

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

**Nº. 1, 2007**

## **Notícias & Edições**

Em fevereiro passado, a OMS se reuniu em Lusaka com cinco países africanos em uma reunião de seguimento de um workshop conduzido em 2003, na Zâmbia, para avaliar o progresso e as barreiras na implementação de atividades de farmacovigilância para o monitoramento da segurança de produtos contendo artemisinina nos programas de malária destes países. Um curso de treinamento de farmacovigilância foi organizado de 12 a 23 de fevereiro no Marrocos. O curso foi ministrado em francês, para ajudar no início de um programa nacional de farmacovigilância em 13 países da África de língua francesa. O *WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products* se reuniu de 26 a 27 de fevereiro para discutir as questões atuais e entendimentos em farmacovigilância. Nós traremos um resumo de todos estes eventos na próxima edição da revista.

A fim de captar reações adversas a medicamentos, os centros nacionais de farmacovigilância planejaram um formulário de notificação que melhor atende às suas necessidades. Um “formulário de notificação genérico” ajudaria a harmonizar o trabalho e melhorar a qualidade dos dados recebidos? De fato, é possível propor tal “formulário genérico de notificação”? Quais são as restrições que enfrentaremos ao planejar tal formulário? Sten Olsson, *WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*, Suécia, discute algumas destas questões em seu artigo. Na próxima edição, esperamos incluir uma seção de cartas em que nós incluiremos, se apropriados, vários comentários de nossos leitores em itens específicos da revista ou de outras questões de segurança de medicamentos. Nós esperamos que isto permita uma melhor interação com nossos leitores. Nós convidamos vocês a enviarem suas cartas com comentários para [pals@who.int](mailto:pals@who.int). Mas alertamos que poderemos não publicar todas as cartas. Esperamos que considerem úteis as seções atuais de assuntos regulatórios e segurança de medicamentos.

### **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 INJETÁVEL – uso limitado para pacientes com risco aumentado de perda sanguínea durante cirurgia cardíaca.....	3
BUFLOMEDIL – comprimidos de alta dose recolhidos devido ao risco de suicídio .....	3
HEPARINA – trombocitopenia de início tardio induzida por heparina.....	3
METADONA – risco de prolongamento de QT e Torsades de Pointes.....	4
QUININA – consumidores alertados contra uso <i>off-label</i> no tratamento de câimbras nas pernas .....	4
RITUXIMABE – PML fatal após uso <i>off-label</i> em lúpus eritematoso sistêmico (SLE) .....	4
SOLUÇÃO ORAL DE FOSFATO DE SÓDIO – distúrbios eletrolíticos e da função renal em idosos.....	5
CREMES ANESTÉSICOS TÓPICOS – farmácias alertadas para interromperem manipulação de versões padronizadas.....	5

### SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS PARA GRIPE E TOSSE – óbitos em crianças revisados .....	6
3,4 DIAMINOPIRIDINA (DAP) – não indicada para tratamento de fadiga em pacientes com esclerose múltipla .....	6
GEFITINIBE – sem vantagem na sobrevida, risco aumentado de hemorragia tumoral.....	6
LEFLUNOMIDA – notificações de doença pulmonar intersticial .....	7
TRAMADOL – reações de abstinência podem ser um problema maior que o pensado anteriormente .....	7
INIBIDORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF) - a – risco aumentado de malignidade .....	7

### APRO TININA INJETÁVEL

#### Uso limitado para pacientes com risco aumentado de perda sanguínea durante cirurgia cardíaca

**EUA.** Os alertas de segurança da aprotinina injetável (Trasylo) foram fortalecidos e a indicação aprovada foi limitada a situações específicas. A aprotinina é um produto usado antes da cirurgia cardíaca para reduzir o sangramento e a necessidade de transfusões. A bula agora especifica que a aprotinina (Trasylo) deve ser usada somente em pacientes com risco aumentado de perda sanguínea e transfusão de sangue durante a cirurgia de ponte de artéria coronariana, quando os pacientes são submetidos a uma ponte cardiopulmonar. A bula também tem um novo alerta, que diz que a aprotinina aumenta o risco possível de dano renal. Estas medidas seguem uma revisão de segurança conduzida pelo FDA, provocada pelos resultados de dois estudos publicados: um estudo relatava a possibilidade de um aumento no dano renal, ataque cardíaco, e derrame em pacientes tratados com aprotinina comparados com pacientes tratados com outros medicamentos, enquanto o segundo estudo mostrava somente um aumento na possibilidade de dano renal comparado a outros medicamentos. A agência também recebeu os resultados de um estudo adicional de segurança da Bayer (detentora do registro do Trasylo) que sugere, além de dano renal grave, um risco aumentado de morte, insuficiência cardíaca congestiva e derrames com o produto. De acordo com o FDA, estes resultados estão sendo revisados e poderão resultar em outras ações, inclusive mudanças adicionais na bula.

