

# FARMACOVIGILÂNCIA

Unidade de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro

## ANTIINFLAMATÓRIOS: mais evidências de efeitos cardiovasculares adversos

Suely Rozenfeld \*

Os antiinflamatórios do tipo inibidores seletivos da ciclooxigenase COX-2 são muito usados no Brasil e no exterior, e são comercializados seja por venda livre ou condicionada à apresentação de receita médica. Eles podem provocar efeitos adversos graves, tais como diminuição da proteção da mucosa gástrica, hemorragias, problemas renais, aumento da pressão arterial e eventos cardiovasculares.

Em setembro de 2004, a Merck Sharp & Dohme (MSD) retirou do comércio o Vioxx - no mercado desde 1999 - cuja fórmula contém rofecoxib, um inibidor da COX-2, após um estudo apontar aumento dos riscos de infarto do miocárdio e de derrame, associados ao seu uso. Há quem considere a ocorrência, nos EUA, de 88 mil a 146 mil casos de infarto atribuíveis ao Vioxx, como sendo a maior catástrofe sanitária até agora causada por um medicamento <sup>1</sup>. A retirada do produto pela MSD foi tardia, uma vez que havia estudos anteriores apontando os perigos do uso do produto. O fabricante os conhecia desde 2000 <sup>1,2</sup>.

Em setembro último, o JAMA publicou uma revisão sistemática de estudos observacionais, contendo mais evidências científicas de dano cardiovascular, passível de ser provocado pelo rofecoxib <sup>3</sup>. Os autores recuperaram informação sobre 23 investigações epidemiológicas, publicadas desde 1985 em revistas indexadas. Por meio de técnicas estatísticas apropriadas – que permitem agregar os dados de todos os estudos como se fossem provenientes de um único – foram analisadas informações sobre mais de um milhão de pessoas. Assim, foi possível estimar, com precisão, que os usuários de rofecoxib, em doses de até 25 mg/dia, têm um risco 33% maior de apresentar eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, morte súbita). Esse risco chega a 119% com doses maiores que 25mg/dia. Os efeitos danosos apareceram em proporção elevada durante o primeiro mês de

tratamento, o que contradiz sugestão anterior de que só apareceriam após tratamentos prolongados.

Ainda segundo esse estudo, o uso de celecoxib não se associou ao aumento do risco de oclusão vascular em doses até 200 mg/dia, o que não exclui aumento com doses maiores. Entre os antiinflamatórios não seletivos, o diclofenaco é o que apresenta maior probabilidade de causar dano (40%), e o naproxeno não está associado à proteção cardiovascular, como sugerido em outro estudo<sup>3</sup>.

Para proteger os pacientes, é preciso examinar os resultados apresentados sob o enfoque da garantia de qualidade e da segurança aplicada ao uso de medicamentos. Em particular, para proteção dos mais vulneráveis: idosos e hospitalizados. Isso implica favorecer, como primeira etapa do tratamento de doenças inflamatórias,

as medidas não farmacológicas. Nos casos de se adotar medicamentos, considerar a prescrição segundo definido por Aronson<sup>4</sup>. Prescrição é uma ordem escrita, que inclui instruções detalhadas sobre o fármaco, suas formulação, dose e via de administração, assim como início, frequência e duração de uso; deve-se discutir o tratamento com o paciente, e investigar e monitorar os seus efeitos, para maximizar os benefícios e minimizar o risco de danos.

É preciso, sobretudo, criar o hábito de notificar os eventos adversos aos órgãos governamentais. Conforme Editorial da Folha de São Paulo, a propósito do Vioxx, “Parece urgente...encontrar uma fórmula que reforce o papel...(da agência reguladora)...na farmacovigilância...(pois)...esconder informações relevantes em saúde pública é inadmissível. Pode equivaler a homicídio” <sup>5</sup>.

\* Pesquisadora do Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz.

### Referências:

1- Fundació Institut Català de Farmacologia. La decepció de los coxibs. *Butlletí Groc*, 2005;18(1):1-4.

2- FDA. Jaime Talan, staff writer. *Concerns over Vioxx raised in '01*. 1 oct 2004.

3- McGettigan P; Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of Cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of Cyclooxygenase. *JAMA*, 2006; 296(13). Acessado de [www.jama.com](http://www.jama.com) em 15 de setembro de 2006.

