov).

ROSIGLITAZONA

Informação de prescrição revisada devido a eventos adversos cardíacos

Canadá (1). A GlaxoSmithKline Inc. escreveu aos profissionais de saúde informando que há novas restrições no uso de produtos contendo a rosiglitazona (AVANDIA®, AVANDAMET® e AVANDARYL™) indicados no tratamento de diabetes tipo 2. Estas restrições seguem a avaliação realizada pela *Health Canada* de notificações de eventos adversos, artigos publicados e outras informações disponíveis sobre insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e eventos relacionados, associados com o uso destes produtos. De acordo com as novas restrições:

- a rosiglitazona não é mais aprovada como monoterapia para diabetes tipo 2, exceto quando o uso da metformina for contra-indicado ou não tolerado.
- a rosiglitazona não é mais aprovada para uso em associação com a sulfoniluréia, exceto quando a metformina for contra-indicada ou não tolerada.
- o tratamento com todos os produtos contendo rosiglitazona é agora contra-indicado para pacientes com insuficiência cardíaca de qualquer estágio.

Os profissionais de saúde são lembrados que:

- a rosiglitazona não é indicada para uso em associação com a insulina. Esta combinação está associada com um aumento no risco de insuficiência cardíaca.
- a rosiglitazona não é indicada em terapia tripla (ou seja, terapia com rosiglitazona em combinação com a metformina e a sulfoniluréia). Aumentos no número de insuficiência cardíaca congestiva e eventos relacionados à retenção de fluidos foram notificados em pacientes que receberam a rosiglitazona como parte da terapia tripla.

Quando o controle glicêmico adequado não for obtido com dieta e exercícios mais a monoterapia, a rosiglitazona pode ser utilizada em terapia dupla como se segue: uso em combinação com a metformina; ou quando a metformina for contra-indicada ou não tolerada, uso em combinação com a sulfoniluréia. A rosiglitazona pode ser adicionada (mas não substituída) ao agente da monoterapia. A *Health Canada* aconselha os pacientes que conversem com seus médicos sobre os riscos de se continuar a terapia com rosiglitazona se eles possuírem doenças cardíacas de base, ou possuírem alto risco de ataque ou insuficiência cardíaca.

Reino Unido (2). De acordo com a MHRA, uma revisão europeia dos dados disponíveis sobre a segurança e eficácia das tiazolidinedionas (a classe da rosiglitazona) resultou em revisão da informação de prescrição para medicamentos antidiabéticos desta classe. A informação de prescrição revisada enfatiza que os benefícios da rosiglitazona (e da piaglitazona) para o tratamento de diabetes tipo 2 continuam a superar os riscos, mas que a rosiglitazona deve ser usada em pacientes com doença cardíaca isquêmica somente após avaliação rigorosa de todos os riscos individuais dos pacientes; e que a

rosiglitazona, combinada com a insulina deve ser usada apenas em casos excepcionais e sob supervisão médica. (ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 4, 2007 para mensagem relacionada do FDA).

Referência:

1. Dear Health-care Professional letter from GlaxoSmithKline Inc, 1 November 2007 (www.hc-gc.sc.ca).
2. Drug Safety Update, Volume 1(5), December 2007 (www.mhra.gov.uk).

CEFEPIME

Notificações de óbito sendo investigadas

EUA. O FDA emitiu um comunicado (1) sobre uma revisão em andamento de novos dados de segurança e a solicitação de dados adicionais para posteriormente avaliar o risco de óbito em pacientes tratados como o cefepime. Um artigo na edição de maio de 2007 da revista *The Lancet Infectious Diseases* (2) trouxe à tona a questão sobre o aumento da mortalidade com o uso de cefepime, um antibiótico beta-lactâmico de amplo espectro atualmente aprovado para o tratamento de uma variedade de infecções causadas por cepas de microorganismos sensíveis. O artigo descreve uma mortalidade por todas as causas maior em pacientes tratados com o cefepime quando comparado a outros antibióticos beta-lactâmicos. O FDA informa que, até a investigação ser concluída, os profissionais de saúde que consideram a utilização de cefepime devem estar cientes dos riscos e benefícios descritos na bula dos produtos e das novas informações desta metanálise.

