

# BOLETIM INFORMATIVO DA OMS SOBRE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

preparado juntamente  
com o Centro de Colaboração  
da OMS para o Monitoramento  
Internacional de Medicamentos,  
Uppsala, Suécia

*A meta desse Boletim Informativo é divulgar informações sobre a segurança e a eficácia de produtos farmacêuticos, com base em informações recebidas de nossa rede de “oficiais de informação sobre medicamentos” e outras fontes, tais como boletins e diários especializados, assim como parceiros da OMS. As informações são produzidas na forma de resumos em inglês, cujos textos completos podem ser obtidos mediante solicitação no seguinte endereço:*

*Quality assurance and Safety:  
Medicines, PSM-HTP  
World Health Organization,  
1211 Geneva 27, Switzerland  
E-mail: [pals@who.int](mailto: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 4, 2004

Muitos países na África estão introduzindo combinações de anti-retrovirais como parte da estratégia da OMS de oferecer tratamento com anti-retrovirais para mais três milhões de pessoas até 2005. A maior parte dos medicamentos de primeira linha necessários também está disponível como genéricos de várias fontes. Como ocorre com muitos dos produtos recém-registrados, ainda há uma experiência limitada com o uso operacional de medicamentos anti-retrovirais em geral, principalmente nas diferentes estruturas dos países em desenvolvimento. É imperativo que as medidas sejam tomadas, não apenas para garantir a qualidade dos produtos, mas também para assegurar o monitoramento apropriado de sua segurança e eficácia.

Um curso está sendo organizado pela OMS em Pretoria, África do Sul, de 1º a 10 de setembro para gerentes de programas de HIV/AIDS e oficiais responsáveis por farmacovigilância em oito países africanos (Quênia, Malawi, Moçambique, Nigéria, África do Sul, Uganda, República Unida da Tanzânia e Zâmbia). O programa dessa oficina de trabalho está incluído nessa edição.

A Reunião Anual dos Centros Nacionais que participam do Programa da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos ocorrerá em outubro, em Dublin. O tema dessa reunião é “Farmacovigilância e métodos focados de vigilância”. Após essa reunião, haverá a reunião anual da Sociedade Internacional de Farmacovigilância, também em Dublin. Esperamos ver muitos de vocês em uma ou nas duas reuniões.

Estabelecemos agora uma lista de endereços de correio eletrônico para enviar o boletim a nossos leitores. Você pode integrar essa lista enviando suas informações de e-mail para [pals@who.int](mailto:pals@who.int).

## Conteúdo

Assuntos de Regulação

Segurança de Medicamentos

Comunicado

# ÍNDICE

## ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

ALOSETRON -- Permanece o plano de gerenciamento do risco.....	
ANTIDEPRESSIVOS -- Informações sobre segurança endossadas pela Health Canada .....	
BUPROPIONA -- Rótulo atualizado para incluir alerta de classe .....	
CLOZAPINA -- Rótulo deve incluir informações atualizadas do registro de segurança de pacientes .....	
DEXTROPROPOXIFENO/ PARACETAMOL -- Lembrete de prescrição .....	
DOMPERIDONA -- Não deve ser usada para aumentar a produção de leite materno.....	
LEFLUNOMIDA -- Informações atualizadas sobre doença intersticial pulmonar .....	
ROSUVASTATINA -- Dose mais alta e fatores de predisposição associados a rabdomiólise .....	
HEXAFLUORETO SULFÚRICO -- Uso suspenso em ecocardiografia .....	

## SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS -- Relatos de diabetes.....	
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS -- Atualização de RAMs da Finlândia.....	
BISFOSFONATOS -- Relatos de distúrbios oculares .....	
DIETIL-ESTILBESTROL -- Ainda causando problemas, décadas mais tarde .....	
MERCAPTAMINA, MERCAPTOPURINA -- Erros de medicação devido à confusão entre os nomes .....	
METADONA -- Risco de prolongação do intervalo QT .....	
PARECOXIBE -- Associado ao insuficiência renal .....	
INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRSs) -- Riscos potenciais de exposição in utero .....	
TESTOSTERONA -- Não deve ser usada como cura para impotência .....	
THERMONEX -- A Health Canada alerta contra seu uso.....	
ANTAGONISTA DE TNF ALFA -- Tratamento associado a tuberculose .....	
TRAZODONA -- Interação com certas medicações .....	
WARFARINA -- Interações com macrolídeos.....	

