

# 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 drogas” 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 3, 2002**

## EDITORIAL

A farmacovigilância está se tornando um assunto importante e seu alcance está se ampliando. O intercâmbio de informações entre os reguladores, os profissionais que trabalham em centros de farmacovigilância e a indústria, bem como a comunicação dessas informações aos consumidores e à mídia estão sendo reconhecidos como alguns desses componentes essenciais. Destaca-se esse assunto em um artigo encontrado nesta edição, sobre a oficina de trabalho ocorrida em Hong Kong imediatamente antes da 10ª Conferência Internacional de Autoridades Regulatórias de Medicamentos. Um estudo abrangente sobre as reações adversas ao metamizol na Suécia foi publicado recentemente. Resumimos esse artigo na seção de Medicamentos de Interesse Atual, o qual mostra definitivamente que o metamizol realmente apresenta um alto risco de agranulocitose em pacientes suecos.

A terceira reunião de consulta informal sobre a Harmonização do Monitoramento da Segurança foi realizada na OMS em Genebra, no início de setembro. Um dos principais assuntos de discussão neste ano foi a associação da farmacovigilância com programas de saúde pública, incluindo malária, esquistossomose e HIV/ AIDS, e formas em que a farmacovigilância poderia ser integrada a esses programas para promover o uso seguro e racional de medicamentos.

## Conteúdo □

Assuntos de Regulação □

Segurança de Medicamentos □

Medicamentos de Interesse Atual □

Artigo □

# ÍNDICE

## ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO -- Nova recomendação sobre o uso da aspirina em crianças abaixo de 16 anos..	
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO -- Alerta de informações incorretas sobre novos usos aprovados.....	
CABERGOLINA E OUTROS -- Bulas revistas .....	
EDARAVONA -- Alertas sobre insuficiência renal aguda incluídos na bula.....	
TARTRATO DE ERGOTAMINA E SUPOSITÓRIOS DE CAFEÍNA -- Isquemia periférica com inibidores de CYP 3A4 .	
ÁCIDO GAMALINOLEICO -- Retirada de autorizações de comercialização .....	
GEFITINIBE -- Notificações de pneumonia intersticial podem provocar revisão .....	
GEFITINIBE -- Bula revista para incluir pneumonia intersticial na seção de alertas .....	
IMATINIBE -- Reações adversas adicionais notificadas.....	
ISOTRETINOÍNA -- Mudanças na rotulagem .....	
LEPIRUDINA -- Reações anafiláticas fatais.....	
MEFLOQUINA -- Contra-indicada para profilaxia em pacientes com distúrbios psiquiátricos maiores .....	
PARECOXIBE -- Risco de reações graves cutâneas e de hipersensibilidade .....	
PAROXETINA -- Alteração no texto da bula ao paciente .....	
FLEBOTÔNICOS -- A Espanha reavalia o risco/ benefício de terapias orais para distúrbios vasculares .....	
PIPER METHYSTICUM -- Atualização de medidas regulatórias de produtos de kava .....	
RABEPRAZOL -- Seção de Reações Adversas atualizada.....	
SERTINDOLE -- Medida para reintrodução .....	
SLIM 10 -- Retirado devido à presença de substâncias não declaradas.....	
TAMOXIFENO -- Informações importantes sobre segurança .....	
TICLOPIDINA -- Instam-se os profissionais de medicina a conduzir testes médicos.....	
TRASTUZUMABE -- Cardiotoxicidade destacada .....	
UROCINASE -- Produto reintroduzido com atualização de importantes informações de segurança .....	

## SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

CLOZAPINA -- Enfatizado o monitoramento cuidadoso quanto a eventos cardíacos .....	
CORTICOSTERÓIDES -- Risco de supressão adrenal em população pediátrica .....	
CIPROTERONA -- Maior incidência de tromboembolia venosa do que com preparados de baixo nível de estrogênio .....	
EPOETINA ALFA -- Aplasia pura de células vermelhas.....	
ESTROGÊNIO E MEDROXIPROGESTERONA -- Novas informações para fornecer orientações de prescrição...	
GLITAZONAS -- Atualização de reações adversas a medicamentos no Canadá .....	
INDAPAMIDA -- Notificações de hiponatremia.....	
ISOTRETINOÍNA -- Evitando teratogenicidade .....	
LEVOFLOXACINO -- Notificações de tendinopatia .....	
TRH APENAS COM ESTROGÊNIO -- Risco potencial de câncer de ovário após uso prolongado .....	
OMEPRAZOL -- Interação com clozapina .....	
CONTRACEPTIVOS ORAIS -- Gravidez ectópica após falha do contraceptivo oral de emergência .....	
QUETIAPINA -- Potencial erro de medicação.....	
QUININA -- Notificações de trombocitopenia .....	
RISPERIDONA -- Atualização sobre segurança em pacientes idosos com demência .....	
ESTATINAS -- Precauções minimizarão o risco de miopatia .....	

## MEDICAMENTOS DE INTERESSE ATUAL

NIMESULIDA .....	
------------------	--

## ARTIGO

Centros de Intoxicação e de Notificações de Reações Adversas a Medicamentos – oportunidades para uma maior colaboração .....	
--	--

### ÁCIDO ARISTOLÓQUICO

#### Alertas sobre mais produtos que contêm ácido aristolóquico

**Canadá.** A Health Canada alerta a população canadense a não consumir os produtos Longdan ou Lung Tan Xi Gan, uma vez que podem conter plantas com ácido aristolóquico. O ácido aristolóquico é considerado carcinogênico e tem-se demonstrado que causa mutações em células humanas e insuficiência renal em estágio final. A Health Canada está trabalhando com fabricantes, distribuidores e importadores para recolher esses produtos no Canadá. Também foi publicado um alerta aos consumidores para evitar a importação desses produtos ao Canadá. A Health Canada publicou primeiramente um alerta sobre o ácido aristolóquico em novembro de 1999, de que o ingrediente apresentava um Risco à Saúde de Classe I com potencial de causar sérios efeitos à saúde ou morte.

Encontram-se referências em edições anteriores do Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos (Edição nº 1 de 2002 e nº 2 de 2002) de notificações anteriores sobre segurança e medidas regulatórias quanto a produtos que contêm ácido aristolóquico em outros países.

**Referência:**

*Health Canada Warnings/ Advisories, 16 May 2002.*

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

### ARTRIN, OSPORO, POENA E OUTROS

#### Presença de medicamentos de prescrição não declarados apresenta ameaça à saúde

**Canadá.** A Health Canada alerta a população canadense a não utilizar sete produtos fitoterápicos: Artrin, Osporo, Poena, Neutralis, Oa Plus, Ra Spes e Hepastat, fabricados pela Botanic Lab nos Estados Unidos, uma vez que contêm medicamentos de prescrição não declarados que poderiam causar efeitos adversos graves se tomados sem supervisão médica. Os medicamentos de prescrição incluem indometacina (droga antiinflamatória não esteróide), dietilestilbestrol (estrógeno não esteróide) e alprazolam (ansiolítico). Alertam-se os consumidores a utilizar somente os produtos com um Número de Identificação de Medicamento (NIM) de oito dígitos no rótulo. O NIM indica que a Health Canada avaliou o produto quanto a segurança, efetividade e qualidade. As pessoas que usaram os produtos afetados devem descontinuar seu uso e devem consultar seus médicos. A Health Canada está trabalhando com os importadores para recolher os demais produtos afetados do mercado.

**Referência:**

*Health Canada Warnings/ Advisories, 19 Jun 2002.*

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

### ASPIRINA

#### Restrições quanto ao uso em crianças estendidas a adolescentes

**Reino Unido.** As notificações de síndrome de Reye associada ao uso de aspirina em crianças  $\geq 12$  anos de idade impeliram o Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) da Agência de Controle de Medicamentos do Reino Unido a rever as recomendações de prescrição da aspirina. O CSM recomenda agora que o uso da aspirina deve ser evitado em crianças menores de 15 anos, se estiverem febris. A recomendação de que a aspirina não deve ser dada a crianças menores de 12 anos de idade, a menos que indicado por um médico, permanece inalterada. Embora a incidência da síndrome de Reye tenha declinado no mercado desde 1986, quando o CSM recomendou contra o uso de aspirina em crianças menores de 12 anos, casos esporádicos continuaram sendo notificados. Desde 1986, o CSM recebeu 17 notificações de síndrome de Reye associada ao uso de aspirina; 7 casos foram em crianças menores de 12 anos de idade, e 10 ocorreram em pessoas acima de 12 anos. Houve mais 5 casos notificados em pessoas maiores de 12 anos, em que não havia incidência de uso de aspirina. A agência diz que todos os casos possíveis de síndrome de Reye, independentemente da idade do paciente ou de sua exposição à aspirina, deve ser notificada ao CSM por meio do Sistema Yellow Card.

**Reports in WHO-file:**

*Reye's syndrome 26*

**Referência:**

*Current Problems in Pharmacovigilance* 28: 4, Apr 2002.