4- Editorial. *Balanced prescribing*. Aronson JK. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2006;62(6):629-632.

5- Editorial. *Controle de remédios*. *Folha de São Paulo*, 02/01/2005.



# TALIDOMIDA: riscos do uso para indicações não aprovadas pela Anvisa

Francisco José Roma Paumgarten \*

No Brasil, a talidomida destaca-se por ser o único medicamento regulado por lei federal específica. A Lei 10.651 de 16 de abril de 2003 proíbe a venda da talidomida em farmácias comerciais, determinando que a sua distribuição no País se faça exclusivamente por programas expressamente qualificados pela autoridade federal competente e seja acompanhada de orientação aos usuários sobre os efeitos teratogênicos do fármaco, assim como sobre métodos contraceptivos eficazes no caso de prescrição para mulheres em idade fértil. Neste aspecto, a lei abranda a regulamentação anterior (portaria 354/97, SVS-MS) que proibia expressamente a prescrição do fármaco para mulheres em idade fértil.

A lei da talidomida determina, ainda, que o Poder Público promova "campanhas permanentes de educação sobre as consequências do uso da talidomida por gestantes" o que, até agora, não foi feito. Apesar de a distribuição da talidomida ser regulamentada por lei, nesse caso como no de qualquer outro fármaco, cabe à Anvisa, com base na melhor evidência científica disponível sobre segurança e eficácia, aprovar o registro do medicamento para as indicações de uso em que os benefícios superem os riscos.

O uso do medicamento para indicações não aprovadas (i.e., indicações para as quais a segurança e a eficácia não foram ainda demonstradas) caracteriza-se como uso experimental, estando sujeito, portanto, à regulamentação existente sobre pesquisa clínica. A prescrição e o uso de medicamentos para indicações não aprovadas ("off label"), que ocorrem fora do contexto da pesquisa clínica, são preocupantes por serem de eficácia não comprovada e envolverem riscos para o paciente que não foram devidamente avaliados.

No caso da talidomida, a proibição de venda em farmácia comercial e a distribuição exclusiva através de programas qualificados pela autoridade competente, praticamente inviabilizariam o uso para indicações não aprovadas. Surpreendentemente, a Anvisa submeteu à Consulta Pública (nº 63 de 14 de setembro de 2005), proposta de novo regulamento técnico que abre brecha para viabilizar o uso da talidomida - fora do contexto de pesquisa - para indicações que ela própria não aprovou. Embora a consulta pública tenha sido encerrada, e a Agência tenha realizado um painel sobre talidomida em junho de 2006, o novo regulamento ainda não foi publicado.

É evidente que, prevalecendo a posição de que o uso da talidomida para indicações não aprovadas deva ser viabilizado, a Agência enfraquecerá o seu próprio papel na regulamentação de medicamentos. Difícil também será justificar todas as exigências e trâmites necessários para realizar uma pesquisa clínica (protocolos, comitês de ética, etc), se o uso para indicações não

aprovadas na prática clínica tem o aval da Agência.

A talidomida é eficaz no tratamento do eritema nodoso na Hanseníase (reação tipo 2), fato este descoberto fortuitamente por Jacob Sheskin em 1965, e é útil no controle do mieloma múltiplo, prolongando a sobrevida de pacientes resistentes a outros tratamentos. A talidomida tem atividade anti-inflamatória e pode ser útil no tratamento de outras condições como o lúpus eritematoso, as úlceras orogenitais na doença de Behçet, a estomatite aftosa severa, as úlceras aftosas e a caquexia na Aids e a doença enxerto versus hospedeiro. O uso para indicações não aprovadas, entretanto, tem ocorrido para uma série de tipos de câncer para os quais ou não há qualquer evidência originada de estudos controlados sugerindo que a talidomida seja eficaz, ou há até mesmo clara indicação de que ela não é eficaz.

O uso crônico de talidomida tem sido frequentemente associado ao aparecimento de severa neuropatia periférica, o que requer imediata interrupção do tratamento. Todavia, o potente efeito teratogênico é, sem dúvida, a maior preocupação em relação à ampliação dos usos da talidomida. A constatação de que, entre 1965 e 1995, nasceram no Brasil várias crianças com embriopatias devidas à talidomida, levou o Ministério da Saúde a proibir, em 1997, a prescrição do medicamento para mulheres em idade fértil, o que foi revogado em 2003.