### **ALOSETRON**

#### **Permanece o plano de gerenciamento do risco**

**EUA.** O plano de gerenciamento de risco do alosetron (Lotronex) não deve ser alterado até que mais dados de segurança e eficácia tenham sido coletados, de acordo com o Comitê Consultivo de Segurança de Medicamentos e Gerenciamento de Risco da FDA norte-americana. O alosetron da GlaxoSmithKline (Lotronex) foi retirado em 2000 após relatos de complicações gastrointestinais e, em novembro de 2002, foi lançado novamente com um plano de comercialização e distribuição restritas. Desde esse relançamento, a prescrição de alosetron (Lotronex) pelos médicos parece ser limitada, o que a GlaxoSmithKline alega ser devido a uma relutância dos médicos em assinar os formulários exigidos pelo plano. No entanto, o Comitê argumenta que alterar o plano de gerenciamento do risco é inaceitável, e que a comunidade de prescritores precisa ser mais bem orientada acerca do plano de gerenciamento do risco do alosetron.

#### **Referência:**

FDA Advisory News and Information, 10 May 2004.

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

### **ANTI DEPRESSIVOS**

#### **Informações sobre segurança endossadas pela Health Canada**

**Canadá.** Cartas do tipo "Dear Healthcare Professional" ("Caro Profissional de Saúde") foram publicadas pelos fabricantes de sete inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e outros antidepressivos mais novos, em conjunto com a Health Canada, destacando informações de segurança importantes a respeito de mudanças comportamentais e emocionais em potencial. Um novo alerta de classe foi incorporado à rotulagem da mirtazapina (Remeron RD/ Remeron, da Organon),<sup>(1)</sup> fluvoxamina (Luvox, da Solvay Pharma),<sup>(2)</sup> venlafaxina (Effexor/ Effexor XR, da Wyeth Pharmaceuticals),<sup>(3)</sup> sertralina (Zoloft, da Pfizer),<sup>(4)</sup> paroxetina (Paxil, da GlaxoSmithKline),<sup>(5)</sup> fluoxetina (Prozac, da Eli Lilly)<sup>(6)</sup> e citalopram (Celexa, da Lundbeck).<sup>(7)</sup> O alerta de classe destaca os resultados de testes clínicos controlados com placebo em pacientes pediátricos, que sugerem que, em comparação com placebo, o uso de ISRSs e outros antidepressivos mais novos pode estar associado a mudanças comportamentais e emocionais, incluindo um risco maior de idéias e comportamento suicidas. Contudo, devido aos baixos números e à variabilidade nos grupos tratados com placebo, os perfis de segurança relativa de agentes diferentes não podem ser determinados com certeza. Dados adicionais em pacientes pediátricos e adultos incluem relatos de eventos de grave agitação, incluindo acatisia, agitação, desinibição, labilidade emocional, hostilidade, agressão e despersonalização, com eventos ocorrendo algumas vezes dentro de várias semanas do início do tratamento. O alerta recomenda o monitoramento de perto para verificar idéias suicidas ou outro comportamento suicida em todos os pacientes. Além disso, recomenda-se que o tratamento com esses agentes, com exceção da fluoxetina, não deve ser descontinuado abruptamente devido ao risco de sintomas de descontinuação; a descontinuação deve ser gradual. Para a fluoxetina, os níveis de fluoxetina e norfluoxetina no plasma diminuem gradualmente ao fim da terapia, fazendo com que a diminuição gradual do medicamento seja desnecessária na maioria dos pacientes<sup>(6)</sup>.

#### **Referências:**

1. "Dear Healthcare Professional" letter from Organon Canada Ltd. Disponível na Internet no endereço [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).
2. "Dear Healthcare Professional" letter from Solvay Pharma, May 2004. Disponível na Internet no endereço [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).
3. "Dear Healthcare Professional" letter from Wyeth, 26 May 2004. Disponível na Internet no endereço [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).
4. "Dear Healthcare Professional" letter from Pfizer Canada Inc., 26 May 2004. Disponível na Internet no endereço [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).
5. "Dear Healthcare Professional" letter from GlaxoSmithKline Inc., May 2004. Disponível na Internet no endereço [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).
6. "Dear Healthcare Professional" letter from Eli Lilly Canada Inc., 18 May 2004. Disponível na Internet no endereço [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).
7. "Dear Healthcare Professional" letter from Lundbeck Canada Inc., 26 May 2004. Disponível na Internet no endereço [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).