## BACLOFENO

### Seqüelas com ameaça à vida e/ ou morte com a retirada abrupta de injeções intratecais

**EUA, Canadá.** A Novartis Pharmaceuticals Corporation, fabricante da injeção intratecal de baclofeno, indicado para o gerenciamento de espasticidade grave de origem cerebral e espinhal, atualizou as informações de prescrição do produto devido a notificações raras de seqüelas com ameaça à vida ou morte após a retirada abrupta da terapia intratecal. Foi acrescentado um alerta **em caixa** para indicar que a retirada abrupta pode, independentemente de causa, resultar em seqüelas incluindo febre alta, estado mental alterado, retomada de espasticidade exagerada e rigidez muscular que, em casos raros, pode avançar para rabdomiólise e insuficiência de vários órgãos no sistema e morte. Mais detalhes foram incluídos na subseção de "Alertas", intitulada como "Retirada". Observa-se que, nos primeiros 9 anos de comercialização, houve 27 casos de eventos relativos à retirada temporariamente vinculados à descontinuação abrupta da terapia com baclofeno, incluindo 6 fatalidades. Na maioria dos casos, os sintomas da retirada, que poderiam ocorrer em qualquer paciente, surgiram dentro de horas a poucos dias da descontinuação do baclofeno intratecal. Os sintomas iniciais podem incluir o retorno da espasticidade da linha de base, prurido, hipotensão e paraestesia, enquanto que sintomas mais avançados podem lembrar disreflexia autonômica, sepse, hipertermia maligna ou síndrome maligna neuroléptica. Recomendam-se os prescritores que são necessários diagnóstico e tratamento rápido para evitar efeitos sistêmicos e do sistema nervoso central com ameaça à vida causados pela retirada do baclofeno; o tratamento recomendado para a retirada do baclofeno intratecal é a restauração do baclofeno intratecal na mesma dose recebida antes da interrupção da terapia.

**Referências:**

1. 'Dear Healthcare Provider' letter from Medtronic, USA, Apr 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).
2. 'Dear Healthcare Provider' letter from Novartis Pharmaceuticals Canada Inc, Jul 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

## BEJAI BOWYANTAN

### Risco de toxicidade em crianças devido à presença de Borneol

**Canadá.** A Health Canada alerta a população canadense a não usar Bejai Bowyantant em crianças pequenas e bebês, uma vez que o produto contém *borneolum syntheticum*, substância conhecida por ser extremamente tóxica, particularmente em crianças. Bejai Bowyantant é um medicamento chinês usado para tratar bebês com gripe, febre, dor de estômago, diarreia, choro noturno e incapacidade de dormir. Embora nenhuma reação adversa a esse produto tenha sido notificada até agora, a Health Canada publica tal recomendação como medida de precaução e está no processo de identificar todos os importadores do produto para facilitar sua rápida remoção do mercado. Um alerta à alfândega evitará mais importações do produto ao Canadá.

**Referência:**

*Health Canada Warnings/ Advisories*, 14 Jun 2002.

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

## CELECOXIBE

### Descobertas do CLASS acrescentadas ao rótulo do produto

**Canadá, EUA.** Foram anunciadas alterações na rotulagem do celecoxibe (Celebrex) no Canadá e nos Estados Unidos, e têm base nos resultados no *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study* – CLASS (**estudo de longo prazo da segurança do celecoxibe no tratamento de artrite**). O celecoxibe é uma droga antiinflamatória não esteróide (DAINE) aprovada para uso no tratamento agudo e crônico de osteoartrite (OA) e artrite reumatóide (AR) em adultos. A Health Canada alerta a população canadense que, nos resultados do CLASS:

- Não houve diferenças no risco de complicações de úlcera (sangramento gastrointestinal, perfuração e obstrução) entre os 3 grupos de pacientes com artrite tratados com celecoxibe (Celebrex, 400 mg duas vezes ao dia; 4 vezes e 2 vezes mais que as doses diárias recomendadas para AO e RA, respectivamente), diclofenac e ibuprofeno (75 mg duas vezes ao dia e 800 mg três vezes ao dia, respectivamente; doses terapêuticas comuns para OA e RA).

- Nas doses indicadas, o risco de complicações de úlcera e úlceras sintomáticas (úlceras com dor abdominal, dispepsia, náusea ou vômito) foi menor com o celecoxibe do que com o ibuprofeno, mas não houve diferença quanto ao diclofenac.
- O risco de complicações de úlcera em pacientes que tomavam celecoxibe (Celebrex) e doses baixas de aspirina foi quatro vezes a de pacientes que tomavam somente o celecoxibe (Celebrex).

A FDA norte-americana recomendou que os seguintes dados de segurança do CLASS fossem incluídos no rótulo do produto:

- A segurança geral do celecoxibe usado (400 mg duas vezes ao dia) a duas vezes a dose mais elevada aprovada para artrite reumatóide foi similar às doses comumente usadas do diclofenac e do ibuprofeno.
- As altas doses do celecoxibe usado (400 mg duas vezes ao dia) não foram associadas a uma maior taxa de eventos cardiovasculares graves em comparação com o diclofenac e o ibuprofeno.
- Os pacientes que receberam celecoxibe tiveram menos reduções clinicamente relevantes de hemoglobina em comparação com os pacientes que receberam diclofenac ou ibuprofeno.
- Os pacientes que receberam a dose baixa de aspirina e o celecoxibe tiveram uma taxa maior de eventos gastrintestinais (GI) do que os que receberam somente o celecoxibe.

A nova rotulagem também incluirá informações sobre o risco de efeitos graves de natureza GI e renal em pacientes idosos.

#### **Referências:**

1. *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. JAMA 284(10): 1247-55, 13 Sep 2000.*
2. *Health Canada Warnings/ Advisories, 23 May 2002. Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).*
3. *FDA Talk Paper, 7 Jun 2002. Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).*

## **EPOETINA-ALFA**

### **Atualização importante de segurança**

**Canadá.** A Janssen-Ortho Inc, em associação com a Health Canada, publicou uma carta do tipo "Dear Health Professional" sobre o acréscimo de uma seção **em caixa** na monografia do produto da epoetina-alfa (Eprex). O acréscimo recomenda que a epoetina-alfa deve ser administrada por via intravenosa em vez de subcutânea (SC) em pacientes com insuficiência renal crônica. Essa recomendação tem base no fato de que, no mundo todo, a maior parte das notificações de aplasia pura de células vermelhas (APCV) em pacientes tratados com epoetina-alfa foi associada à administração SC de epoetina-alfa. Além disso, foram detectados anticorpos à eritropoetina em 63 dos 79 casos de APCV estudados. Considerando que a literatura científica sugere que todas as proteínas exógenas têm o potencial de omitir uma resposta imunológica, particularmente quando administradas via SC, a recomendação atual de adotar a via IV de administração visa reduzir a resposta imunológica à epoetina-alfa e, portanto, reduz a incidência de APCV. A Janssen-Ortho continuará investigando os múltiplos aspectos que contribuem à formação de anticorpos e APCV em pacientes que recebem epoetina-alfa.

#### **Referência:**

'Dear Health Professional' letter from Janssen-Ortho Inc, 25 Jun 2002. Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

## **GLITAZONAS**

### **A FDA fortalece a rotulagem quanto a riscos cardiovasculares**

**EUA.** A FDA norte-americana publicou um alerta de segurança informando os profissionais de saúde sobre alterações da rotulagem da pioglitazona (Actos) e da rosiglitazona (Avandia). As alterações definem mais claramente os riscos cardiovasculares associados ao uso de tiazolidinedionas como monoterapia e em combinação com outros agentes antidiabéticos, particularmente a insulina. O resumo da FDA alerta médicos e pacientes quanto à possibilidade de retenção de fluidos quando a pioglitazona ou a rosiglitazona são usadas sozinhas ou em combinação com insulina e adverte que a retenção de fluidos pode levar à insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou exacerbá-la. O alerta observa que casos de ICC foram notificados em associação com os dois agentes, na pós-comercialização. Estão incluídas na

rotulagem de cada medicamento informações de testes clínicos em que o uso de pioglitazona ou rosiglitazona em combinação com insulina foi associado a uma maior incidência de ICC, em comparação com a terapia com insulina somente. A rotulagem da pioglitazona e da rosiglitazona adverte que os pacientes que receberam qualquer um dos agentes devem ser observados quanto a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e que, se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca, o medicamento deve ser descontinuado. Recomendam-se os pacientes a notificar possíveis sintomas de insuficiência cardíaca a seu médico imediatamente. Nenhum dos medicamentos é recomendado para uso em pacientes com **Classe III da Associação Cardíaca de New York** e **estado cardíaco IV**.

*Reports in WHO-file:*

*Pioglitazone; Cardiac failure 171, cardiac failure left 5. Rosiglitazone; Cardiac failure 281, cardiac failure left 19, cardiac failure right 1*

**Referência:**

*Actos-Avandia Safety Information Summary from US FDA, 26 Apr 2002.*

*Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/summary-actos-avandia.PDF> (em inglês).*

## TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH)

### Informações do produto atualizadas

**Reino Unido.** A Agência de Controle de Medicamentos do Reino Unido publicou novas informações do produto de terapia de reposição hormonal (TRH), após uma revisão dos riscos de doença cardiovascular e câncer associados a TRH pelo Comitê de Segurança de Medicamentos da agência. Até o momento, não foi demonstrado um benefício comprovado de perigo pelo uso de TRH com respeito a doença cardiovascular. Testes aleatórios controlados mostraram taxas levemente maiores de doença cardíaca coronária no primeiro ano ou dois de uso de TRH, com uma possível diminuição nos anos mais recentes. A agência informa que a TRH não é indicada para a prevenção de doença cardiovascular. Testes aleatórios controlados recentes confirmaram um maior risco de tromboembolia venosa (TEV) em mulheres que usavam TRH, e sugerem que o risco pode ser maior do que o demonstrado em estudos de observação. O risco de TEV com TRH é maior em mulheres mais velhas e em mulheres com outros fatores de risco de TEV. O resumo das características do produto agora declara que estimativas anteriores do maior risco de desenvolver câncer de mama associado a TRH são numericamente incertas. Além disso, novas evidências sugerem que o maior risco de câncer de mama com TRH aplica-se tanto à terapia de estrogênio somente como à terapia de estrogênio combinado com progestogênio. O acréscimo de progestogênio não representa proteção e pode aumentar o risco de desenvolver câncer de mama. Evidências recentes sugerem também que o maior risco de câncer do endométrio associado ao uso de longo prazo de TRH com somente estrogênio, em comparação com o não-uso, também se aplica à terapia de combinação estrogênio/ progestogênio. No entanto, o acréscimo de progestogênio realmente parece reduzir o risco. Estudos de observação sugerem que, após 10 anos de uso, há cerca de 20 casos extra de câncer do endométrio a cada 1.000 mulheres tratadas com TRH de combinação, em comparação com aproximadamente 42 casos extras de câncer do endométrio com somente estrogênio. A TRH de combinação é recomendada a mulheres com endometriose residual, já que o estrogênio **não hostil** pode estimular focos residuais, mesmo após a histerectomia.