Referência:

1. *Early Communication.US FDA, 14 November 2007 (www.fda.gov).*
2. *Lancet Infectious diseases, 7:338-348, 2007.*

CLOZAPINA

Constipação pode ser fatal

Nova Zelândia. De acordo com os doutores PM Ellis (da *Wellington School of Medicine*), RM McLean e M Harrison-Woolrych (do *Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP)*, Universidade de Otago), os efeitos gastrointestinais da clozapina podem ter consequências fatais. A clozapina é um antipsicótico atípico efetivo para o tratamento de esquizofrenia resistente. Ela causa agranulocitose em mais de 1% dos pacientes, e um monitoramento regular da contagem de neutrófilos é obrigatória durante o tratamento. Na Nova Zelândia, um óbito por agranulocitose foi notificado ao IMMP. Em contraste, quatro óbitos por complicações da constipação graves foram notificados com o medicamento. A constipação induzida pela clozapina pode estar associada com efeitos graves, tais como: obstrução intestinal, perfuração do intestino e magacolon tóxico. Os quatro óbitos notificados ao IMMP demonstram que estes efeitos podem ser fatais. Os autores notam que, apesar de vários medicamentos anticolinérgicos serem conhecidos por causarem motilidade irregular, a clozapina possui um efeito muito mais potente devido a sua interação com vários receptores (inclusive receptores anticolinérgicos e serotoninérgicos) afetando a atividade gastrointestinal. Esta ação é exacerbada pela prescrição conjunta de agentes anticolinérgicos, tais como: benzotropina e antidepressivos tricíclicos. O IMMP lembra os profissionais de saúde que os efeitos gastrointestinais da clozapina são potencialmente graves. Estar ciente deste assunto pode prevenir complicações com risco de vida. Os pacientes devem ser questionados sobre o funcionamento intestinal e um aconselhamento nutricional deve ser fornecido, se necessário.

Referência:

- Prescriber Update, 28(1):7, November 2007 (www.medsafe.govt.nz).*

GLITAZONAS

Retenção de líquidos, insuficiência cardíaca e edema macular

Nova Zelândia. O *Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM)*, na Nova Zelândia, recebeu notificações de edema periférico, edema pulmonar, efusão pleural e exacerbação da insuficiência cardíaca com o uso de pioglitazona e rosiglitazona. A Dra. Ruth Savage, assessora médica do centro de farmacovigilância da Nova Zelândia, alerta que medicamentos antidiabéticos do tipo das glitazonas (exemplo: pioglitazona e rosiglitazona, usadas no tratamento da diabetes tipo 2) podem causar retenção de líquidos relacionada com a dose, porém grave, que ocorre mais provavelmente quando estes medicamentos são usados em combinação com a insulina ou sulfoniluréias. As consequências incluem: piora ou aparecimento da insuficiência cardíaca e edema macular. A pioglitazona e a rosiglitazona são contra-indicadas em pacientes com insuficiência cardíaca classe III e IV segundo o NYHA, e não é recomendada em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática. A Dra. Savage alerta que os pacientes que utilizam glitazonas devem ser informados dos possíveis sintomas, e monitorados quanto à retenção de líquidos e complicações associadas. Se os pacientes apresentarem sinais e sintomas, os médicos devem interromper o uso ou diminuir a dose da glitazona. De acordo com a Dra. Savage, as notificações de retenção de líquidos levando a edema e condições relacionadas eram a maioria das notificações relacionadas com o uso das glitazonas notificadas ao banco de dados: *WHO Global Individual Case Safety Reports (ICSR)*, Vigibase, até dezembro de 2006. Nos casos notificados ao CARM, um paciente foi hospitalizado com edema que estendia das pernas ao peito quando utilizou a pioglitazona 15 mg ao dia.

Outro paciente desenvolveu edema das pernas e abdômen, e respiração de baixa amplitude três semanas após iniciar o uso de rosiglitazona 4 mg ao dia. Não houve evidências de insuficiência cardíaca. Ele evoluiu com melhora após tratamento a base de furosemida e interrupção do uso da rosiglitazona.

Referência:

Prescriber Update, 28(1):8-10, November 2007 (www.medsafe.govt.nz).