## BUPROPIONA

### Rótulo atualizado para incluir alerta de classe

**Canadá.** Após discussões com a Health Canada, a Biovail Pharmaceuticals alertou sobre mudanças comportamentais e emocionais associadas à bupropiona em uma carta do tipo "Dear Healthcare Professional" ("Caro Profissional de Saúde"). A Bupropiona é comercializada no Canadá como o antidepressivo Wellbutrin SR e o medicamento para parar de fumar Zyban. Um alerta de classe sobre mudanças comportamentais e emocionais, incluindo o risco do paciente ser um perigo a si próprio, foi acrescido à rotulagem dos dois produtos. Esse alerta aplica-se a pacientes pediátricos e adultos, embora nenhum desses produtos seja indicado para uso em pacientes menores de 18 anos.

**Referência:**

"Dear Healthcare Professional" letter from Biovail Pharmaceuticals, 8 June 2004.  
Disponível na Internet no endereço: [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).

## CLOZAPINA

### Rótulo deve incluir informações atualizadas do registro de segurança de pacientes

**Canadá.** A Diretoria de Produtos de Saúde Comercializados e Produtos Terapêuticos da Health Canada publicou uma carta aos profissionais de saúde para destacar as revisões vindouras das Monografias de Produto canadenses para os produtos com clozapina. As revisões devem fortalecer a rotulagem e abordar questões correntes em torno do consentimento do paciente a respeito do compartilhamento de informações entre os registros de clozapina que contenham informações de monitoramento de pacientes em tratamento com clozapina, como uma estratégia de mitigação do risco para abordar o risco de agranulocitose. As revisões enfatizam os seguintes pontos:

- a mudança de uma marca de clozapina para outra deve ser feita apenas por farmacêuticos após obter um novo formulário de registro de paciente específico preenchido pelo médico prescritor;
- o médico deve informar os pacientes sobre o compartilhamento potencial de informações entre os registros de clozapina e documentar o consentimento do paciente;
- acerca do envio de resultados laboratoriais obrigatórios, o médico é responsável apenas por informar ao laboratório onde enviar os resultados hematológicos;
- o monitoramento semanal de neutrofil e contagem de leucócitos por quatro semanas ao fim do tratamento só é necessário com o término completo do tratamento com clozapina.

**Referência:**

"Dear Healthcare Professional" letter from Health Canada Therapeutic Products Directorate, 23 June 2004.  
Disponível na Internet no endereço: [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).

## DEXTROPROPOXIFENO/ PARACETAMOL

### Lembrete de prescrição

**Reino Unido.** Devido à toxicidade estabelecida na superdosagem e ao valor clínico pouco definido do medicamento de alívio da dor dextropropoxifeno/ paracetamol (Co-proxamol), a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde (MHRA) do Reino Unido lembra os médicos a observar o seguinte:

- restringir o número de comprimidos prescritos e evitar a prescrição de dextropropoxifeno/ paracetamol (Co-proxamol) a pacientes com risco de auto-envenenamento ou com histórico de abuso do álcool;
- alertar os pacientes que o medicamento é apenas para seu uso e pode ser perigoso se ingerido com álcool ou depressivos do sistema nervoso central (SNC), e que os comprimidos não utilizados devem ser destruídos ou devolvidos à farmácia
- informar os pacientes que devem receber um folheto de informações ao paciente, ou pedir um se não o receberam.

De acordo com a MHRA, o fundamento lógico para o uso extensivo da combinação de dextropropoxifeno (32,5 mg) e paracetamol (325 mg) (Co-proxamol) não tem base em evidências; o dextropropoxifeno é um analgésico fraco, e combiná-lo com paracetamol não tem demonstrado ter uma maior eficácia do que o paracetamol. Esse produto da combinação (Co-proxamol) está atualmente sendo revisto e é o assunto de uma solicitação pública de informações.

**Referência:**

## DOMPERIDONA

### Não deve ser usada para aumentar a produção de leite materno

**EUA.** A FDA está alertando as mulheres que estão amamentando a não usarem domperidona para aumentar a lactação devido a preocupações quanto a segurança. A agência está preocupada com os riscos potenciais à saúde pública associados à domperidona. A domperidona não é aprovada nos Estados Unidos para nenhuma indicação. Algumas mulheres que amamentam e/ ou bombeiam leite materno estão comprando esse medicamento em farmácias de manipulação nos Estados Unidos e de fontes no exterior. A FDA publicou cartas de alerta às farmácias que manipulam produtos contendo domperidona e a empresas que fornecem domperidona a farmácias norte-americanas. Embora a domperidona seja aprovado em diversos países estrangeiros para tratar certos distúrbios gástricos, essa medicamento não é aprovada em nenhum país para aumentar a produção de leite em mulheres que estejam amamentando. Mundialmente, tem havido diversos relatos publicados e estudos de caso de arritmias cardíacas, ataque cardíaco e morte súbita em pacientes que receberam uma forma intravenosa de domperidona, que foi retirada do mercado em vários países. Em muitos países em que a forma de administração oral ainda é comercializada, os rótulos do produto contêm alertas específicos contra o uso de domperidona por mulheres que estejam amamentando e observam que a medicamento é excretada no leite materno, o que poderia expor o lactante a riscos desconhecidos.