**Referência:**

*New product information for hormone replacement therapy. Current Problems in Pharmacovigilance 28: 1, Apr 2002.*

## IRINOTECAN

### Rotulagem atualizada

**EUA.** A Pharmacia, juntamente com a FDA norte-americana, publicou uma carta aos profissionais de saúde informando os prescritores sobre mudanças recentes das informações de prescrição do irinotecan (Camptosar). O irinotecan é indicado como componente do tratamento de primeira linha de câncer color-retal metastático em combinação com 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorina e para o tratamento de câncer color-retal metastático que tenha recorrido ou progredido após o tratamento inicial com base em 5-FU.

As informações de prescrição foram revistas para identificar pacientes com maior risco de toxicidade grave, para esclarecer as diretrizes de modificação de dosagem e para aumentar as informações sobre o gerenciamento de toxicidades relativas ao tratamento. As principais alterações refletem que as seções de Alertas e Precauções da bula agora afirmam que:

- Os pacientes com diarreia devem ser monitorados cuidadosamente e tratados com fluidos e eletrólitos caso fiquem desidratados, ou com agentes antibacterianos se desenvolverem íleo, febre ou neutropenia grave.

- Cursos subsequentes de terapia antineoplásica devem ser retardados em pacientes que desenvolverem diarreia após o primeiro ciclo de tratamento até que a função intestinal pré-tratamento tenha reiniciado por  $\geq 24$  horas. Caso se desenvolva diarreia posterior de grau 2, 3 ou 4, as doses subsequentes de irinotecan devem ser reduzidas.

A FDA concordou com seu Comitê Consultivo de Medicamentos Oncológicos que tanto o regime do bolo como o de infusão do irinotecan mais fluorouracil/ leucovorina permanecem aprovados para o tratamento de primeira linha de câncer colo-retal metastático e que a dose inicial e o cronograma dos ciclos dos dois regimes permanece inalterado.

**Referência:**

'Dear Healthcare Professional' letter from Pharmacia, 10 May 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/camptosar.htm> (em inglês).

## ISOTRETINOÍNA

### Notificações de distúrbios do sistema nervoso central

**Noruega.** A Agência Norueguesa de Produtos Médicos (MPA) recebeu notificações de distúrbios do sistema nervoso central associados a isotretinoína (Roaccutan), e devem ser feitas alterações adequadas na rotulagem do produto. Na Noruega, a isotretinoína é disponibilizada apenas por meio de uma licença especial para uso compassivo e requer que o médico prescritor assuma uma responsabilidade especial pelo paciente. Entre as notificações de eventos adversos psiquiátricos que a agência recebeu, estão duas notificações de pensamentos suicidas e suicídio. Embora a relação entre isotretinoína e suicídio não seja clara, a MPA solicitou que o fabricante do "Roaccutan" informe os dermatologistas que não se pode excluir uma relação positiva. Além disso, a MPA declara que o médico prescritor deve avaliar a saúde mental do paciente antes de usar o agente e monitorar o paciente quanto a sintomas de depressão durante toda a terapia. Também solicitou que fosse incluído um alerta sobre reações adversas psiquiátricas nas informações dadas ao paciente.

Reports in WHO-file:

*Depression 1389, depression aggravated 89, depression psychotic 35, suicide attempt 509*

**Referência:**

*Buajordet I. Roaccutan (isotretinoin) and psychiatric reactions. Nytt om Legemidler 25: 4, Jan 2002.*

## KAVA-KAVA

### Mais retiradas devido a riscos hepatotóxicos

**Austrália, Alemanha, Reino Unido.** A Administração de Produtos Terapêuticos da Austrália (TGA) iniciou um recolhimento voluntário de todos os medicamentos complementares que contêm a erva kava. A TGA tomou essa medida após a morte de uma mulher na Austrália, que usou um medicamento que continha kava. Os patrocinadores e os varejistas foram solicitados a retirar todos os produtos que continham kava do mercado imediatamente. Os consumidores foram recomendados a jogar fora os produtos com kava que possuem. Além disso, a TGA fará mais avaliações sobre o uso de kava para qualquer ação regulatória adicional.

A partir de 17 de junho, o Instituto Federal da Alemanha retirou todos os produtos que continham kava-kava e kavaína do mercado alemão devido a riscos hepatotóxicos e a eficácia não comprovada desses produtos. A regulação incluiu produtos homeopáticos com diluições até D4. A regulação alemã se aplica a todas as formulações farmacêuticas que contêm kava.

Após uma opinião provisória do Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) do Reino Unido, a Agência de Controle de Medicamentos (MCA) deve consultar sobre uma proposta de proibir a venda, o fornecimento ou a importação de produtos medicinais não licenciados que contêm kava no Reino Unido. O CSM reviu a questão da toxicidade de fígado associada à kava em dezembro de 2001, após o surgimento de preocupações de segurança na Europa. Àquela época, os estoques de kava foram retirados voluntariamente pelo setor fitoterápico, enquanto as preocupações de segurança estavam sendo investigadas. Até o momento, a MCA está ciente de 68 casos no mundo todo de problemas de fígado suspeitos de serem associados a kava, incluindo 6 casos de insuficiência hepática que resultaram em transplante e 3 mortes. No Reino Unido, houve 3 notificações de toxicidade hepática associada à kava. O CSM recomendou aos consumidores a pararem de tomar produtos medicinais que contêm kava, e procurar um médico caso não se sintam bem ou tenham preocupações sobre possíveis problemas de fígado. A consulta da MCA terá duração até 27 de setembro de 2002.

Referimos nossos leitores aos Boletins Informativos da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 1 & nº 2 de 2002, para todas as medidas de segurança relativas à kava adotadas anteriormente na Suíça, no Reino Unido, na Irlanda, no Canadá e nos Estados Unidos.

Reports in WHO-file:

*Liver and biliary system disorders, 22 case reports*

**Referências:**

1. *Media Release from Australian Therapeutics Goods Administration, 15 Aug 2002.*  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.health.gov.au/tga> (em inglês).
2. *WHO Information Exchange System Alert no. 105, 17 Jun 2002.*  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.who.int/medicines> (em inglês).
3. <http://www.mca.gov.uk> (em inglês).
4. *The WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2002.*
5. *The WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2002.*

## MELOXICAM

### Informações adicionais na bula

**Sultanato de Omã.** A Diretoria Geral de Assuntos Farmacêuticos e Controle de Medicamentos (DGPA&DC) de Omã aprovou o acréscimo das seguintes informações na bula das cápsulas de meloxicam (Moven):

Interação Medicamentosa: o meloxicam não é recomendado com a terapia concomitante de aspirina, devido à possibilidade de aumento da ulceração gastrointestinal ou outras complicações.

Efeitos Colaterais: sabe-se que o uso concomitante de meloxicam, 15 mg uma vez ao dia, e doses de lítio variando de 804 a 1072 mg duas vezes ao dia resulta em um aumento da concentração média de pré-dose de lítio e a área sob a curva em 21% quando em comparação com pacientes que recebem somente lítio. Isso é resultado de uma inibição da síntese de prostaglandina renal pelo meloxicam.

**Referência:**

*Pharmaceutical Newsletter of the Ministry of Health, Sultanate of Oman, vol. 10 (1), 2002.*

## MISOPROSTOL

### Alterações consideráveis na rotulagem

**EUA.** Foram disponibilizadas no *website* da FDA norte-americana as alterações na rotulagem do misoprostol (Cytotec).

- A declaração de que o misoprostol (Cytotec) é contra-indicado para gestantes foi retirado da rotulagem do produto. Essa alteração tem base no fato de que o medicamento é freqüentemente usado para induzir o trabalho de parto e no fato de que faz parte do regime aprovado pela FDA de uso com mifepristona para induzir aborto em gestações de até 49 dias.
- A bula esclarece que a contra-indicação para gestantes interessa às pacientes que estão usando o misoprostol para reduzir o risco de úlceras estomacais induzidas por drogas antiinflamatórias não esteróides. Isso não contra-indica o uso de misoprostol para indicação não aprovada.
- Foi acrescida uma seção de Trabalho de Parto e Parto, que contém informações de segurança quanto ao uso de misoprostol nessas áreas.
- A bula fornece novas informações de que a ruptura uterina, evento adverso notificado com misoprostol (Cytotec), é associada a fatores de risco como gestações no último trimestre, doses mais altas do medicamento, parto cesariana anterior ou cirurgia uterina e ter tido cinco ou mais gestações anteriores.

**Referência:**

*Summary of labelling changes by FDA, 17 Apr 2002.*

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

## NIMESULIDA

### Suspensão temporária aguarda mais uma avaliação



**Espanha.** O Comitê Espanhol de Segurança de Medicamentos recomendou a suspensão temporária de produtos com nimesulida (Antiloxil, Guaxan). O comitê baseou sua proposta em dados disponíveis que sugerem maiores riscos hepatotóxicos com nimesulida do que com outras drogas antiinflamatórias não esteróides disponíveis. As reações parecem idiossincráticas, não relacionadas à dosagem e, portanto, imprevisíveis. A ordem de suspensão será reconsiderada quando o Comitê de Produtos Medicinais Patenteados da EMEA concluir sua avaliação em andamento sobre os riscos com a nimesulida.