BETA AGONISTAS DE LONGA DURAÇÃO INALÁVEIS

Risco de exacerbações graves da asma

Nova Zelândia. A Medsafe (1) chama a atenção dos prescritores para as evidências publicadas (2, 3) que mostram que os broncodilatadores inaláveis beta agonistas de longa duração (BALD) (incluindo o salmeterol e o eformoterol) podem aumentar o risco de exacerbações graves da asma, incluindo episódios que ameaçam a vida, principalmente em pacientes que não utilizam um corticosteróide inalável concomitante. Os médicos são lembrados do seguinte:

- Os BALD não devem ser usados como monoterapia ou tratamento de primeira linha para a asma; um BALD deve apenas ser adicionado ao tratamento da asma se uma dose apropriada de um corticosteróide inalável não fornecer o controle adequado da asma.
- Os pacientes devem ser alertados para não interromperem ou reduzirem a terapia com o corticosteróide sem um aconselhamento médico, mesmo se os sintomas melhorarem.
- A terapia com um BALD não deve ser iniciada, ou ter sua dose aumentada, em pacientes com piora significativa do quadro ou asma aguda deteriorante.
- Os pacientes devem ser aconselhados a procurar atenção médica imediatamente se sua asma piorar repentinamente.
- Uma reavaliação da terapia deve ser feita se a asma piorar, apesar do uso regular de um BALD e de um corticosteróide inalável.

(Ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No.1, 2006 para informação relacionada do FDA.)

Referência:

1. *Prescriber Update* 28(1):3-4, November 2007 (www.medsafe.govt.nz).

2. Nelson HS et al. *The Salmeterol Multicentre Asthma Research Trial – A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol*. *Chest* 129: 15-26, 2006.

3. Salpeter SR et al. *Meta-analysis: Effect of Long-Acting Beta-Agonists on Severe Asthma Exacerbations and Asthma-Related Deaths*. *Annals of Internal Medicine*, 144: 904-912, 2006.

QUINOLONAS

Desordens em tendões

Nova Zelândia. A Medsafe, a *New Zealand's Medicines and medical devices safety authority*, lembra aos prescritores do risco de desordens em tendões, tais como: tendinite, ruptura de tendões e tendinopatia, associadas com o uso de quinolonas. A agência explica que, o início destas reações adversas pode acontecer tão cedo quanto nas primeiras horas após a administração, e tão tarde quanto seis meses após o tratamento. Os pacientes devem ser aconselhados a informar os seus médicos imediatamente após um sintoma que sugira uma desordem nos tendões, tais como: edema, eritema e dor aguda, principalmente ao andar, e palpitação. De acordo com a agência, dos 104 casos de desordens em tendões notificados até agora ao *New Zealand's Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM)*, 69% envolveram quinolonas, principalmente: ciprofloxacino, norfloxacino e enoxacino. Os médicos são alertados para serem vigilantes ao prescrever uma quinolona para pacientes que já estão sob uma terapia com esteróides, para aqueles com insuficiência renal ou para idosos, já que estes fatores de risco são conhecidos por aumentar a probabilidade de desordens em tendões associadas ao uso de quinolonas.

Referência:

Prescriber Update, 28(1):3, November 2007 (www.medsafe.govt.nz).

TRAMADOL

Convulsões e síndrome da serotonina

Nova Zelândia. O tramadol é um analgésico de ação central indicado para o tratamento da dor moderada a intensa. Ele estimula os receptores opióides e inibe a recaptção da noradrenalina e da serotonina. As convulsões e a síndrome da serotonina estão entre as reações graves associadas ao tramadol mais comumente notificadas ao CARM e também ao banco de dados da OMS: *WHO Global Individual Case Safety Report (ICSR)*. **Síndrome da Serotonina:** O banco de dados do CARM possui três notificações de síndrome da serotonina que ocorreram em pacientes que utilizavam o tramadol. Em cada caso, a síndrome da serotonina aconteceu após a administração extra do medicamento serotoninérgico, como se segue: a dose de tramadol foi aumentada em um paciente que utilizava o tramadol, paroxetina e tiordazina; o tramadol foi adicionado a um tratamento crônico com amitriptilina e alta dose de fluoxetina (60 mg/dia); o citalopram foi recomeçado após o início do uso de tramadol por um paciente. No último caso, o início do uso do tramadol se deu em um hospital onde o histórico do uso de citalopram não havia sido registrado. Os sinais e sintomas da síndrome da serotonina incluíram, pelo menos, três dos que seguem: agitação, ataxia, sudorese aumentada, diarreia, febre, hiperreflexia, mioclonus ou tremores. A síndrome normalmente ocorre após o início ou aumento da dose de medicamentos