**Referência:**

FDA Talk Paper, 7 June 2004.

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

## LEFLUNOMIDA

### Informações atualizadas sobre doença intersticial pulmonar

**Canadá.** A Aventis Pharma Inc. publicou uma carta do tipo "Dear Healthcare Professional" ("Caro Profissional de Saúde") destacando informações de segurança importantes acerca de relatos de doença intersticial pulmonar associada à leflunomida. A carta adverte que a leflunomida, indicada para o tratamento de artrite reumatóide ativa em adultos, tem sido associada a relatos espontâneos raros de doença intersticial pulmonar, relatada em 0,19 a cada 1.000 pessoas expostas por ano. Em um programa japonês de vigilância pós-comercialização envolvendo 3.658 pacientes em tratamento com leflunomida, foi relatada doença intersticial pulmonar em 0,8% dos pacientes, com 29 casos de pneumonite intersticial, 11 dos quais foram fatais. A avaliação de causalidade foi complicada nesses casos, devido à presença de fatores que confundiram a análise, tais como doença pulmonar pré-existente e/ ou uso anterior ou concomitante de outros anti-reumáticos de modificação de doenças conhecidos por serem associados a doença intersticial pulmonar. As seções de "Precauções", "Reações Adversas" e "Informações ao Consumidor" foram atualizadas com essas informações de segurança. (Ver também os Boletins da OMS sobre Produtos Farmacêuticos números 9/10, 1998; 2&3, 2001; 1, 2003; 4, 2003).

**Referência:**

"Dear Healthcare Professional" letter from Aventis Pharma Inc., 21 June 2004.

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

## ROSUVASTATINA

### Dose mais alta e fatores de predisposição associados a rabdomiólise

**Europa, EUA, Canadá.** A AstraZeneca revisou a bula da rosuvastatina (Crestor) para uso em 25 Estados Membros da União Européia. A bula revista inclui novas informações de prescrição acerca da dose máxima de rosuvastatina (Crestor). Essas mudanças foram recomendadas pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido e pelo Comitê de Segurança de Medicamentos, após uma revisão em toda a Europa das informações de segurança relativas à associação entre o uso de rosuvastatina e rabdomiólise. As novas informações alertam o seguinte:

- todos os pacientes devem começar com uma dose de 10 mg uma vez ao dia, apenas aumentada para 20 mg se necessário após 4 semanas;
- a dose de 40 mg é contra-indicada em pacientes com fatores de risco de predisposição a toxicidade muscular;
- recomenda-se a supervisão de um especialista quando for administrada uma dose de 40 mg, e essa dose é necessária somente a uma minoria de pacientes.

Os pacientes atualmente em tratamento com a dose de 40 mg, que ainda não tenham sido consultados por um especialista, são recomendados a rever seu tratamento com seu médico em sua próxima consulta de rotina. Após essas medidas na Europa, a FDA norte-americana publicou um alerta público sobre a rosuvastatina, advertindo que muitas dessas recomendações “já constam na rotulagem da rosuvastatina (Crestor) aprovada pela FDA”, e essa rotulagem inclui uma seção específica intitulada Miopatia/Rabdomiólise. A FDA não está propondo mudar a rotulagem da rosuvastatina (Crestor) após a revisão recente, mas deseja “re-enfatizar aos médicos a importância de seguir cuidadosamente as recomendações contidas no rótulo atual do medicamento”. No banco de dados do Programa Canadense de Monitoramento de Reações Adversas a Medicamentos (CADRMP), há oito casos pós-comercialização de rabdomiólise associada à rosuvastatina no Canadá. Cinco casos ocorreram com uma dose diária de 40 mg de rosuvastatina, dois casos ocorreram com a dose diária normal recomendada de 10 mg e, no caso restante, a dose não foi especificada. Todos os pacientes envolvidos tinham um ou mais fatores de risco pré-existentes para miotoxicidade induzida por estatina. A AstraZeneca, sob recomendação da Health Canada, alertou os profissionais de saúde a terem cautela ao prescrever a rosuvastatina para pacientes com fatores de risco pré-existentes ou medicações concomitantes, que representem um maior risco de miopatia ou rabdomiólise induzida por estatina.