*Reports in WHO-file:*

*Liver and biliary system disorders: 206 case reports*

**Referência:**

*Communication on Drug Risks, No. 2002/03, 3 May 2002.*

*Disponível na Internet no endereço: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/nimesulida.asp> (em espanhol).*

## **OLANZAPINA**

### **Risco de hiperglicemia**

**Reino Unido, Japão.** Recomenda-se o monitoramento da glicose clínica e sangüínea em pacientes diabéticos que recebem olanzapina, usada no tratamento de esquizofrenia, segundo a Agência de Controle de Medicamentos (MCA) do Reino Unido. A agência recebeu notificações de hiperglicemia e diabetes mellitus associadas ao uso de olanzapina (Zyprexa), acelerando mudanças apropriadas às informações do produto. A MCA recebeu 40 notificações de hiperglicemia, diabetes mellitus ou piora da diabetes, em associação com a olanzapina; 4 das notificações envolveram cetoacidose e/ ou coma, incluindo 1 caso com resultado fatal. Embora o mecanismo dessa reação adversa suspeita ainda esteja sendo investigado, o rápido ganho de peso após o início da terapia com olanzapina pode preceder o desenvolvimento de hiperglicemia ou agravação de diabetes pré-existente. As informações do produto recomendam agora o monitoramento apropriado da glicose clínica e sangüínea em pacientes diabéticos e em pacientes com fatores de risco para diabetes, que são tratados com olanzapina.

A Agência de Segurança de Produtos Farmacêuticos e Alimentos (PFSB) do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW) do Japão solicitou a revisão da bula da olanzapina (Zyprexa), um medicamento psicotrópico usado no tratamento de esquizofrenia. A nova bula alertará sobre o risco de hiperglicemia grave com olanzapina e reflete as seguintes informações:

O uso de olanzapina também é contra-indicado a pacientes com diabetes ou com histórico de diabetes; é necessário um cuidado especial para pacientes com fatores de risco para diabetes, tais como histórico familiar de diabetes, hiperglicemia, obesidade etc.; procedimentos cuidadosos de acompanhamento, incluindo verificação da glicemia devem ocorrer durante a administração de olanzapina. Os médicos devem informar os pacientes e os membros da família sobre riscos, sinais e sintomas de hiperglicemia.

O MHLW publicou a solicitação acima após diversas notificações de hiperglicemia (nove, com duas mortes) em que a causalidade com o uso de olanzapina não podia ser descartada.

A PFSB também instruiu a Eli Lilly Japan K.K., fabricante da olanzapina (Zyprexa) a distribuir uma carta do tipo "Dear Doctor" com as informações acima.

*Reports in WHO-file:*

*Diabetes Mellitus 163, diabetes mellitus aggravated 24, hyperglycaemia 295*

**Referências:**

1. *Olanzapine (Zyprexa) and diabetes. Current problems in Pharmacovigilance 28: 3, Apr 2002.*
2. *Press Release, Safety Div./ MHLW, 16 Apr 2002.*
3. *Pharma Japan 1793, p. 16, 29 Apr and 6 May 2002.*

## **POOL DE PLASMA (HUMANO) TRATADO COM DETERGENTE SOLVENTE**

### **Alerta em caixa para indicar nova contra-indicação**

**EUA, Canadá.** Alertam-se os profissionais de saúde sobre o acréscimo de um alerta em caixa na rotulagem do *pool* de plasma tratado com detergente solvente. O novo **Alerta em Caixa** contra-indica o uso desse produto em pacientes submetidos a transplante de fígado, pacientes com doença hepática grave e coagulopatias conhecidas. A seção de Alertas também foi reforçada para indicar que os pacientes que recebem grandes volumes desse produto devem ser monitorados quanto a evidências de trombose, sangramento excessivo ou agravamento de coagulação intravascular disseminada (CIVD).

**Referências:**

1. Medwatch 2002 Safety Information Summary.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov/medwatch> (em inglês).
2. "Dear Doctor" letter by V.I. Technologies Inc (Vitex), 29 Mar 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).
3. "Dear Doctor" letter by Precision Pharma Services Inc, 16 May 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

## PROPOFOL

### Seção de contra-indicações modificada

**Canadá.** Após consulta com a Health Canada, todos os fornecedores licenciados do propofol estão revendo as seções de Contra-indicações e Dosagem e Administração da monografia do produto para o propofol. A monografia revista incluirá a seguinte declaração: "O propofol é contra-indicado para sedação de crianças menores de 18 anos em tratamento intensivo". A partir de 10 de julho de 2002, houve 6 notificações de diversos eventos adversos graves caracterizados por acidose metabólica, instabilidade hemodinâmica e anormalidades da condução cardíaca em crianças que receberam infusões de propofol no contexto de UTI no Canadá. Três dessas notificações tiveram resultado fatal.

Indicamos aos leitores uma carta anterior do tipo "Dear Healthcare Professional" publicada pela AstraZeneca em consulta com a FDA norte-americana (Boletins Informativos da OMS sobre Produtos Farmacêuticos números 2&3, 2001) enfatizando que o propofol (Diprivan) não é indicado para sedação de pacientes pediátricos. A FDA norte-americana determinou que existem preocupações importantes quanto à segurança em relação ao propofol como sedativo em pacientes pediátricos em tratamento intensivo.

Reports in WHO-file:  
Acidosis 85

**Referências:**

1. Important Drug Safety Information from the Marketed Health Products and Therapeutic Products Directorates, Health Canada, 10 Jul 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
2. WHO Pharmaceuticals Newsletter Nos. 2 & 3, 2001.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.who.int/medicines/organization/gsm/activities/drugsafety/orgpharmanews.shtml> (em inglês).

## ROFECOXIBE

### Notificações de toxicidade gastrointestinal/ cardiovascular; rotulagem atualizada

**Canadá, EUA.** A Health Canada alerta os consumidores sobre informações de segurança relativas ao inibidor seletivo de ciclooxigenase (COX-2) rofecoxibe (Vioxx), uma droga antiinflamatória não esteróide (DAINE) aprovada para o tratamento de osteoartrite, cólicas menstruais e dor aguda em adultos. Resultados de um teste clínico pós-comercialização (VIGOR: *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) mostram que existe um risco de toxicidade gastrointestinal associada ao uso de rofecoxibe, embora em menor grau do que com outra DAINE, o naproxeno. Os resultados também mostram uma taxa mais alta de eventos adversos de natureza cardiovascular no grupo do rofecoxibe. Os pacientes que tiveram sintomas de toxicidade gastrointestinal, tais como dor gástrica e sangue nas fezes, bem como aqueles que desenvolverem retenção de fluidos ou inchaço, falta de fôlego, fraqueza, fadiga, ganho excessivo de peso ou dor no peito durante a terapia com rofecoxibe devem informar seu médico imediatamente. Além disso, aconselham-se os pacientes com histórico médico de hipertensão, doença cardíaca isquêmica, retenção de fluidos ou insuficiência cardíaca a discutirem sua condição com seus médicos antes de tomar o rofecoxibe.

Uma carta do tipo "Dear Healthcare Professional" publicada pela Merck acerca de mudanças na rotulagem do rofecoxibe (Vioxx) foi publicada no *website* da FDA norte-americana. A carta informa as atualizações feitas nas seções de Alertas, Precauções e Estudos Clínicos da bula, e inclui novas informações de segurança de natureza cardiovascular e gastrointestinal, também advindas das análises do estudo VIGOR, de que o rofecoxibe foi associado a uma taxa significativamente mais alta de eventos trombóticos cardiovasculares graves e uma incidência significativamente menor de eventos adversos graves no sistema gastrointestinal superior, em comparação com o naproxeno. A rotulagem também inclui a dose diária recomendada de rofecoxibe para o tratamento de artrite reumatóide, uma indicação aprovada recentemente.

As referências 3 e 4 abaixo fornecem mais informações sobre o estudo VIGOR.

#### Referências:

1. Health Warnings/ Advisories from Health Canada, 19 Apr 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
2. 'Dear Healthcare Professional' letter from Merck, Apr 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).
3. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study group. *N Engl J Med* 343(21): 1520-8, 23 Nov 2000.
4. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets> (em inglês).

## SIROLIMUS

### Correção de informações sobre segurança de medicamentos

**EUA, Canadá.** Em abril de 2002, a FDA norte-americana publicou uma carta da Wyeth Pharmaceuticals informando os clínicos sobre o risco de trombose da artéria hepática (TAH), perda de tecido transplantado e morte associada ao uso de sirolimus (Rapamune) em transplantes realizados novamente. Mais recentemente, a Wyeth-Ayerst Canada Inc, em consulta com a Health Canada, publicou uma carta a prestadores de serviços de saúde, informando-os sobre a seguinte correção na monografia do produto sirolimus (Rapamune). A monografia atualizada refletirá o seguinte:

- A segurança e a eficácia do sirolimus (Rapamune) não foram estabelecidas em pacientes de transplante de fígado e, portanto, tal uso não é recomendado.
- Em um estudo em pacientes de transplante de fígado recorrente, o uso de sirolimus em combinação com tacrolimus foi associado a mortalidade excessiva e perda de tecido transplantado, muitos dos quais tinham evidência de infecção na hora da morte ou próximo a ela.
- Além disso, o uso de sirolimus em combinação com ciclosporina ou tacrolimus foi associado a um aumento da TAH; a maioria dos casos de TAH ocorreu dentro de 30 dias após o transplante e a maioria levou a perda de tecido transplantado ou morte.