**Referência:**

*FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 15 December 2006 (www.fda.gov).*

### BUFLOMEDIL

#### Comprimidos de alta dose recolhidos devido ao risco de suicídio

**França.** A *Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* (Afssaps) decidiu retirar do mercado os comprimidos de buflomedil de 300 mg e reforçar o sumário de características do produto (SPC) do buflomedil 150 mg. A agência empreendeu uma avaliação benefício-risco do buflomedil (utilizado principalmente para tratar doença vascular periférica), seguindo os resultados de duas investigações sobre toxicidade cardiovascular e neurológica em overdoses acidentais ou intencionais por buflomedil. A agência diz que, eventos adversos graves neurológicos e cardíacos ocorreram dentro de 15 a 90 minutos em casos de suicídio com buflomedil e, devido ao índice terapêutico estreito, as manifestações clínicas da overdose por buflomedil são graves. Os casos de overdose são de difícil controle e frequentemente têm desfechos fatais, adiciona a agência. A maioria dos casos de overdose intencional ocorreu com 300 mg de buflomedil. De acordo com a Afssaps, a dose tóxica de 3 g pode ser alcançada facilmente com comprimidos de 300 mg; conseqüentemente, o benefício-risco para o buflomedil de 300 mg é considerado negativo. A agência decidiu recolher do mercado os lotes de comprimidos de buflomedil de 300 mg, e incluir a seguinte informação no SPC para o buflomedil de 150 mg:

- indicado somente para melhorar os sintomas de distúrbios arteriais periféricos oclusivos ou doença de Raynaud;
- contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina <30 mL/min);
- adaptação de dose em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance da creatinina entre 30 e 90 mL/min) e baixo peso corporal (<50 kg);
- controle do clearance da creatinina antes e durante o tratamento; e
- informação sobre a baixa faixa terapêutica do buflomedil.

(Notificações na base de dados da OMS: Distúrbio Neurológico - 1 notificação de 1999)

**Referência:**

*Reactions 1131: 2, 9 December 2006.*

### HEPARINA

#### Trombocitopenia de início tardio induzida por heparina

**EUA.** O FDA informou os profissionais de saúde que a Baxter revisou a seção de alertas da bula de heparina sódica injetável, para enfatizar o potencial de trombocitopenia de início tardio induzida por heparina (HIT) e para destacar que a HIT pode evoluir para trombocitopenia e trombose induzida por heparina (HITT). Além disso, a agência afirma que os eventos trombóticos podem ser sinais iniciais de HITT, que pode acontecer após várias semanas da interrupção do tratamento com heparina, e que os pacientes devem ser avaliados para HIT e HITT se apresentarem trombocitopenia ou trombose após a interrupção da heparina.

**Referência:**

*MedWatch Internet posting, 8 December 2006 (www.fda.gov)*

# METADONA

## Risco de prolongamento de QT e Torsades de pointes

**França.** A Afssaps, a agência regulatória francesa, emitiu uma carta de informação para profissionais de saúde que trabalham com pacientes com problemas de abuso de medicamentos. A metadona é utilizada no tratamento de dependência de opióides e na analgesia da dor moderada a grave. A carta alerta sobre a evidência de prolongamento de QT e Torsades de pointes associados com o uso de metadona. A agência alerta que estes eventos adversos eram usualmente observados em pacientes com risco de prolongamento de QT ou naqueles que receberam alta dose de metadona (>120 mg/dia). A monografia da metadona foi revisada com estas informações. O monitoramento do ECG é recomendado em pacientes com fatores de risco para prolongamento de QT, incluindo:

- história de prolongamento de QT, congênita ou adquirida;
- história familiar de morte súbita;
- dose de metadona >120 mg/dia
- uso de outros medicamentos sabidos de causar prolongamento do intervalo QT, induzir hipocalcemia, bradicardia, ou inibir o metabolismo da metadona.