**Referências:**

1. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency News*, 9 June 2004.  
Disponível na Internet no endereço: [www.mhra.gov.uk/news](http://www.mhra.gov.uk/news) (em inglês).
2. *US FDA Public Health Advisory*, 9 June 2004.  
Disponível na Internet no endereço: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (em inglês).
3. “Dear Healthcare Professional” letter from AstraZeneca, 15 June 2004.  
Disponível na Internet no endereço: [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).

## HEXAFLUORETO SULFÚRICO

### Uso suspenso em ecocardiografia

**Europa.** O uso de hexafluoreto sulfúrico (SonoVue) em ecocardiografia foi suspenso temporariamente pela EMEA até uma nova avaliação do perfil risco/ benefício do agente. A EMEA publicou uma declaração pública para informar os profissionais de saúde que o SonoVue

- não deve ser usado em ecocardiografia;
- é contra-indicado para pacientes com distúrbios cardíacos conhecidos;
- ainda é indicado para o uso em formação de imagens não cardíacas;
- deve ser dado com estrita supervisão médica e com supervisão continuada por mais de 30 minutos após a administração.

Essa ação de regulação surge após relatos de eventos adversos incluindo hipotensão grave, bradicardia, ataque cardíaco e infarto agudo do miocárdio, a maioria dos quais ocorreu em pacientes sendo submetidos a ecocardiografia no contexto de uma reação de hipersensibilidade idiossincrática. Essas fatalidades ocorreram em pacientes com doença arterial coronária grave. A EMEA continuará a revisar as informações relativas à segurança do SonoVue e tomará novas medidas conforme apropriado. A rotulagem do agente foi devidamente atualizada.

**Referência:**

*EMEA Public Statement*, 19 May 2004.  
Disponível na Internet no endereço: [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int) (em inglês).

## ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS

### Relatos de diabetes

**Austrália.** O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu relatos de hiperglicemia associada a quatro dos antipsicóticos atípicos: clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona (ver Tabela 1 para obter mais detalhes). Nos relatos do ADRAC, a média de idade no início da diabetes por olanzapina foi de 42 anos (variação de 30 a 56 anos) e por clozapina foi de 38 anos (17-70). O tempo médio até o início da doença foi de 13 meses (variação de 2 dias a 4 anos) para a olanzapina e 25 meses (variação de 20 dias a 8 anos) para a clozapina. Dos 19 relatos de diabetes com olanzapina, esse medicamento foi o único agente suspeito em 17, e dos 52 relatos com clozapina, a medicamento foi o único agente suspeito em 49 casos. Em alguns dos relatos recebidos pelo ADRAC, a recuperação ocorreu após a retirada do antipsicótico, mas, em outros, foi necessário continuar o tratamento da diabetes.

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol. 23, No. 3, June 2004.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.tga.gov.au](http://www.tga.gov.au) (em inglês).

**Tabela 1. Diabetes associada a antipsicóticos**

	Clozapina	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina
Diabetes	52	19	3	3
Metabolismo de glucose enfraquecido	55	13	4	2
Aumento de peso	51	66	17	1
Total de relatos	2.826	922	510	144

## ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS

### Atualização de RAMs da Finlândia

**Finlândia.** A Agência Finlandesa de Medicamentos revisou reações comuns associadas a antipsicóticos relatadas ao seu registro de reações adversas a medicamentos (RAMs), e descobriu que os antipsicóticos atípicos "não parecem não causar efeitos adversos". Durante o período de 30 anos coberto pelo registro de RAMs da Finlândia, foi relatado um total de 974 RAMs associadas a antipsicóticos, 564 das quais foram recebidas desde 1994. A clozapina foi a medicamento suspeita em 484 relatos, com os eventos adversos incluindo leucopenia, granulocitopenia e agranulocitose, freqüentemente com sinais de infecção, e foi a medicamento suspeita em 22 fatalidades (ver Tabela 2 para outros antipsicóticos). Desde 1994, já que o uso dos novos antipsicóticos atípicos substituiu o uso de antipsicóticos convencionais, a maioria dos relatos, mesmo após a clozapina (n = 306), envolveram esses novos agentes [risperidona (n = 65), olanzapina (45) e quetiapina (36)] e, mesmo com o uso crescente desses novos agentes, ainda houve relatos de eventos adversos graves (ver Tabela 3).