#### Referências:

1. 'Dear Healthcare Provider' letter from Wyeth Pharmaceuticals, 25 Apr 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).
2. 'Dear Healthcare Provider' letter from Wyeth-Ayerst Canada Inc, 14 Apr 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

## SLIM 10

### Retirado devido à presença de adulterantes

**Cingapura.** A autoridade de saúde de Cingapura ordenou a retirada do Slim 10, um produto fitoterápico de origem chinesa, popular como pílula de emagrecimento. Tal medida segue mais de 20 notificações de hipertireoidismo e 2 notificações de insuficiência hepática fulminante em consumidores que usaram o produto em Cingapura. Declarou-se originalmente que o Slim 10 continha apenas 5 ingredientes fitoterápicos, a saber *herba gynostemmae pentaphylli*, *folium gemmae camelliae sinensis*, *succus aloes folli siccatus*, *semen raphani* e *fructus crataegi*. No entanto, o Centro de Farmacovigilância de Cingapura detectou a presença de adulterantes fenfluramina e componentes da glândula tireóide no Slim 10. O centro está investigando a relação causal do Slim 10 com toxicidades hepáticas.

#### Referência:

Communication from Head (Pharmacovigilance), Centre for Pharmaceutical Administration, Health Sciences Authority, Singapore, 19 Jul 2002.

## TAMOXIFENO

### Alerta em caixa acrescido à bula

**EUA.** A bula do tamoxifeno (Nolvadex) da AstraZeneca foi revista para incluir um alerta em caixa destacando o maior risco de malignidades uterinas, derrame e embolia pulmonar, e a seção de Alertas foi estendida. A AstraZeneca publicou uma carta do tipo "Dear Doctor" alertando que as informações de prescrição incluem agora um novo alerta em caixa. O alerta contém novas informações de relevância particular a mulheres com carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama, que estão recebendo ou considerando a terapia com tamoxifeno para reduzir seu risco de desenvolver câncer de mama invasivo. A empresa declara que eventos graves e com ameaça à vida associados com tamoxifeno nessa situação de redução de riscos incluem malignidades uterinas, derrame e embolia pulmonar, alguns dos quais podem ser fatais. Também são apresentadas taxas estimadas de

incidência dos eventos. A seção de Alertas adverte que, embora a maior parte das malignidades uterinas vistas em associação com o tamoxifeno sejam adenocarcinomas do endométrio, o sarcoma uterino, cujo diagnóstico geral é associado a um prognóstico mais fraco e um curto tempo de sobrevivência, tem sido notificado como ocorrendo mais frequentemente em usuários de tamoxifeno em longo prazo do que em não usuários; algumas dessas malignidades foram fatais. Pacientes com exposição anterior ou presente ao tamoxifeno devem ser alertadas a serem submetidas a exames ginecológicos anuais e a notificar quaisquer anormalidades imediatamente ao seu médico. Aconselham-se os prestadores de serviços de saúde a discutir os benefícios e os riscos potenciais da terapia com tamoxifeno com pacientes, particularmente mulheres com CDIS e aqueles pacientes com alto risco de desenvolver câncer de mama, que estejam considerando tomar tamoxifeno para reduzir esse risco. Contudo, também se declara que em mulheres já diagnosticadas com câncer de mama, os benefícios da terapia com tamoxifeno superam muito os riscos.

**Referência:**

'Dear Doctor' letter from AstraZeneca, 15 May 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/may02.htm> (em inglês).

## TETRABAMATO

### Retirado devido a notificações de hepatotoxicidade

**Espanha.** O Comitê de Segurança de Medicamentos da Espanha reavaliou o equilíbrio risco-benefício do tetrabamato (complexo de fenobarbital, difebarbato e febarbato) e recomendou sua suspensão do mercado espanhol. O tetrabamato parece ser altamente hepatotóxico e não oferece vantagem alguma em relação a outros tratamentos para a síndrome de retirada alcoólica, tais como as benzodiazepinas.

**Referência:**

Communication on Drug Risks, no. 2002/04, 3 May 2002.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.msc.es/agemed/csmh> (em espanhol).

## VALPROATO

### Rotulagem reforçada

**EUA.** Os Laboratórios Abbott e a FDA norte-americana reforçaram as seções de Contra-indicações, Alertas e Precauções das bulas do valproato semi-sódico anticonvulsivo (divalproex sódico) e ácido valpróico, após notificações de encefalopatia hiperamonêmica induzida por valproato, incluindo fatalidades, em pacientes com distúrbios do ciclo de uréia (DCUs). A empresa publicou uma carta do tipo 'Dear Healthcare Professional' alertando os prescritores sobre as revisões da bula realizadas em todos os produtos de valproato dos Laboratórios Abbott (Comprimidos de Depakote, Comprimidos **ER** de Depakote, Cápsulas **Sprinkle** de Depakote, cápsulas e xarope de Depakene e Depacon injetável). Observa-se que os DCUs são um grupo de anormalidades genéticas incomuns que se estimam ocorrer entre 1:8.000 e 1:30.000 nascimentos. Os pacientes com DCU têm fraca capacidade de produzir uréia (um produto final do metabolismo da amônia), devido a um defeito ou deficiência em uma das enzimas do ciclo da uréia. A bula do produto agora declara que o valproato semi-sódico e o ácido valpróico são contra-indicados em pacientes com distúrbios conhecidos do ciclo de uréia. As seções de 'Alertas' afirmam agora que deve ser considerada avaliação quanto a DCU nos seguintes pacientes:

- Aqueles com histórico de encefalopatia, coma ou retardamento mental inexplicados, e aqueles com carga de proteína, encefalopatia relacionada com gravidez ou pós-parto, ou histórico de amônia ou glutamina elevada no plasma;
- Aqueles com histórico de vômito cíclico e letargia, irritabilidade extrema episódica, ataxia,

## SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

### CLOZAPINA

#### Enfatizado o monitoramento cuidadoso quanto a eventos cardíacos

**Reino Unido.** A associação entre clozapina (Clozaril) e doença miocárdica é bem reconhecida. No entanto, as descobertas de uma recente reavaliação de eventos adversos graves de natureza cardíaca associados a clozapina resultaram em um reforço dos alertas sobre o uso da clozapina. O Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) e a Agência de Controle de Medicamentos (MCA) recomendam que os pacientes em quem se desenvolve taquicardia persistente devem ser monitorados cuidadosamente, e que a clozapina deve ser descontinuada se houver suspeita de miocardite ou cardiomiopatia. Os órgãos enfatizam que os pacientes que desenvolverem miocardite ou cardiomiopatia induzida por clozapina não devem ser reexpostos à clozapina.

*Reports in WHO file:*

*Myocarditis 171, cardiomyopathy 232*

**Referência:**

*Current Problems in Pharmacovigilance [Online] 28:8, Oct 2002.*

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

### CORTICOSTERÓIDES

#### Risco de supressão adrenal em população pediátrica

**Reino Unido.** O Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) e a Agência de Controle de Medicamentos (MCA) do Reino Unido lembram os prescritores sobre os riscos de supressão adrenal em crianças que recebem corticosteróides inalados. A supressão adrenal é um efeito de classe relativo à dosagem de todos os corticosteróides inalados e os prescritores são fortemente recomendados a não excederem as doses pediátricas autorizadas. Também se lembra que, devido à sua potência maior, a fluticasona deve ser usada normalmente com a metade da dose de budesonida ou beclometasona.

**Referência:**

*Current Problems in Pharmacovigilance 28: 7, Oct 2002.*

### CIPROTERONA

#### Maior incidência de tromboembolia venosa do que com preparados de baixo nível de estrogênio

**Reino Unido.** A ciproterona (Dianette) é indicada para mulheres com hirsutismo ou acne resistente a outros tratamentos. O Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) e a Agência de Controle de Medicamentos (MCA) lembram os prescritores que a ciproterona não é autorizada para o único propósito de contracepção oral, e observam uma maior incidência de tromboembolia venosa em usuárias de 'Dianette', em comparação com usuárias de contraceptivos orais com baixo nível de estrogênio.

*Reports in WHO file:*

*Venous thrombosis 11, thromboembolism 1*

**Referência:**

*Current Problems in Pharmacovigilance [Online] 28: 9-10, Oct 2002.*

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

### EPOETINA ALFA

#### Aplasia pura de células vermelhas

**Austrália.** O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu 12 notificações de aplasia pura de células vermelhas (APCV) associada ao uso de epoetina alfa (Eprex) em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes tinham idades de 28 a 76 anos e a duração do uso da epoetina alfa, quando conhecida, era de 4 a 13 meses. O comitê observa que há conhecimento de que os anticorpos anti-epoetinas que se desenvolveram na APCV induzida por epoetina alfa têm reação

cruzada com todos os outros produtos eritropoetinas, incluindo a darbepoetina (Aranesp), que foi lançada na Austrália em novembro de 2001. Não se sabe se haverá desenvolvimento de APCV em pacientes que recebem somente a darbepoetina. O patrocinador da epoetina alfa (Eprex) publicou recentemente uma carta do tipo "Dear Healthcare Professional", recomendando que a epoetina alfa (Eprex) seja administrada de forma intravenosa para reduzir o risco de formação de anticorpos. O ADRAC afirma que casos suspeitos de APCV devem ser confirmados por testes de anticorpos e/ ou exame da medula óssea. Em tais casos, a epoetina alfa deve ser descontinuada e os pacientes devem ser mudados para outra terapia, mas não para outra eritropoetina.