As seções de interações e contraindicações da monografia da metadona foram modificadas com detalhes de medicamentos que devem ser evitados como tratamento concomitante, cuidados clínicos especiais e monitoramento de ECG ou redução da dose de metadona. A lista completa pode ser acessada na página da web da Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

(Ver também WHO Pharmaceuticals Newsletter, No. 5, 2005, para informações anteriores da Nova Zelândia). (Notificações na base de dados da OMS: Arritmia - 32 (desde 1986))

### Referência:

*Lettre d'information aux medicines prescripteurs, cardiologues, pharmaciens et acteurs de soins auprès de patients usagers de drogue. Afssaps, 2 January 2007 ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).*

# QUININA

## Consumidores alertados contra uso *off-label* no tratamento de câimbras nas pernas

**EUA.** O FDA está alertando os consumidores contra uso *off-label* de quinina no tratamento de câimbras nas pernas, referindo-se a questões graves de segurança, inclusive óbitos, associados com produtos de quinina. A quinina é utilizada no tratamento da malária. Somente um produto de quinina (Qualaquin) é aprovado pelo FDA no tratamento de certos tipos de malária sem complicações. No entanto, a agência explica que existem vários produtos não aprovados contendo quinina no mercado americano e ordenou as empresas responsáveis que parem de comercializá-los. A quinina é um medicamento com uma janela terapêutica estreita, com um margem pequena entre as doses efetiva e tóxica. Mas a agência alerta que, como a malária representa uma ameaça à vida, os riscos associados com o uso de quinina são justificados para esta condição. No entanto, o medicamento não deve ser utilizado para prevenir ou tratar câimbras nas pernas. Medicamentos a base de quinina são associados com efeitos adversos graves tais como, arritmias cardíacas, trombocitopenia e reações graves de hipersensibilidade. Existe também o potencial para interações medicamentosas graves. O FDA observa que, desde 1969, foram recebidas 665 notificações de eventos adversos com desfechos graves associados com o uso de quinina, incluindo 93 óbitos.

### Referência:

*FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 11 December 2006 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).*

# RITUXIMABE

## PML fatal após uso *off-label* em lúpus eritematoso sistêmico (SLE)

**Suíça, EUA.** A Roche Pharma, em colaboração com a Swissmedic, a agência regulatória da Suíça (1) e o FDA (2) estão informando os profissionais de saúde de dois casos fatais de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), uma infecção viral do sistema nervoso central em pacientes tratados com rituximabe (Rituxan, Genentech, EUA; MabThera, Roche Pharma, Suíça). Estes dois pacientes receberam rituximabe no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (SLE). A SLE é uma indicação não aprovada do rituximabe; o rituximabe é aprovado somente para o tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin e em pacientes com artrite reumatóide que não respondem a outros tratamentos usuais. Atua pelo bloqueio do efeito de células imunes específicas do sangue, conhecidas como células B, em um período de seis a nove meses. A PML parece ser um risco em pacientes tratados com rituximabe para qualquer indicação. Houve 23 casos confirmados de PML em pacientes com linfomas que receberam rituximabe. A maioria destes pacientes também recebeu outros medicamentos sabidos de afetar o sistema imune. Médicos e pacientes são aconselhados a estar atentos ao risco de PML em pacientes tratados com rituximabe. Pacientes que apresentarem sinais de PML tais como, mudanças significativas na visão, equilíbrio e coordenação, ou que apresentarem confusão devem contatar seus médicos imediatamente. A bula do produto será atualizada com a informação sobre PML. (Notificações pós – comercialização de obstrução intestinal e

perfuração gastrointestinal levaram a uma revisão prévia da bula do rituximabe. Ver WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2006)

**Referência:**

1. Lettre au médecin. Roche Pharma (Schweiz), le 24 janvier 2007 ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) )
2. FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 18 December 2006 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov) )