**Referência:**

*TABU: Drug Information from the National Agency for Medicines, Finland, 2: 50-52, 2004.*

**Tabela 2. RAMs associadas a antipsicóticos durante 30 anos**

Antipsicótico	Nº de Relatos
Clorpromazina	75
Risperidona	71
Olanzapina	52
Haloperidol	43
Tioridazina	39
Quetiapina	38

**Tabela 3. Eventos graves desde 1994**

Evento	Nº de Relatos
Síndrome neuroléptica maligna	45
Distúrbios cardíacos	44
Discrasias sangüíneas	32
Secreção de leite/ hiperprolactinemia	29
Distúrbios hepáticos	28
Edema	11
Sintomas extrapiramidais	10
Convulsões	8
Discinesia tardia	7
Morte	27

# BISFOSFONATOS

## Relatos de distúrbios oculares

**Austrália.** O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália relata que distúrbios inflamatórios oculares parecem ser um efeito adverso raro dos bisfosfonatos. Até o momento, houve 28 casos de inflamação ocular associada a bisfosfonatos relatadas ao ADRAC, incluindo uveíte (13 relatos), irite (6), esclerite/ episclerite (7) e neurite ótica (2). O tempo médio até o início dessas reações foi de 3 semanas, mas variou de 2 dias a mais de 3 anos. Dos 21 pacientes que tiveram um resultado documentado, 15 haviam se recuperado à época da submissão do relato, quatro estavam melhorando (embora um deles tenha precisado de uma trabeculectomia) e um teve acuidade visual reduzida. Em um relato recente, um homem idoso, com baixa densidade mineral óssea do quadril, desenvolveu uveíte três semanas após o início do tratamento com ácido risedrônico 35 mg uma vez por semana. Ele teve dor ocular novamente após reiniciar o ácido risedrônico e essa dor voltou a ocorrer após mudar para ácido alendrônico 70 mg uma vez por semana. Segundo relatos do ADRAC e a literatura afim, a inflamação ocular foi associada apenas ao ácido alendrônico, ácido pamidrônico, ácido risedrônico e ácido zoledrônico. O ADRAC especula que o risco pode ser maior com bisfosfonatos IV, mas aquele número de relatos pode ser associado ao uso. Pode-se lembrar que o Boletim Canadense de Reações Adversas (Vol. 13, Edição 4, outubro de 2003) discutiu relatos similares de reações oculares com bisfosfonatos; a Health Canada recomendou descontinuar a terapia com bisfosfonatos se ocorrer esclerite durante o tratamento (Boletim da OMS sobre Produtos Farmacêuticos, nº 1, 2004).

### **Reports in WHO file:**

Bisphosphonates and Vision disorders: 556

### **Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol. 23, no. 2, April 2004.*

# DIETIL-ESTILBESTROL

## Ainda causando problemas, décadas mais tarde

**Austrália.** O Boletim Australiano mais recente sobre Reações Adversas a Medicamentos destaca diversas questões de saúde que ocorrem hoje, associadas ao uso de dietilestilbestrol para evitar aborto há mais de três décadas. Em 1971, foi identificada uma clara associação entre o dietilestilbestrol e adenocarcinoma da vagina em mulheres expostas ao agente *in utero*, com a incidência em toda a vida estimada em aproximadamente 1 em 1.000. Desde essa época, vários outros eventos adversos associados ao dietilestilbestrol em mulheres expostas ao agente *in utero* foram identificados:

- adenose vaginal/ cervical (incidência relatada de até 90%);
- anormalidades histológicas/ estruturais do trato reprodutivo (incidência de 18% a 58%);
- displasia cervical/ vaginal;
- taxas crescentes de infertilidade;
- taxas crescentes de complicações na gravidez.

Além disso, foi relatado um pequeno aumento na taxa de câncer de mama em mulheres que receberam dietilestilbestrol, e homens expostos ao agente *in utero* tiveram uma incidência maior de cistos epididimários.

### **Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol. 23, no. 3, June 2004.*

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

# MERCAPTAMINA, MERCAPTOPURINA

## Erros de medicação devido à confusão entre os nomes

**Reino Unido.** A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde (MHRA) do Reino Unido recebeu três relatos de erros graves de medicação devido à confusão entre mercaptamina e mercaptopurina, os dois com potência de 50 mg. A Agência lembra os profissionais de saúde a estarem cientes de que as listas alfabetizadas de medicamentos podem ter mudado, e a terem cuidado ao selecionar medicamentos para evitar erros como esse. A MHRA observa que esse erro pode produzir resultados graves, uma vez que a mercaptopurina é usada principalmente para tratar leucemia aguda, enquanto que a mercaptamina tem anemia e leucopenia como efeitos colaterais.