Um rigoroso controle sobre a prescrição e a distribuição da talidomida, a orientação obrigatória sobre o risco teratogênico, a assinatura de termos de consentimento pós-informação e o uso compulsório de métodos contraceptivos seriam, em princípio, medidas suficientes para tornar seguro o uso por mulheres em idade fértil. Fatos recentes mostram, no entanto, que na prática o controle da talidomida não está funcionando adequadamente no Brasil. Após a abertura da consulta pública, no final de 2005 e início de 2006, nasceram em Rondônia e no Maranhão, pelo menos duas crianças com embriopatias causadas pela talidomida (amelia/focomelia e defeitos cardíacos). Como não há um sistema de vigilância eficaz e os dois casos foram descobertos ao acaso, é possível que haja outras vítimas recentes da talidomida no nosso País. É óbvio que não é suficiente pôr no papel a regulamentação, e que é preciso que a autoridade sanitária esteja atenta e faça cumprir as normas. Apesar dos acontecimentos recentes, o óbvio continua sendo solenemente ignorado.

\* Pesquisador da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz

PS. - No fechamento desta edição, recebemos a confirmação de mais dois casos de crianças nascidas com malformações devido ao uso da talidomida. Os casos (de gêmeos) ocorreram no Rio Grande do Sul e uma das crianças morreu em consequência das malformações internas.

## Referências:

- 1- J. Sheskin, Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 6 (3): 303- 306 (1965).
- 2- M.A. Oliveira, J.A.Z. Bermudez, A.C.M. Souza, Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cadernos de saúde Pública*, Rio de Janeiro, 15: 99-112, 1999.
- 3- B. M. Ances, New concerns about thalidomide. *Obstetrics and Gynecology* 99: 125-128, 2002.
- 4- S.J. Matthews & C. McCoy Thalidomide: A review of approved and investigational uses. *Clinical Therapeutics*, 25: 342- 395, 2003.
- 5- F.J.R. Paumgarten & I. Chahoud, Thalidomide embryopathy cases in Brazil after 1965. *Reproductive Toxicology*, 22: 1-2, 2006.

## Você Sabia?



### Denunciadas estratégias promocionais para elevar venda

Em um congresso de profissionais que atuam na área de promoção de medicamentos junto aos médicos, realizado na Argentina, foram debatidas diversas estratégias bastante polêmicas que estão sendo implementadas pela indústria farmacêutica com o objetivo de elevar a venda de seus produtos. Segundo denunciaram os próprios profissionais promotores de medicamentos, passou a ser comum a contratação de médicos "formadores de opinião" com o objetivo de promover a entrada de novos medicamentos de alto custo no mercado. Outra prática que vem se tornando comum, segundo eles, são contribuições diretamente oferecidas aos médicos ou remunerações para "estudos pseudo-científicos" que sustentem as vantagens de novos medicamentos. Estes profissionais defenderam um maior controle e intervenção do Estado para inibir estas práticas.

No congresso foram debatidas várias medidas em relação ao assunto, propostas por quatro organizações internacionais: American Medical Student Association, Healthy Skepticism Inc., No Free Lunch, y PharmAware) (PLoS Med 3(11):e451).

Fonte: Boletim Gròc, do Instituto Catalão de Farmacologia (<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines>).



### Revisão da Rename lista 335 medicamentos essenciais

O Ministério da Saúde publicou a quarta edição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), lista que tem por objetivo selecionar os fármacos recomendados para o enfrentamento dos principais problemas de saúde no Brasil. A Relação auxilia o processo de planejamento das ações de saúde, principalmente as relacionadas à Assistência Farmacêutica no SUS. A Rename orienta as secretarias estaduais e municipais de saúde na oferta, prescrição e distribuição de medicamentos e seu processo de revisão levou quase um ano.