## **SOLUÇÃO ORAL DE FOSFATO DE SÓDIO**

### **Distúrbios eletrolíticos e da função renal em idosos**

**França.** Os laboratórios Ferring e Casen Fleet, em parceria com a Afssaps, revisaram a monografia da solução oral de fosfato de sódio (Fleet® Phospho-Soda®), recomendando a avaliação prévia dos fatores de risco e cuidado ao utilizar o produto em idosos. A solução oral de fosfato de sódio é utilizada como purgativo em parte de um regime de lavagem intestinal, na preparação de pacientes para cirurgias ou na preparação do cólon para exames endoscópicos ou de raio X. O produto foi associado com casos de distúrbios eletrolíticos raros, mas graves e potencialmente fatais, em idosos. Gastroenterologistas e nefrologistas são lembrados de terem especial atenção quando utilizarem o produto em populações especiais, incluindo os idosos, indivíduos com insuficiência renal assintomática, pacientes com história de infarto agudo do miocárdio, ou angina instável, etc. Casos muito raros de nefrocalcinose (depósitos de túbulos de fosfato de cálcio nos rins) levando a insuficiência renal aguda ou crônica também foram associados com o uso deste produto, particularmente em pacientes idosos que utilizavam anti-hipertensivos ou outros medicamentos (ex. diuréticos ou outros produtos sabidos de causar desidratação). Ao considerar o uso da solução oral de fosfato de sódio em pacientes com risco, é importante avaliar os níveis basais dos eletrólitos antes e depois da administração e assegurar uma reposição de líquidos suficiente para prevenir a desidratação e problemas eletrolíticos graves.

**Referência:**

*Lettre destinée aux gastro-entérologues et nephrologues ville et hospitaliers. Laboratoire Casen Fleet et Laboratoire Ferring SAS France, 13 décembre 2006 ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) ).*

## **CREMES ANESTÉSICOS TÓPICOS**

### **Farmácias orientadas para interromperem manipulação de versões padronizadas**

**EUA.** O FDA alertou cinco farmácias para interromperem a manipulação e distribuição de versões padronizadas de cremes anestésicos tópicos, que são comercializados para distribuição geral e não respondendo a requerimentos especiais para pacientes individuais. Tais cremes contem alta dose de anestésicos tópicos incluindo lidocaína, benzocaína, prilocaína e tetracaína. A agência alerta que a exposição a altas concentrações de anestésicos locais pode levar a reações como, batimentos cardíacos irregulares e convulsões. De acordo com o FDA, dois óbitos foram relacionados com cremes anestésicos manipulados por duas das cinco farmácias que receberam as cartas de alerta. A agência diz que o alerta serve como uma recomendação geral para empresas que produzem versões padronizadas de anestésicos.

**Referência:**

*FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 5 December 2006 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov) ).*

### MEDICAMENTOS PARA GRIPE E TOSSE

#### Óbitos em crianças revisados

**EUA.** De acordo com um recente relato, durante 2004 e 2005, 1519 crianças com idade menor que dois anos foram tratadas nos departamentos de emergência dos Estados Unidos devido a eventos adversos, incluindo overdoses, associados com medicamentos para gripe e tosse. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e o *National Association of Medication Examiners* (NAME) determinaram os medicamentos para gripe e tosse como causa principal de três mortes (crianças com menos de seis meses) em 2005; todas as três crianças tinham alto nível de pseudoefedrina (um descongestionante nasal) em amostras de sangue pós-morte. Uma criança havia recebido tanto um medicamento prescrito, quanto um *over-the-counter* (OTC) para gripe e tosse ao mesmo tempo. As doses de medicamentos para tosse e gripe que causam mal e levam ao óbito em crianças não são conhecidas. Também não existem recomendações de posologia aprovadas para a prescrição de medicamentos para tosse e gripe nesta faixa etária. O FDA recomenda que, devido aos riscos de toxicidade, ausência de recomendações de posologia, e limitadas evidências publicadas sobre a efetividade destes medicamentos em crianças com menos de dois anos de idade, os pais e responsáveis não devem administrar medicamentos para tosse e gripe nesta população sem antes consultar um profissional de saúde e devem seguir as orientações do fabricante precisamente. Além disso, os médicos são alertados para terem cuidado ao prescrever medicamentos para gripe e tosse para crianças com menos de dois anos de idade, e devem perguntar aos responsáveis sobre outros medicamentos OTC que possam ser utilizados por estas crianças, para evitar a overdose com vários medicamentos que contenham o mesmo princípio ativo. Além destas recomendações, oficiais de saúde pública tomaram medidas de segurança adicionais, incluindo:

- uma ação de reforço para cessar a produção de medicações não aprovadas contendo carbinoxamina que são rotuladas inapropriadamente para uso em crianças, apesar das questões de segurança associadas com o uso de carbinoxamina em crianças com menos de dois anos de idade;
- um ato que banuiu a venda OTC de medicamentos para gripe que contenham pseudoefedrina, etc (apesar de este ato ter sido imposto para inibir o acesso à pseudoefedrina, e, conseqüentemente, a fabricação de metanfetamina);
- a troca da pseudoefedrina por outros descongestionantes nasais em vários dos medicamentos para gripe e tosse.