### **Referência:**

*Information to Healthcare Professionals, MHRA, 30 April 2004.*

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

## METADONA

### Risco de prolongação do intervalo QT

**Suécia.** Em uma publicação recente, a Agência Sueca de Produtos Médicos (MPA) chama atenção ao risco de prolongação do intervalo QT e *torsade de pointes* com o tratamento com metadona, e adverte contra o uso de testosterona em pacientes que recebem metadona. A MPA observa que, no início deste ano, a autoridade sueca de regulação de medicamentos informou às nações da colaboração europeia em farmacovigilância sobre relatos de reações adversas de natureza cardíaca com metadona, com sete relatos de *torsade de pointes*, seis dos quais envolveram prolongação do intervalo QT, e 14 outros relatos de prolongação do intervalo QT. Uma revisão posterior revelou cinco casos de *torsade de pointes* na Dinamarca e três na França, com dois relatos de morte súbita na Inglaterra e um de fibrilação ventricular na Espanha. A MPA destaca que, quando administrada uma vez ao dia, as concentrações de metadona devem ser de 200-400 ng/mL, e que isso deve ser verificado, principalmente em pacientes idosos. A MPA recomenda cautela em pacientes com maior risco de prolongação do intervalo de QT, e que deve ser registrado um ECG como controle para todos os pacientes quando a dosagem exceder 150 mg/ dia e se houver outros fatores de risco de prolongação do intervalo de QT. (Ver também o Boletim da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 1 de 2004.)

**Referência:**

*Swedish Medical Products Agency document (Swedish), 1 June 2004.*

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

## PARECOXIBE

### Associado a insuficiência renal

**Austrália.** O parecoxibe pode causar insuficiência renal, com múltiplas doses associadas a um risco maior, segundo um relato no Boletim Australiano de Reações Adversas a Medicamentos. Na Austrália, o parecoxibe é aprovado apenas para uma dose única perioperatória para dor no pós-operatório, devido a preocupações quanto à segurança de doses múltiplas. Até o momento, o Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu 20 relatos de reações adversas associadas ao parecoxibe, 13 das quais envolveram enfraquecimento renal, incluindo quatro casos de insuficiência renal aguda. Em seis desses casos, os pacientes receberam doses múltiplas de parecoxibe, até cinco, mas os outros sete haviam recebido apenas uma dose. No entanto, dois desses sete pacientes apresentavam fatores de risco.

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol. 23, no. 3, June 2004.*

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

## INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRSs)

### Riscos potenciais de exposição *in utero*

**EUA.** A FDA recebeu relatos de eventos adversos (EAs) em neonatos expostos *in utero* a ISRSs e serotonina e inibidores da recaptação de noradrenalina (ISRNs), incluindo agitação, irritabilidade e dificuldades de alimentação, possivelmente sintomas de uma síndrome de retirada. Um comitê consultivo da FDA recomendou que os riscos potenciais de exposição a ISRSs *in utero* devem ser descritos na rotulagem ao paciente. O alerta de precaução proposto declara que "os neonatos expostos a ISRSs/ISRNs no fim do terceiro trimestre desenvolveram EAs que exigiram hospitalização prolongada, respiração por aparelhos, alimentação por tubos. Os EAs podem surgir imediatamente após o parto". A FDA também está propondo que seja acrescida na seção sobre gravidez uma rotulagem de classe de ISRSs e ISRNs sobre a exposição *in utero*.

**Referência:**

*Reactions Weekly (Adis International), no. 1007, 26 June 2004.*

## TESTOSTERONA

### Não deve ser usada como cura para impotência

**Suécia.** A Agência Sueca de Produtos Médicos (MPA) alerta contra o tratamento para impotência com testosterona em pacientes que recebem metadona. Esse tratamento, que foi recomendado em propaganda pela Internet, pode produzir níveis anormalmente elevados de testosterona e consiste em um risco de níveis maiores de lipídios no plasma, dano cardiovascular e ativação de câncer de próstata latente. A MPA destaca que, mesmo em tratamento sustentado de metadona, os níveis de testosterona voltam ao normal, com a recuperação da função sexual normal geralmente dentro de 1 a 2 anos.

**Referência:**

*Swedish Medical Products Agency document (Swedish), 1 June 2004.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.mpa.se](http://www.mpa.se) (em sueco)

## **THERMONEX**

### **A Health Canada alerta contra seu uso**

**Canadá.** A Health Canada publicou um alerta aos consumidores advertindo contra o uso de cápsulas de Thermonex, cuja propaganda anunciava perda de peso, perda de água e aumento da produção da tireóide, uma vez que o produto pode ser associado a efeitos adversos graves, inclusive morte. As cápsulas contêm sinefrina, que é similar à efedrina e pode ter efeitos adversos similares, incluindo hipertensão e toxicidade cardiovascular. A Health Canada alertou os consumidores anteriormente contra o uso de produtos que contêm efedrina, principalmente os que contêm cafeína e outros estimulantes, e o Thermonex também contém níveis elevados de cafeína, bem como outros agentes que aumentam os efeitos da sinefrina.