*Reports in WHO file:*  
*Pure red cell aplasia 39*

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 11, Aug 2002.*  
*Disponível na Internet no endereço: <http://www.health.gov.au> (em inglês).*

## **ESTROGÊNIO E MEDROXIPROGESTERONA**

### **Novas informações para fornecer orientações de prescrição**

**EUA.** A Wyeth Pharmaceuticals, em consulta com a FDA norte-americana, publicou uma carta a profissionais de saúde sobre uma atualização de segurança importante na bula de comprimidos conjugados de estrogênio/ medroxiprogesterona (Prempro, Premphase) e comprimidos conjugados USP de estrogênio (Premarin). As alterações na bula refletem novos dados, primariamente da *Women's Health Initiative* (WHI). Várias seções foram modificadas, incluindo as de Indicações e Uso, Contra-indicações, Alertas, Precauções e Dosagem e Administração. A carta observa que as indicações do produto permanecem as mesmas. Contudo, devido ao potencial de maiores riscos de eventos cardiovasculares, câncer de mama e eventos tromboembólicos venosos, o uso desses produtos conjugados deve ser limitado à menor duração, consistente com as metas do tratamento e os riscos de cada mulher individualmente, e deve ser reavaliado periodicamente. Quando usado somente para a prevenção da osteoporose pós-menopausa, devem ser cuidadosamente considerados tratamentos alternativos. A Wyeth Pharmaceuticals também publicou um folheto de informações ao paciente resumindo os principais riscos e benefícios do tratamento com comprimidos conjugados de estrogênio (Premarin).

**Referências:**

1. 'Dear Healthcare Professional' letter from Wyeth Pharmaceuticals, 28 Aug 2002.  
Disponível na Internet no endereço: [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/premarin\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/premarin_deardoc.pdf) (em inglês).
2. Patient Information leaflet.  
Disponível na Internet no endereço: [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/premarin\\_PPI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/premarin_PPI.pdf) (em inglês).

## **GLITAZONAS**

### **Atualização de reações adversas a medicamentos no Canadá**

**Canadá.** Os medicamentos orais de tiazolidinediona rosiglitazona (Avandia) e pioglitazona (Actos) têm sido associados a diversas notificações de eventos adversos no Canadá entre seu tempo de comercialização em março e agosto de 2000, respectivamente, e março de 2002, segundo um relatório do Boletim Informativo sobre Reações Adversas a Medicamentos no Canadá. Durante esse período, 282 reações adversas suspeitas a rosiglitazona foram notificadas no total à Health Canada. Dessas notificações, 134 foram consideradas graves. Houve 60 notificações de distúrbios cardiovasculares, incluindo 36 notificações de insuficiência cardíaca e 16 notificações de distúrbios hepáticos e biliares; 10 casos tiveram um resultado fatal. Quanto à pioglitazona, 29 notificações de reações adversas suspeitas foram recebidas, 24 das quais foram consideradas graves, incluindo 8 notificações de distúrbios cardiovasculares (4 de insuficiência cardíaca), 1 notificação de distúrbios hepáticos e biliares e 1 notificação com resultado fatal. Observa-se que, embora as pessoas com diabetes tipo 2 tenham maior risco de insuficiência cardíaca, os pacientes diabéticos que recebem glitazonas parecem ter maior risco de insuficiência cardíaca do que os pacientes diabéticos que não usam glitazonas. De forma a minimizar o risco de eventos adversos graves, lembrem-se os médicos a seguirem todas as recomendações e diretrizes de monitoramento listadas nas informações do produto, que inclui enfraquecimento hepático grave e insuficiência cardíaca aguda como contra-indicações para o uso de rosiglitazona e pioglitazona.

**Referência:**

*Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter 12: 2-3, July 2002.*

## **INDAPAMIDA**

## Notificações de hiponatremia

**Austrália.** Desde o lançamento da indapamida em meados da década de 1980, o Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu 164 notificações de hiponatremia associada a seu uso, tornando-a a causa mais comumente notificada de hiponatremia nos 30 anos de história do ADRAC. Das 164 notificações de hiponatremia, 68 notificações também descreveram hipocalemia. A maioria dos pacientes era de idosos (88% tinham idades  $\geq$  65 anos) e a maior parte era de mulheres (82%). Em 75 dos 129 casos com níveis séricos de sódio documentados, o nível era  $\leq$  120 mmol/L. O ADRAC observa que a indapamida também está disponível na combinação com perindopril (Coversyl Plus). Apesar da dose mais baixa de indapamida nesse produto, em comparação com o comprimido padrão de indapamida (1,25 mg X 2,5 mg), houve 5 notificações de hiponatremia associada ao 'Coversyl Plus' nos primeiros 5 meses de 2002. O Comitê recomenda que a indapamida seja prescrita com cautela, e que os níveis séricos de sódio devam ser medidos prontamente se o paciente apresentar qualquer alteração de consciência ou do estado mental.

*Reports in WHO file:  
Hyponatraemia 474*

### Referência:

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 11, Aug 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.health.gov.au> (em inglês).*

## ISOTRETINOÍNA

### Evitando teratogenicidade

**Nova Zelândia.** O primeiro caso neozelandês de embriopatia foi notificado recentemente ao Centro de Monitoramento de Reações Adversas (CARM). A paciente havia tomado isotretinoína 40 mg/ dia por três meses quando engravidou. O ultra-som pré-natal não apresentou anormalidades, mas a criança nasceu com embriopatia retinóide típica, incluindo malformações cardíaca, do ouvido e esofágica. Com base nesses fatos, a Autoridade de Segurança de Medicamentos e Equipamentos Médicos (Medsafe) da Nova Zelândia publicou um artigo na Prescriber Update, mais uma vez, lembrando que se recomenda a contracepção efetiva a todas as mulheres em idade fértil para as quais a isotretinoína for uma opção de tratamento. Recomendam-se os médicos a aconselhar suas pacientes sobre o risco muito significativo de teratogenicidade. Os profissionais devem verificar o histórico sexual da paciente, independentemente de idade, raça ou religião, conduzir um teste de gravidez em mulheres em idade fértil e fornecer informações adequadas sobre contracepção efetiva.

**EUA.** A Roche, em consulta com a FDA norte-americana, acrescentou uma nova tabela para esclarecer as circunstâncias em que os testes de gravidez são necessários em mulheres para as quais a isotretinoína (Accutane) é uma opção de tratamento.

O banco de dados da Organização Mundial da Saúde tem 691 notificações de distúrbios fetais associados à isotretinoína, incluindo 35 de malformações múltiplas.

### Referências:

1. *Prescriber Update Articles, Aug 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Puarticles/teratogen.htm> (em inglês).*
2. *Letter from Roche Laboratories, Sept 2002.  
Disponível na Internet no endereço: [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/accutane\\_deardoc\\_10-2002.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/accutane_deardoc_10-2002.htm) (em inglês).*

## LEVOFLOXACINO

### Notificações de tendinopatia

**Bélgica.** O Centro de Farmacovigilância da Bélgica recebeu 161 notificações de tendinopatia associada ao levofloxacino (Tavanic), incluindo 68 notificações de ruptura do tendão, desde que o medicamento foi comercializado em 2000 até 16 de abril de 2002. A idade média dos pacientes com tendinopatia associada ao levofloxacino era de 69 anos e cerca da metade deles estava recebendo tratamento concomitante com corticosteróides. O tempo médio entre o início do tratamento com levofloxacino e o desenvolvimento de tendinopatia e ruptura do tendão foi de 8,4 e 10 dias, respectivamente, e a ruptura do tendão ocorreu dentro de 48 horas em alguns casos. O centro observa que, embora os dados de notificações espontâneas sejam insuficientes para a comparação de riscos, o número de casos de distúrbios de tendões notificados em associação com levofloxacino até o momento é muito maior do que com ciprofloxacino (22 casos), norfloxacino (8), ofloxacino (63) e pefloxacino (16), todos os quais têm estado no mercado por mais de 10 anos. As indicações mais comuns para as quais o levofloxacino foi prescrito em pacientes que tiveram ruptura do tendão foram bronquite aguda ou crônica (32%) e doença

pulmonar obstrutiva crônica (28%); o centro de farmacovigilância lembra seus leitores que a prescrição de levofloxacino a pacientes externos é justificada apenas para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade em pacientes alérgicos a  $\beta$ -lactams. O centro enfatiza a importância de recomendar os pacientes a quem o tratamento com levofloxacino seja necessário a entrar em contato com seus médicos caso ocorra dor nos tendões, e destaca que deve ser considerado o maior risco associado à idade e à presença de terapia concomitante com corticosteróides.

*Reports in WHO file:  
Tendon disorders 888*

**Referência:**

*Folia Pharmacotherapeutica 29: 63, July 2002.*

## TRH APENAS COM ESTROGÊNIO

### Risco potencial de câncer de ovário após uso prolongado

**Nova Zelândia.** No dia 17 de julho de 2002, o Ministério da Saúde neozelandês publicou um comunicado à imprensa em resposta ao estudo do Instituto do Câncer dos Estados Unidos (NCI), examinando o risco de câncer de ovário em pacientes em terapia de reposição hormonal (TRH) somente com estrogênio. O Ministério recomenda que as mulheres que tomam TRH somente com estrogênio devem discutir com seus médicos os riscos e os benefícios do tratamento com estrogênio em longo prazo em sua próxima consulta, uma vez que o estudo do NCI, embora não conclusivo, realmente sugere que pode haver um pequeno aumento nas chances de desenvolver câncer de ovário para mulheres que usaram TRH somente com estrogênio por 10 anos ou mais (6 a cada 10.000 mulheres ao ano entre as que usam TRH somente com estrogênio continuamente por 10 anos, em comparação com 4 em cada 10.000 ao ano, para mulheres de idade similar que não usam qualquer forma de TRH). Além disso, segundo o comunicado à imprensa, o estudo foi conduzido em pacientes primeiramente tratados na década de 1970 usando doses mais altas do que as usadas atualmente. Portanto, é difícil extrapolar as descobertas até as usuárias atuais de TRH com baixos níveis de estrogênio. Também não há evidências adequadas para publicar novas recomendações de prescrição da TRH somente com estrogênio. No entanto, o estudo é mais uma prova de que o uso prolongado de qualquer forma de TRH deve ocorrer somente com base em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios para cada paciente, individualmente.