serotoninérgicos. Os medicamentos conhecidos por causarem a síndrome da serotonina incluem: antidepressivos (tais como inibidores seletivos da recaptação de serotonina – ISRS- e mirtazapina), agentes antiparkinsonianos (amantadina, bromocriptina, etc), medicamentos para enxaqueca (dihidroergotamina, sumatriptano), e outros agentes tais como: bupropiona, carbamazepina etc.

Convulsões: O tramadol pode induzir convulsões, especialmente em altas doses. Nos últimos cinco anos, o tramadol foi o medicamento mais frequentemente envolvido em notificações de convulsões relacionadas a medicamentos no CARM. Um total de dez notificações foi recebido desde dezembro de 2006, as notificações envolveram oito mulheres e dois homens, com idade entre 15 e 49 anos. As convulsões foram notificadas em pacientes que utilizavam o tramadol na dose recomendada. No entanto, as notificações ao CARM indicam que altas doses, medicamentos concomitantes e um histórico de epilepsia podem aumentar a probabilidade de convulsões com o tramadol. Outros medicamentos e histórico de convulsões podem posteriormente aumentar o risco de convulsões com o tramadol. Nas notificações do CARM, três pacientes tomavam antidepressivos tricíclicos bem como o tramadol. Um paciente também utilizava um medicamento antipsicótico, e um outro utilizava um ISRS. Dois destes pacientes apresentaram convulsões quando a dose de tramadol foi aumentada. Os prescritores são lembrados de que as convulsões podem ocorrer com o tramadol, principalmente se altas doses são utilizadas, quando o tramadol é utilizado com outro medicamento serotoninérgico, ou com medicamentos que diminuem o limiar para convulsões. Os médicos devem prescrever a menor dose efetiva de tramadol e evitar o uso em pacientes com histórico de desordens convulsivas. Em pacientes com fatores de risco para convulsões ou síndrome da serotonina, é prudente considerar outros analgésicos que não o tramadol.

Referência:

Prescriber Update, Volume 28(1): 11-12, November 2007.

VARFARINA

Potencial para interações

Nova Zelândia. Está bem estabelecido que a varfarina interage com vários medicamentos e alimentos, tais como o suco de oxicoco, resultando em valores elevados do Coeficiente Internacional Normalizado (INR) e, conseqüentemente, aumentando o risco de hemorragia em alguns pacientes (1-2). Há um acúmulo de evidências que mostram que a varfarina também pode interagir com produtos fitoterápicos ou medicamentos complementares e alternativos (3). Na Nova Zelândia, oito notificações foram recebidas pelo CARM envolvendo interações da varfarina com medicamentos complementares e alternativos. Estes incluíram a erva de São João (*Hypericum perforatum*); ginger; aloe vera e mel de manuka; creatina; glucosamina com condroitina; e um produto contendo *L. acidophilus* e *B. bifidum*. A reação mais comum foi a elevação do INR (sete casos); e epistaxe ocorreu em um paciente. A Medsafe alerta que, apesar da ausência de boa evidência de uma associação causal para todas estas interações, as conseqüências potenciais são significativas. Desta forma, os profissionais de saúde e os pacientes devem estar cientes do possível dano. Um monitoramento mais freqüente do INR é necessário em pacientes que utilizam, que utilizaram ou vão utilizar medicamentos complementares e alternativos concomitantes com a varfarina. Os profissionais de saúde são encorajados a notificar reações suspeitas ou interações ao CARM para que haja um maior acúmulo de informações sobre medicamentos alternativos ou complementares.

Referência:

1. *Committee on Safety of Medicines. Interaction between warfarin and cranberry juice: new advice. Current problems in pharmacovigilance 30: 10, 2004 (www.mhra.gov.uk).*

2. *Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. British Medical Journal 327(1749): 1454, 2003.*

3. *Myers SP. Interactions between complementary medicines and warfarin. Australian Prescriber 25(3):54-56, 2002.*

4. *Prescriber Update, 28(1):4-5, November 2007.*