#### Referência:

*Morbidity and Mortality Weekly Report*, 12 January 2007, 56(01): 1-4 ([www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)).

### 3,4 DIAMINOPIRIDINA (DAP)

#### Não indicada para tratamento de fadiga em pacientes com esclerose múltipla

**França.** Baseada em sua avaliação do perfil benefício-risco da 3,4 diaminopiridina, a Afssaps, a agência regulatória da França, alerta os profissionais de saúde que não existem evidências da eficácia da 3,4 diaminopiridina no tratamento de fadiga associada com esclerose múltipla (EM). Isto, combinado com dados pré-clínicos insuficientes, confere à DAP um perfil benefício-risco precário. A DAP não deve, conseqüentemente, ser usada no tratamento de fadiga em pacientes com EM. Médicos que prescreverem DAP para a indicação acima serão responsáveis por suas decisões. No entanto, a DAP tem um perfil benefício-risco favorável no tratamento de sintomas associados com a síndrome miastênica Lambert-Eaton em pacientes sem alternativas de tratamento.

*Letter to health-care professionals (in French)*. Afssaps, 11 December 2006 ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

### GEFITINIBE

#### Sem vantagem na sobrevida, risco aumentado de hemorragia tumoral

**Canadá.** A AstraZeneca do Canadá emitiu uma carta aos profissionais de saúde destacando uma informação de segurança, endossada pela *Health Canadá*, sobre a falta de benefício na sobrevida e um aumento na incidência de hemorragia tumoral associados com o uso de gefitinibe (Iressa), em pacientes com câncer de cabeça e pescoço de células escamosas. A carta descreve os resultados "top de linha" de um ensaio que examinou a eficácia e a segurança/tolerância do gefitinibe (Iressa) 250 mg e 500 mg versus metotrexato, em uma população refratária não selecionada de 486 pacientes com câncer recorrente de cabeça e pescoço de células escamosas. Em resumo, os resultados sugerem:

- um novo achado de toxicidade potencial sobre hemorragia tumoral em pacientes que receberam gefitinibe (Iressa): a hemorragia tumoral ocorreu em 8,9% e 11,4% dos pacientes que receberam gefitinibe (Iressa) 250 mg e 500 mg, respectivamente, versus 1,9% em pacientes tratados com metotrexato;

• uma falta de vantagem na sobrevida para o gefitinibe (Iressa) 250 mg e 500 mg comparados com metotrexato: o tempo mediano de sobrevida total foi de 5,6 e 6,0 meses para o gefitinibe (Iressa) 250 mg e 500 mg, respectivamente, versus 6,7 meses para o metotrexato.

A AstraZeneca diz que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com gefitinibe (Iressa) devem ser informados destes resultados por seus médicos e opções de tratamento alternativas devem ser discutidas, quando apropriado. Além disso, a companhia está conduzindo uma revisão completa do ensaio citado acima, para melhor entender a significância dos resultados.

**Referência:**

'Dear Health-care Professional' letter from AstraZeneca Canada Inc., 1 December 2006 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