A TRH somente com estrogênio é diferente da TRH de combinação que foi o objeto do estudo da *Women's Health Initiative*, já que somente um hormônio (estrogênio) é utilizado. Na Nova Zelândia, a TRH com somente estrogênio é predominantemente utilizada apenas por mulheres que foram submetidas a uma histerectomia e é usada menos comumente do que a TRH de combinação (estrogênio e progesterona).

**Referência:**

*New Zealand Ministry of Health Media Release, 18 July 2002.*

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

## OMEPRAZOL

### Interação com clozapina

**Nova Zelândia.** O Programa de Monitoramento Intensivo de Medicamentos (IMMP) da Nova Zelândia recebeu três notificações de elevação dos níveis de clozapina quando o omeprazol foi co-prescrito a pacientes já estabilizados com clozapina. Ocorreram ataques em dois dos casos; a clozapina foi retirada por quatro dias em um deles e o omeprazol foi descontinuado e a dose de clozapina reduzida no outro; os dois pacientes se recuperaram com essas medidas. O diretor do IMMP declarou que essas notificações sugerem que o acréscimo de omeprazol pode causar níveis plasmáticos elevados de clozapina e efeitos adversos vinculados à dosagem. O mecanismo dessa interação não está claro. Entretanto, o sistema enzimático CYP 3A4 pode estar envolvido, uma vez que os dois medicamentos são substratos dessa enzima hepática. Recomendam-se os prescritores a considerar essa interação em potencial e verificar os níveis plasmáticos de clozapina, caso a terapia concomitante de omeprazol seja necessária.

**Referência:**

*Prescriber Update 23(3): 39, 2002.*

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

## CONTRACEPTIVOS ORAIS

### Gravidez ectópica após falha do contraceptivo oral de emergência



**Nova Zelândia.** Em gestações que ocorreram após falha do contraceptivo oral (CO) de emergência somente com progestogênio, a possibilidade de gravidez ectópica deve ser considerada, conforme alerta um artigo da Prescriber Update recentemente publicado no *website* da Medsafe neozelandesa. O caso pode ocorrer com mesmo mecanismo pelo qual gestações em mulheres que usam COs diários somente com progestogênio têm mais probabilidade de ser ectópicas do que as gestações em usuárias de outros métodos contraceptivos. O Centro de Monitoramento de Reações Adversas (CARM) recebeu três notificações de gravidez ectópica após o uso de COs de emergência somente com progestogênio e os prescritores são lembrados a aconselhar as mulheres sobre a possibilidade de ocorrer gravidez ectópica após a falha de COs de emergência somente com progestogênio. As mulheres devem procurar o pronto atendimento médico se, após o uso de um CO de emergência somente com progestogênio, ocorrerem amenorréia ou quaisquer outros sintomas sugestivos de gravidez.

**Referência:**

*Internet Document, 21 Oct 2002.*

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

## QUETIAPINA

### Potencial erro de medicação

**Canadá.** A AstraZeneca alertou os profissionais de saúde que o medicamento antipsicótico quetiapina (Seroquel) e o medicamento antidepressivo nefazodona (Serzone 5HT2) têm **nomes patenteados (proprietary names)** de sonoridade parecida, o que pode resultar em confusão dos nomes e erros de dispensação. À época, a empresa havia recebido uma notificação de tal erro de medicação. Um alerta similar foi enviado a profissionais de saúde nos Estados Unidos e a carta foi publicada no *website* da FDA norte-americana em maio de 2002.

**Referência:**

*'Dear Healthcare Professional' letter from AstraZeneca, 31 Oct 2002.*

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

## QUININA

### Notificações de trombocitopenia

**Austrália.** Desde 1972, o Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu 198 notificações de trombocitopenia associada a quinina, 4 das quais tiveram resultado fatal. Em 17 das 20 notificações recebidas desde o início de 2000, os pacientes tiveram contagens de plaquetas de 0-14 x 10<sup>9</sup>/L; a maioria desses pacientes precisou de hospitalização e tratamento com transfusões de plaquetas, corticosteróides ou imunoglobulina. O comitê observa que, na maior parte dos casos, os níveis plaquetários normalizam dentro de 1 semana da retirada da quinina. Considerando que a trombocitopenia induzida por quinina ocorre via **mecanismo com base em imunização (immune-based mechanism)**, o ADRAC diz que os pacientes que desenvolveram essa reação devem, subsequente, evitar todos os produtos que contiverem quinina, incluindo bebidas como água tônica. O comitê também lembra os prescritores que a quinina não é mais recomendada para o tratamento de câimbras noturnas; a FDA norte-americana retirou o problema de câimbras noturnas como uma indicação para todos os produtos contendo quinina em 1995 devido à falta de evidências de eficácia, e o Manual de Medicamentos da Austrália recomenda contra seu uso para essa indicação.

*Reports in WHO file:*

*Thrombocytopenia 392*

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 10, Aug 2002.*

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

## RISPERIDONA

### Atualização sobre segurança em pacientes idosos com demência

**Canadá.** A Janssen-Ortho Inc, em consulta com a Health Canada, comunicou aos profissionais de saúde as novas informações de segurança quanto ao uso de risperidona (Risperdal), uma medicação antipsicótica, em pacientes idosos com demência. O fabricante informou médicos e farmacêuticos sobre notificações de derrames e eventos afins em pacientes idosos com demência que tomavam risperidona (Risperdal). A exposição mundial a risperidona (Risperdal) em pacientes idosos com demência é de aproximadamente 2,5 milhões de **pacientes ao ano (patient years)**. Dessa população de pacientes, houve 37 notificações de derrames ou eventos afins (1 no Canadá), incluindo 16 mortes (1 no Canadá). Em geral, parece haver um risco crescente de derrames e eventos afins na população idosa. Recomendam-se

os médicos a reavaliarem os riscos e os benefícios do uso da risperidona (Riperdal) em pacientes idosos, considerando os sinais de risco de derrame em cada paciente. Os pacientes ou as pessoas que cuidam deles devem ser aconselhados a informar seus médicos do histórico médico e da situação atual, incluindo histórico de derrame e a notificar imediatamente todos os sinais e sintomas de derrames potenciais, tais como fraqueza súbita ou dormência no rosto, braços ou pernas, e problemas de fala ou de visão.

**Referências:**

1. 'Dear Healthcare Professional' letter from Janssen-Ortho Inc, 11 Oct 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
2. 'Important Drug Safety Update for Consumers' from Janssen-Ortho Inc, 17 Oct 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

## **ESTATINAS**

### **Precauções minimizarão o risco de miopatia**

**Reino Unido.** Segundo a Agência de Controle de Medicamentos (MCA), os efeitos benéficos esmagadores das estatinas superam claramente o baixo risco de miopatia. Contudo, as precauções que devem ser tomadas para minimizar o risco de miopatia incluem a plena observação das instruções de dosagem, identificação de pacientes com maior risco de miopatia, conscientizar os pacientes dos riscos de miopatia e da importância de notificar prontamente quaisquer sinais ou sintomas potenciais e a descontinuação do tratamento se os níveis de creatina cinase ficarem elevados.

**Referência:**

*Current Problems in Pharmacovigilance* 28: 8-9, Oct 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.mca.gov.uk> (em inglês).

### NIMESULIDA

Após nosso relato anterior (Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 3, 2002) sobre a decisão da Espanha de suspender temporariamente o produto e, em resposta ao recente interesse no medicamento, apresentamos a seguir algumas informações sobre a nimesulida.

A nimesulida é um medicamento analgésico e antipirético antiinflamatório não esteróide (DAINE). É um inibidor seletivo enzimático ciclooxigenase-2 (COX-2) e é efetivo no tratamento de uma grande variedade de condições inflamatórias e dolorosas, incluindo osteoartrite, distúrbios extracurriculares como tendinite e bursite, dor no pós-operatório e dismenorréia primária.

A nimesulida foi comercializada primeiramente na Itália em 1985 e desde então foi lançada em aproximadamente 50 países em todo o mundo. O medicamento **não tem patente (off-patent)** e é comercializado por diversas empresas. Várias reações adversas foram notificadas com nimesulida durante a segunda metade de 1998 e início de 1999<sup>1-3</sup>.

Em Portugal, em 1999, após uma avaliação de risco-benefício, um Resumo das Características do Produto (RCP) foi aprovado para a nimesulida. As indicações terapêuticas eram restritas a osteoartrite, condições reumáticas extra-articular, dor pós-traumática e/ ou no pós-operatório, condições inflamatórias orais/dentárias e dismenorréia. O RCP também declarou que:

- A nimesulida não deve ser usada por períodos mais longos do que 7 dias no tratamento de dor aguda;
- O uso em pacientes com insuficiência hepática é contra-indicado;
- A função hepática deve ser monitorada em pacientes com histórico anterior de danos hepáticos;
- A precaução é necessária quando se usa a nimesulida com outros medicamentos que podem causar danos hepáticos;

As autorizações de comercialização em Portugal de formulações pediátricas de nimesulida foram suspensas em março de 1999<sup>1,2</sup>.

