

Evidência Farmacoterapêutica

Informação independente para o uso racional de medicamentos

Ano I Nº 02 - 2003

Tegaserode

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.

Evidências clínicas: Os sintomas da Síndrome do Cólon Irritável são freqüentemente vagos e tendem a variar. Usualmente, o diagnóstico é feito por exclusão e registra-se grande resposta terapêutica com placebo. Nos ensaios clínicos publicados, o tegaserode apresentou eficácia entre 5 e 19% superior ao placebo, com relação a melhora nos sintomas globais da síndrome. No estudo que envolveu o maior número de indivíduos (n=1519), 43,5% dos pacientes responderam ao tratamento, contra 38,8% dos pacientes submetidos ao placebo.⁹ A diarreia foi o efeito adverso mais relacionado com o uso do tegaserode, em 9 a 10% dos pacientes versus 4 a 5% do placebo. Entre 1 e 2% dos usuários do tegaserode interromperam seu uso, devido a diarreia, durante os ensaios clínicos. A pequena vantagem terapêutica do tegaserode parece diminuir ainda mais com o tempo - 1º mês NNT*=7,0 (IC** 95%: 5,3 - 10,4); 2º mês NNT=13,3 (IC 95%: 7,8-45,7); 3º mês NNT=17,1 (IC 95%: 8,8 - 387,2)⁹ -, de modo que seu uso deve ser interrompido caso não se observe resposta clínica após um mês de tratamento. Nos pacientes que respondem, a duração máxima do tratamento deve ser de 12 semanas. Como o número de homens incluídos nos ensaios clínicos foi limitado, o tegaserode é aprovado somente para mulheres, a partir de 18 anos de idade, portadoras da Síndrome do Cólon Irritável com constipação predominante. Permanece a necessidade de estudos adicionais, mais amplos, para definir sua eficácia e segurança no uso prolongado e permitir melhor avaliação do seu papel na terapêutica, sobretudo considerando-se que a Síndrome do Cólon Irritável é uma doença crônica.⁴⁻¹⁹

*NNT= Número Necessário para Tratar

**IC= Intervalo de Confiança

Classificação ATC: A03AE02 – Fármacos para distúrbios funcionais do intestino, que agem sobre os receptores de serotonina.^{1,2}

Registro no Brasil: Zelmac[®] (Novartis Biociência S.A.).³

Registro em Outros Países: Zelnorm[®] (EUA); Zelmac[®] (Argentina, Austrália, Colômbia, México, República Tcheca, Suíça, Venezuela).^{1,4,5}

Descrição: Tegaserode é um agonista dos receptores de serotonina-4 (5-HT₄), com propriedades procinéticas.^{5,6,17-19}

Indicações: Síndrome do Cólon Irritável, em mulheres, particularmente a forma com constipação e dor abdominal predominantes. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do tegaserode para uso em mulheres abaixo de 18 anos de idade e em homens.⁴⁻¹⁹

Precauções: O uso do tegaserode deve ser cauteloso nos casos de diarreia, período de gravidez e lactação (não se dispõe de dados em humanos), sangramento, obstrução ou perfuração gastrointestinal (risco de exacerbação), pacientes com doenças cardiovasculares (o tegaserode aparentemente é desprovido de efeitos adversos cardiovasculares; contudo, os estudos nesses pacientes ainda não são suficientes e os dados sobre toxicidade são limitados) e dor abdominal (recente ou piora súbita).⁹ A duração máxima do tratamento não deve exceder a 12 semanas e este deve ser interrompido se não houver resposta após 4 semanas.^{4,14,18}

Contra-indicações: O uso do tegaserode está contra-indicado nas seguintes situações: hipersensibilidade prévia ao tegaserode ou a qualquer dos excipientes da formulação, insuficiência renal grave, insuficiência hepática moderada ou grave, história de obstrução intestinal, cálculo biliar sintomático, suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi, ou aderências abdominais.^{6,17,18}

Reações Adversas: As principais reações adversas, relacionadas com o uso do tegaserode, são: cefaléia (15%), dor abdominal (12%), diarreia (9%), náusea (8%), flatulência (6%), dor lombar (5%), tontura (4%), trauma acidental (3%), enxaqueca (2%), artropatia (2%) e dor nas pernas (1%). Os estudos disponíveis não relatam efeitos adversos cardiovasculares, renais ou hepáticos.^{7,14,17,18}