## LEFLUNOMIDA

### Notificações de doença pulmonar intersticial

**Austrália.** O *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee* (ADRAC) recebeu, até o momento, 669 notificações associadas com o uso de leflunomida, e, destas, 142 notificações envolveram sintomas respiratórios. A Leflunomida é utilizada para tratar os sintomas da artrite reumatóide. Uma ou mais das reações seguintes foram descritas em 22 notificações: infiltrado pulmonar (n = 4), fibrose pulmonar (3), doença pulmonar intersticial (ILD) (9) ou pneumonia (8). De acordo com o ADRAC, apesar de os termos médicos se diferenciarem, é provável que todas as 22 notificações estivessem, de fato, relatando ILD. Dentre as 22 notificações de ILD possivelmente associadas com leflunomida, 16 mulheres e seis homens foram afetados (faixa etária de 52 a 84 anos). Quatro pacientes morreram. Apesar de a leflunomida ter sido administrada concomitantemente com o metotrexato na maioria das notificações (16 das 22), em seis das notificações o metotrexato foi utilizado por longo prazo, sem problemas. Nas seis notificações nas quais o metotrexato não foi utilizado, a leflunomida foi o único medicamento suspeito de causar a doença pulmonar intersticial. Oito pacientes (dos 22) necessitaram de internação em UTI para entubação e suporte ventilatório. O tempo de início variou de duas semanas a 25 meses, mas a maioria dos casos teve um início de três a cinco meses após o início do tratamento com leflunomida. O ADRAC recomenda que o status pulmonar dos pacientes seja avaliado antes do início da leflunomida, e que pacientes sejam monitorados durante o tratamento, a interrupção da leflunomida deve ser considerada em caso de piora ou desenvolvimento de novos sintomas pulmonares. (Notificações na base de dados da OMS: Infiltrado Pulmonar - 17 (desde 2000), Fibrose Pulmonar - 25 (desde 2000), Pneumonia - 52 (desde 2000)).

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*, December 2006, 25(6): 22-23 ([www.tga.gov.au](http://www.tga.gov.au))

## TRAMADOL

### Reações de abstinência podem ser um problema maior que o pensado anteriormente

**Suécia.** O banco de dados de reações adversas da Suécia, SWEDIS, contem 71 notificações, de 1996 a 2005, de sintomas de abstinência com o tramadol, 25 delas são também classificadas como dependência, dependência psicológica, ou tolerância aumentada. A duração do tratamento em 71 notificações variou de uma semana a mais de três anos, com doses de 500 a 2000 mg, indicando que os sintomas de abstinência foram relatados com doses baixas ou normais e após períodos de tratamento de menos 6 meses. Alguns dos sintomas que foram relatados após a retirada do tramadol eram parecidos com aqueles relatados para opióides, incluindo náusea, dor, calafrios, distúrbios do sono e suor; outros sintomas atípicos tais como, ansiedade, alucinações, câimbras musculares, nervosismo, parestesia e tremor também foram notificados. De acordo com a *Swedish Medical Products Agency*, algumas destas notificações podem sugerir um risco para dependência e abuso com tramadol, e até o uso por curto prazo pode levar a sintomas de abstinência preocupantes na ausência de uma pequena fase sem se utilizar o medicamento. Os médicos são lembrados sobre o potencial para reações de abstinência e/ou sobre o risco de dependência com o tramadol. (Notificações na base de dados da OMS: Síndrome de abstinência – 648 (desde 1990)).

**Referência:**

*Translated from the Swedish Medical Products Agency Information bulletin*, 14 November 2006 ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

## INIBIDORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF)–a

### Risco aumentado de malignidade

**Austrália.** De acordo com o ADRAC, os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) – a podem predispor os pacientes a um risco aumentado de malignidade ou acelerar o seu desenvolvimento. O (TNF) – a é uma proteína celular produzida pelo sistema imune e é um importante mediador em várias doenças, incluindo artrite inflamatória e doença inflamatória intestinal. No momento, três agentes bloqueadores de (TNF)-a estão registrados na Austrália: infliximabe (Remicade) – para o tratamento de doença de Crohn, artrite reumatóide, e espondilite anquilosante; etanercepte (Enbrel) – para artrite reumatóide, artrite juvenil poliarticular crônica, artrite psoriásica e espondilite anquilosante; e adalimumabe (Humira) – para artrite reumatóide. Desde 2000, o ADRAC recebeu 319 notificações envolvendo inibidores de (TNF)-a. As notificações mais graves foram as seguintes: melanoma maligno (3

notificações), tuberculose (4), linfoma (5), anafilaxia (9), sepse (10), lupus ou síndrome *lupus-like* (22) e pneumonia/ infecções do trato respiratório inferior (23). A monografia australiana recomenda cuidado ao considerar a terapia de bloqueio de (TNF)-a em pacientes com história de malignidade, ou ao considerar tratamento contínuo naqueles que desenvolverem malignidade.

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, December 2006, 25(6): 22-23 (www.tga.gov.au )*