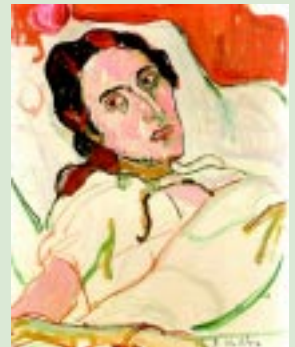
Tanto o processo de elaboração como as revisões periódicas da Rename seguem a metodologia preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Diversas instituições foram convocadas para participar do trabalho, entre elas a Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fiocruz, através das pesquisadoras Cláudia Osório (do Núcleo de Assistência Farmacêutica) e Vera Pepe (do Departamento de Administração e Planejamento em Saúde).

Participam da Comissão Técnica e Multidisciplinar para Atualização da Rename (Comare) um total de 22 membros representando oito universidades brasileiras (UFMG, UFSC, UFRGS, UnB, USP, UFRJ, UFPE, Unifesp), seis entidades de classe e científicas (CFF, CFM, SBMT, AMB, Sobravime, SBFTE), três instâncias gestoras do SUS (MS, Conass e Conasems) e seis representantes do MS (SCTIE/DAF, SAS/Inca, ENSP/Fiocruz e Anvisa).

## Aconteceu Comigo

### Exantema e prurido após tratamento com antibiótico

Minha filha adolescente, de 17 anos, a despeito de hábitos alimentares um tanto ruins, tem, fora isto, bons hábitos de vida. Fora raras dores de cabeça e alguma TPM, ela é bastante saudável e raramente faz uso de medicamentos.



Em fins de julho de 2006, em sua última semana de férias escolares, apresentou fortes dores de garganta, febre e prostração, quadro diagnosticado pelo médico como faringoamigdalite. Foi prescrito amoxicilina comprimido de 500mg, em três tomadas diárias.

Cerca de três dias após iniciado o tratamento, o quadro anterior se mantinha sem qualquer melhora. Foi então utilizado claritromicina 500mg de 12 em 12 horas. Poucas horas após a primeira dose, o quadro infeccioso apresentou melhora, mas instalou-se exantema generalizado e prurido intenso.

Sem melhora cerca de 12 horas após interrupção de todo o tratamento, foi prescrito betametasona (0,25 mg) + maleato de dexclorfeniramina (2 mg), obtendo-se alívio dos sintomas, que só desapareceram cerca de cinco dias depois.

Este foi o terceiro tratamento antibiótico feito na vida por minha filha, sendo o último anterior a este, quando ela tinha aproximadamente cinco anos de idade, com eritromicina, para tratamento de uma piodermite.

Ela nunca havia anteriormente sido exposta aos antibióticos utilizados (amoxicilina ou claritromicina) no tratamento presente, mas sim a outros representantes dessas famílias terapêuticas.

A dificuldade de determinar, com exatidão, o agente causador e a forte possibilidade de reação cruzada dentro dessas famílias farmacológicas, deixa a insegurança de qual agente utilizar numa nova necessidade.

Vela Lucia Luiza (Pesquisadora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da Fiocruz)

# Sucesso do tratamento de reações adversas está na escolha do meio de contraste adequado ao paciente

Teresa Cristina Sarmet dos Santos \*

Os meios de contraste convencionais extracelulares utilizam o iodo para promover a radiopacidade desde antes de 1930, sendo no último século muito aprimorados. Classificam-se segundo suas características químicas e comportamento em soluções como iônicos e não iônicos, monômeros ou dímeros, e com alta ou baixa osmolalidade. Podem produzir reações adversas do tipo idiossincrásico, ou "anafilaxia-like" (anafilactóides), e não idiossincrásicos, que são inerentes à ação direta do agente, sendo subdivididas em quimiotóxicas, vasovagais e idiopáticas, e os dois tipos principais podem ocorrer associados.

Os contrastes do tipo iônico são os principais responsáveis por essa associação, sendo a frequência geral das reações adversas, pelo estudos de Katayama em 1989, de 5 a 12% nos pacientes que utilizam meio de contraste iodado (MCI) iônico hiperosmolar (por exemplo, o diatrizoato de sódio e de meglumina), apesar de sua grande maioria ser do tipo leve e auto limitada. Porém apenas 3,1% dos pacientes que utilizam o MCI não-iônico de baixa osmolalidade (MCBO) apresentam algum tipo de reação adversa, sendo raras as reações graves.

Então, porque ainda temos reações graves na prática clínica diária? Será por que não atentamos aos princípios básicos de sua utilização? Suponho, na maioria dos casos, que sim.