**Referência:**

*Health Canada Warnings/ Advisories, 28 May 2004.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (em inglês).

## **ANTAGONISTA DE TNF ALFA**

### **Tratamento associado a tuberculose**

**Suécia.** Entre os anos 2000 e 2003, a Agência Sueca de Produtos Médicos (MPA) recebeu 13 relatos de tuberculose (TB) em pacientes que recebiam tratamento com antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), com mais dois relatos de infecção micobacteriana atípica. As idades dos pacientes nesses casos variaram de 32 a 94 anos, com a infecção se desenvolvendo dentro de 12 meses de tratamento em seis pacientes e após mais de 12 meses em cinco pacientes (duração desconhecida em dois casos). Nove pacientes estavam recebendo infliximabe (Remicade), dois recebiam etanercepte (Enbrel) e um paciente recebia infliximabe, etanercepte, anakinra (Kineret) e adalimumabe (Humira). A maior parte dos pacientes recebia corticosteróides concomitantes e alguns também recebiam metotrexato. Em dez casos, supôs-se que a infecção tenha sido uma possível reativação de TB latente, em um caso foi considerada uma infecção primária e em dois casos, não pôde ser avaliado; dois pacientes morreram de TB miliar ou em consequência de suas complicações. A MPA alerta que "o tratamento de pacientes com tuberculose latente ou outros fatores de risco evidentes deve ser considerado apenas com indicações muito fortes para o tratamento".

**Referência:**

*Swedish Medical Products Agency document (Swedish), 28 May 2004.*  
Disponível na Internet no endereço: [www.mpa.se](http://www.mpa.se) (em sueco)

## **TRAZODONA**

### **Interação com certas medicações**

**Canadá.** A Health Canada está alertando a população canadense sobre possíveis interações medicamentosas quando o antidepressivo trazodona é administrado em combinação com qualquer das seguintes medicações: ketoconazol (um agente antifúngico), ritonavir e indinavir (inibidores de protease utilizados no tratamento de HIV) ou carbamazepina (para tratamento antiepiléptico). As interações podem afetar os níveis sanguíneos de trazodona. Se o nível sanguíneo de trazodona aumentar, os pacientes podem ter sintomas de náuseas, baixa pressão sanguínea e perda temporária de consciência. Por outro lado, baixos níveis de trazodona no sangue diminuiriam sua eficácia terapêutica. Os pacientes sendo tratados com trazodona em combinação com qualquer dos medicamentos supramencionados deve consultar seu médico ou farmacêutico diretamente. A Health Canada trabalha atualmente com os fabricantes da trazodona para atualizar a monografia do produto com essas informações de segurança acerca das interações medicamentosas.

**Referência:**

*Health Canada Warnings/ Advisories, 8 July 2004.*

## WARFARINA

### Interações com macrolídeos

**Austrália.** O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu vários relatos de interações entre warfarina e os antibacterianos macrolídeos azitromicina, claritromicina, eritromicina e roxitromicina. Aumentos substanciais da Razão Internacional Normalizada (INR) para o tempo de coagulação sanguínea foram observados em diversos desses casos, embora a maioria dos pacientes fosse assintomática (ver Tabela 4). Quase todas as reações ocorreram dentro de uma semana do início do tratamento antibacteriano; as complicações hemorrágicas incluíam hemoptise, hematoma, *malena*, hematúria e hemorragia retroperitoneal. Houve um caso fatal em uma mulher de 79 anos cujo INR subiu para 11,6 em 8 dias do início do tratamento com warfarina e roxitromicina simultaneamente. Ela morreu em consequência de um sangramento generalizado que incluiu hemopericárdio e hemorragia subdural. O ADRAC alerta que o INR deve ser monitorado de perto em pacientes que recebem warfarina e iniciam tratamento com um antibacteriano macrolídeo, e que, se possível, seja considerado um antibacteriano alternativo.

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol. 23, no. 2, April 2004.*

**Tabela 4. Interações de macrolídeos com warfarina (ADRAC)**

Macrolídeo	Relatos (sintomáticos)	Tempo até o início (média de dias, variação)	INR médio
Azitromicina	3 (0)	3; 2-5	9,6
Claritromicina	6 (2)	7; 0-9	7,6
Eritromicina*	19 (4)	5; 0-18	9,7
Roxitromicina	56 (27)	6; 0-36**	8,8

\* dois casos também envolveram uma interação potencial com metronidazol

\*\* o início ocorreu após mais de 365 dias em um paciente