Gravidez e Lactação: Estudos em animais, com doses entre 15 e 51 vezes maiores que a dose usada em humanos, não demonstraram risco ao feto. Contudo, devido os estudos em animais nem sempre predizerem a resposta em humanos, este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez somente quando for comprovadamente necessário. O tegaserode e seus metabólitos são excretados no leite de ratos com uma relação leite: plasma elevada. Entretanto, não há dados sobre a excreção do fármaco no leite humano. Baseado no potencial tumorigênico do tegaserode, demonstrado em estudo de carcinogenicidade em camundongos, deve-se decidir se a amamentação deve ser descontinuada ou o medicamento suspenso, considerando-se a importância do tratamento da mãe.^{7,18}

Interações Medicamentosas: Dados *in vitro* de interação medicamentosa com o tegaserode não indicaram inibição das isoenzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 e CYP3A4, do citocromo P450, embora a inibição das isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6 não possa ser excluída. Contudo, estudos *in vivo* não confirmaram interações medicamentosas clinicamente relevantes com o dextrometorfano (substrato protótipo da isoenzima CYP2D6) e com a teofilina (substrato protótipo da isoenzima CYP1A2). Além disso, não se observou efeito sobre a farmacocinética da digoxina, contraceptivos orais e varfarina. O principal metabólito do tegaserode (ácido 5-metoxiindol-3-carboxílico glicurônico) não inibe, *in vitro*, a atividade de qualquer das isoenzimas acima, do citocromo P450.^{6,13,18}

Mecanismo de Ação: O mecanismo pelo qual os agonistas 5-HT₄ mediam a motilidade gastrointestinal permanece incerto. O caminho da modulação do nervo colinérgico intramural, com liberação da acetilcolina, foi sugerido por alguns autores. O tegaserode é um agonista parcial do receptor da serotonina-4 (5-HT₄), e apresenta atividade procinética gastrointestinal; O tegaserode apresenta maior seletividade e afinidade para o receptor 5-HT₄ que a cisaprida, e pode ser desprovido de cardiotoxicidade. O tegaserode apresenta entre mínima e nenhuma afinidade de ligação aos receptores subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, ou 5-HT₃; não foram demonstradas afinidades significativas para os receptores muscarínicos, H₁ da histamina, dopaminérgicos, opióides, alfa-1 ou alfa-2 adrenérgicos.^{6,13,17,18}

Farmacocinética: A biodisponibilidade absoluta do tegaserode após administração oral do comprimido é de aproximadamente 10%, podendo ser reduzida em cerca de 50% quando administrado com uma refeição gordurosa. A absorção variável do tegaserode e sua biodisponibilidade oral limitada estão relacionadas com o metabolismo de primeira passagem e com a aceleração do trânsito gastrointestinal inerente ao fármaco. O pico de concentração plasmática ocorre entre 1 e 1,5 hora após administração oral; o início de ação, com benefício clínico significativo, foi observado no prazo de até 12 semanas após início do tratamento. Cerca de 98% do tegaserode se ligam a proteínas plasmáticas (glicoproteína alfa-1-ácida) e o volume de distribuição, no estado estacionário, é de 5,3 ± 3,2 L/kg, após administração IV. O tegaserode sofre biotransformação gástrica (hidrólise) e hepática (oxidação e conjugação), embora a extensão ainda não seja conhecida. O principal metabólito do tegaserode é o ácido 5-metoxiindol-3-carboxílico glicurônico, que é inativo. A meia-vida de eliminação é de cerca de 11 ± 5 horas e a depuração plasmática é de cerca de 77 ± 15 L/h, após dose única IV. Cerca de dois terços do tegaserode são excretados nas fezes, na forma inalterada, enquanto que cerca de um terço são eliminados na urina, na forma de metabólitos.^{6,13,18}