Ainda temos dificuldades financeiras para a implementação do uso universal do MCBO, apesar da diferença de custos ter caído vertiginosamente no Brasil em relação ao mercado americano de MCI. Porém, os critérios de uso seletivo vêm sendo utilizados mundialmente e divulgados constantemente pelo Colégio Brasileiro de Radiologia nos seguintes termos: "Fatores de risco que podem levar a um aumento da frequência de efeitos adversos ou posterior deterioração da função de um órgão após o uso do MCI: hipersensibilidade ao MCI; alergias várias, hipertireoidismo, desidratação, insuficiência cardiovascular grave, insuficiência pulmonar grave, asma, insuficiência renal, nefropatia em pacientes com diabetes mellitus, paraproteína elevada, doença auto-imune, extremos etários, ansiedade extrema".

Estes fatores, aliados ao uso do MCI iônico hiperosmolar,

aumentam em muito a frequência das reações adversas graves e suas complicações pós exame.

Várias são as medidas que podem ser adotadas previamente à administração do MCI para minimizar algumas de suas reações adversas, sendo as principais a anamnese direcionada, o jejum e a hidratação adequados.

Também se coloca muita esperança na profilaxia medicamentosa com altas doses de corticóides associadas, ou não, a anti-histamínicos, pois, como se sabe, os pacientes com antecedentes alérgicos e de hipersensibilidade têm 2 a 6 vezes mais reações do tipo anafilactóide. Porém, é importante lembrar que as reações adversas causadas pelos agentes de contraste ocorrem por múltiplas vias e que essas podem não ser completamente bloqueadas pela medicação profilática, além das inúmeras contra-indicações e complicações do uso dos corticosteróides.

Hoje, os meios de contraste iônicos ainda são muito utilizados e na indicação dos não-iônicos devemos apresentar aos convênios a justificativa de sua utilização por escrito, não esquecendo que nos critérios de uso do MCBO criado pelo American College of Radiology, divulgados e aceitos no Brasil pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, está "qualquer outra circunstância em que o médico radiologista considere uma indicação específica para a utilização do MCBO".

Até mesmo náusea e vômitos, que são considerados fatores menores, hoje são motivo de exclusão do MCI iônico quando se necessita fazer estudo dinâmico de qualquer órgão nos tomógrafos helicoidais e de multidetectores.

O sucesso do tratamento das reações adversas está na indicação e escolha (devendo esta ser possível) do MCI adequado ao paciente, no cuidadoso acompanhamento da sua administração e no pronto diagnóstico e instalação imediata da terapêutica medicamentosa adequada.

\* Médica Radiologista do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, do HUAP-UFF e do Hospital de Clínicas de Niterói.

## Referências:

- 1- Silva, E.A.; Oliveira, L.A.N.; Meios de contraste. Apostila do Curso de Assistência à vida feita pela Comissão de Padronização dos agentes de Contraste (CPAC) do Colégio Brasileiro de Radiologia. ([www.cbr.org.br](http://www.cbr.org.br));
- 2 - Katayama H; Yamaguchi K; Kozuka T; Takashima T; Seez P; Matsura K. adverse reactions to ionic and noionic contrast media - a report from the Japanese Committee on the safety of contrast media. Radiology 1990; 175: 621-628.
- 3 - Cohan RH; Matsumoto J; Quaglianes P; Committee on Drugs and Contrast Media; Commission on Education of the American College of Radiology. Manual on Iodinated contrast Media. Reston VA, American College of Radiology 1998, quarta edição.

O "Formulário de Notificação de Evento Adverso com Medicamento", instrumento de coleta de informações da Unidade de Farmacovigilância do Estado do Rio de Janeiro (Unifarj) pode ser acessado na página eletrônica

[www.saude.rj.gov.br/Acoes/Visa/shtml](http://www.saude.rj.gov.br/Acoes/Visa/shtml)

Nele você encontra todas as informações para realizar uma notificação. Tire qualquer dúvida na Unifarj:

Rua México, 128 / 3º andar – Centro – Rio de Janeiro (RJ) CEP 20031-142.

Telefax (21) 2299-9247 Ramal 210 – Endereço Eletrônico: [unifarj.cvs@saude.rj.gov.br](mailto:unifarj.cvs@saude.rj.gov.br)