O Registro de Reações Adversas da Agência Nacional de Medicamentos da Finlândia (NAM) para o ano de 2000 demonstra que a maioria das reações adversas a medicamentos (RAMs) entre drogas antiinflamatórias não esteróides foram associadas à nimesulida; mais da metade das notificações eram associadas a reações hepáticas<sup>4</sup>. Segundo o diretor de pesquisa da NAM, Dr. Erkki Palva, até o momento 109 notificações de eventos adversos (66 dos quais se relacionavam a toxicidade hepática) e uma fatalidade foram notificadas desde que o medicamento recebeu autorização para ser comercializado na Finlândia em 1997<sup>5</sup>. A Finlândia suspendeu temporariamente a venda, o fornecimento e a distribuição de produtos de nimesulida enquanto a NAM e a empresa em questão continuam as investigações<sup>6</sup>. A Agência Européia de Avaliação de Medicamentos (EMA) também iniciou um procedimento de segurança para estabelecer a causalidade com nimesulida. Em maio de 2002, a Autoridade Regulatória da Espanha retirou temporariamente os produtos de nimesulida do mercado espanhol, aguardando conclusões da avaliação da EMA<sup>7</sup>.

A nimesulida foi autorizada na Irlanda em 1995. O potencial de efeitos hepáticos com a nimesulida tem sido uma preocupação constante da Junta Irlandesa de Medicamentos (IMB), que reviu a segurança da droga em 1999 e atualizou as informações de prescrição àquela época para refletir as preocupações sobre hepatotoxicidade. Após a revisão da IMB em 1999, a empresa em questão na Irlanda foi solicitada a realizar estudos de autorização pós-comercialização para abordar as questões de segurança com a nimesulida. Os dados provisórios fornecidos pela empresa sobre 1.212 pacientes indicam que, nesse estágio não há diferença aparente nos perfis de segurança da nimesulida, do diclofenac e do ibuprofeno<sup>8</sup>.

A nimesulida nunca foi comercializada em alguns países, como os Estados Unidos e a Austrália. No Sudeste da Ásia, o medicamento tem formas variáveis de regulação. Por exemplo, na Tailândia, apenas a forma de comprimido do medicamento está disponível; a forma de suspensão foi retirada voluntariamente. Na Índia, as formas de comprimidos e de gel têm estado disponíveis há 10 anos. Embora algumas reações adversas de natureza hepática tenham sido notificadas com a nimesulida ao Centro Nacional de Farmacovigilância da Índia, é difícil fazer uma avaliação exata da causalidade, uma vez que os pacientes também estavam usando outros analgésicos à época.

O Controlador Geral de Medicamentos da Índia (DCGI) solicitou aos fabricantes de nimesulida que submetessem as notificações completas de Reações Adversas a Medicamentos dentro de um mês<sup>9, 10</sup>.

A nimesulida é comercializada no Brasil como medicamento de prescrição. A droga está disponível em comprimidos, suspensões pediátricas, supositórios e **drops** pediátricos.

**Referências:**

1. *Nimesulide ADR controversy in Portugal. Scrip 1999, No.2406:8.*
2. *Portugal suspends paediatric nimesulide. Scrip 1990, No.2431:20.*
3. *Israel nimesulide suspension inquiry. Scrip 1999, No.2434:23.*
4. *ADR News of National Agency for Medicines (TABU 2.2001), p.46.*  
*Disponível na Internet no endereço: [http://www.nam.fi/uploads/english/tabu\\_eng\\_2001](http://www.nam.fi/uploads/english/tabu_eng_2001) (em inglês).*
5. *As reported by Reuters Health, London, 20 March 2002.*  
*Disponível na Internet no endereço: [http://dispatch.mail-list.com/archives/hbv\\_research](http://dispatch.mail-list.com/archives/hbv_research) (em inglês).*
6. *Press Release from Finnish National Agency for Medicines, 15 March 2002.*  
*Disponível na Internet no endereço: <http://www.namfi/english/news> (em inglês).*
7. *WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2002.*
8. *Irish Medicines Board Drug Safety Newsletter, Issue 15, July 2002.*
9. *National Pharmacovigilance Centre (India) Newsletter, vol. 1, No.1, Dec 1999.*
10. *News Item in Daily Excelsior, New Delhi, 30 Oct 2002.*  
*Disponível na Internet no endereço: <http://www.dailyexcelsior.com/02oct31> (em inglês).*

# Centros de Intoxicação e de Notificações de Reações Adversas a Medicamentos – oportunidades para uma maior colaboração

**Lesley Onyon, International Programme on Chemical Safety (IPCS)**

A discussão sobre a potencial colaboração entre unidades de intoxicação e centros de notificação de reações adversas a medicamentos (RAMs) começou bem na Reunião Anual da OMS dos Centros Nacionais que participam do Programa da OMS de Monitoramento Internacional de Medicamentos, realizada em outubro de 2002.

Ao nível molecular, o corpo humano não faz distinção entre produtos farmacêuticos, pesticidas e outras substâncias químicas exógenas – cada uma tem o potencial de interagir com os mesmos caminhos e mecanismos metabólicos **para a transcrição genética (for gene transcription)**.

Esse fato fundamental é freqüentemente ignorado no trabalho diário. Existem procedimentos regulatórios sofisticados e separados para o registro e o uso de produtos farmacêuticos, pesticidas e outras substâncias químicas para uso comercial. Compreender corretamente esses sistemas pode ser tão desanimador que é muito fácil perder de vista aquilo que temos em comum.

O IPCS oferece um ponto focal internacional para informações, prevenção e gerenciamento de intoxicação. Essas atividades são o centro do IPCS, que é um programa de cooperação da OMS, da Organização Internacional do Trabalho (OIT) e do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA). O IPCS designa-se a estabelecer a base científica para a avaliação do risco à saúde humana e ao meio ambiente a partir da exposição a substâncias químicas e a fornecer assistência técnica no fortalecimento de capacidades nacionais para o gerenciamento minucioso de substâncias químicas.

O estabelecimento e o fortalecimento de centros de intoxicação estão entre as prioridades adotadas pelos Governos no acompanhamento e implementação das recomendações da Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento, realizada no Rio de Janeiro em 1992. Essa Conferência, também conhecida como Rio-92, apresenta na Agenda 21, Capítulo 19, o plano para o gerenciamento ambientalmente sólido de substâncias químicas em âmbitos internacional, regional e nacional.

Objetivos do IPCS para informação, prevenção e gerenciamento de intoxicação:

- Promover o desenvolvimento de centros de intoxicação em países que não os possuem.
- Fortalecer os centros existentes.
- Oferecer informações e treinamento.
- Oferecer ferramentas para facilitar a coleta de dados humanos harmonizados internacionalmente. Por exemplo, Sistema de Gerenciamento de Bancos de Dados INTOX.
- Melhorar a base de evidências para a avaliação médica e o gerenciamento de pessoas expostas a substâncias químicas.
- Fortalecer a rede de centros globais de intoxicação, oferecendo assistência e apoio mútuos, bem como desenvolvendo uma vigilância global e um sistema de resposta para epidemias tóxicas.

Em um estudo conduzido em 2000, 285 centros de intoxicação haviam sido estabelecidos em 43% dos Estados Membros da OMS. No entanto, houve diferenças nas instalações oferecidas e na extensão do país coberto por um centro de intoxicação em particular. Em 2002, estimou-se que mais 8 países haviam

recentemente estabelecido um centro de intoxicação e 9 haviam fortalecido sua capacidade existente por meio da abertura de novos centros no país ou do melhoramento das instalações existentes. Mais 8 países haviam começado o trabalho para desenvolver novos centros.

É necessário um empenho elevado para estabelecer um centro de intoxicação. Considerando que a infraestrutura e os recursos profissionais necessários para o estabelecimento de centros de notificações de reações adversas a medicamentos (RAMs) são similares, há um valor potencial em juntar forças para estabelecer novos centros e fortalecer outros, particularmente em países pequenos em que os recursos são limitados. De fato, quando se examinam os países em que são localizados os centros de monitoramento de RAMs e os centros de intoxicação, pode-se ver que há um número relativamente alto de países com os dois tipos de centros (às vezes combinados), por exemplo, Tanzânia, França, Uruguai, mas há outros casos em que os países têm centros de intoxicação ou de RAMs, como nas Américas, na Europa Central e no Leste Europeu. Há, ainda, outros países em que não existe nenhum dos dois tipos.

Bem como as atividades de capacitação, há outras questões em que os centros de RAMs e de intoxicação têm interesses comuns. O IPCS estabeleceu recentemente uma iniciativa de dados humanos para assegurar que se faça o melhor uso possível dos dados humanos existentes para fins de avaliação de risco. Os centros de intoxicação são freqüentemente estabelecidos unicamente para monitorar o padrão a incidência e a gravidade das exposições a substâncias químicas e para detectar novas tendências e padrões emergentes de efeitos sobre a saúde humana. Nessa área, há oportunidades para os centros de intoxicação aprender com os sistemas usados para vigilância pelos centros de monitoramento de RAMs.

A Iniciativa de Dados Humanos do IPCS também oferece uma oportunidade de refinar e auxiliar o desenvolvimento de novas abordagens metodológicas para a avaliação do risco. Os dados clínicos coletados das unidades de tratamento dos centros de intoxicação podem ser usados para fundamentar avaliações de risco mais profundas e validar algumas das abordagens tradicionais utilizadas para extrapolar os testes de toxicidade em animais para prever respostas humanas. Um exemplo disso seria refinar o uso de fatores de incerteza utilizados para estabelecer margens de segurança na avaliação do risco.

Muitas dessas questões metodológicas também são relevantes para entender as reações adversas a medicamentos. A experiência adquirida com o desenvolvimento e a aplicação de tecnologias genômicas para projetar medicamentos mais seguros oferece outra oportunidade para o trabalho de colaboração. Em toxicologia, há uma consciência crescente da genômica como ferramenta potencial para a avaliação de risco e para melhorar o conhecimento e as abordagens de identificação de grupos suscetíveis de subpopulações humanas.