Posologia: A dose recomendada de tegaserode é de 6 mg, duas vezes ao dia, antes das refeições, por 4 a 6 semanas. Havendo resposta clínica, o tratamento pode ser estendido por um período adicional de 4 a 6 semanas (totalizando 12 semanas). O tegaserode não é aprovado para uso em homens.^{5,6,14,17,18}

Referências Bibliográficas

1. Tegaserod. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): INDEX NOMINUM®. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, vol. 117, 2003.
2. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2003. Acessado em 16.06.2003: <http://www.whocc.no/atoddd/>
3. PRVS. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária. São Paulo: Optionline, versão 1.4.3, 2003.
4. Therapeutics Good Administration. Australian Drug Evaluation Committee. 219th Meeting Recommendations, 4 January 2002. Acessado em 16.06.2003: <http://www.tga.health.gov.au/docs/html/adecc/adecc0219.htm>
5. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, vol. 117, 2003.
6. Tegaserod. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, vol. 117, 2003.
7. New Drugs. Australian Prescriber. 16.07.2002 edition. Acessado em 17.06.2003: http://www.australianprescriber.com/magazines/vol25no3/new_drugs.htm
8. Müller-Lissner SA, Furnagalli I, Barohn KD, Pace F, Pecher E, Nault B, et al. Tegaserod, a 5HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-66.
9. Novick J, Miner P, Krause R, Glebas K, Bliessath H, Ligozio G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1877-88.
10. Fidelholtz J, Smith W, Rawls J, Shi Y, Zack A, Rüegg PC, Lefkowitz M. Safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome and diarrhea symptoms. *AJG* may 2002; 97(5): 1176-81.
11. Morganroth J, Rüegg PC, Dunger-Balduf C, Appel-Dingemanse S, Bliessath H, Lefkowitz M. Tegaserod, a 5-hydroxytryptamine type 4 receptor partial agonist, is devoid of electrocardiographic effects. *AJG* 2002; 97(9): 2321-7.
12. American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in north america. *AJG* 2002; 97(11) Suppl:S1-S5.
13. Appel-Dingemanse S. Clinical pharmacokinetics of tegaserod, a serotonin 5-HT₄ receptor partial agonist with promotile activity. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(13):1021-42.
14. Anonymous. Tegaserod maleate (zelnorm) for IBS with constipation. *The Méd Letter* sept 16, 2002; 44(1139):79-80.
15. Jones BW, Moore DJ, Robinson SM, Song F. A systematic review of tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Ph Ther* 2002; 27: 343-52.
16. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerly MB, Locke GR, Olden K, Peterson W, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in north america. *AJG* may 2002; *AJG* 2002; 97(11) Suppl:S7-S26.
17. Tegaserod. In: P&T QUIK® Reports. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, vol. 117, 2003.
18. Product Information: Zelnorm(TM), tegaserod. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ. (07/2002) reviewed 08/2002.
19. Lovell S, Haxby D, Ketchum KL. Zelnorm®: What is the evidence of benefit for IBS? *Oregon DUR Board Newsletter* sept 2002; vol. 4, n° 7.

★★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas

Realização:



Apoio:

Conselho Regional de Farmácia do Distrito Federal
Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal
Associação Médica de Brasília

O boletim Evidência Farmacoterapêutica é uma publicação bimensal elaborada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) - Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). O objetivo desta publicação, de caráter orientativo, é fornecer informações independentes que favoreçam a utilização racional dos medicamentos novos. As informações contidas neste boletim devem ser submetidas à avaliação e à crítica do prescritor, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente. **Coordenação:** Dr. Rogério Hoefler. **Consultores:** Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cesar M. Schleicher, Dr. Carlos Cesar Flores Viçotti, Dra. Emília Vitória Silva, Dra. Isabela Judith Benseñor, Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, Dr. Mauro Birche de Carvalho, Dr. Tarcísio José Palhano. **Estagiários:** Ana Paula Paz de Lima e Marcus Tolentino Silva. **Informações adicionais:** End: SBS Quadra 01 Bloco K Ed. Seguradoras 8º andar Brasília - DF 70093-900; Tel: (61) 321-0555 / 321-0691 Fax: (61) 321-0819; Correio eletrônico: cebrim@cff.org.br. **Versão eletrônica:** <http://www.cff.org.br/cebrim>.