



# FARMACOTERAPÊUTICA

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos  
CEBRIM  
Conselho Federal de Farmácia - CFF

Ano VI - Número 01  
Jan/Fev/01  
ISSN 1413-9626

## OPINIÃO

O estabelecimento do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) tem sido tema de conferências, cursos, mesas-redondas, comissões do Ministério da Saúde etc., há décadas, no Brasil, fundamentado principalmente no aporte que proveria no apoio ao uso racional dos medicamentos e, conseqüentemente, na melhoria da qualidade de vida dos usuários dos medicamentos e no aperfeiçoamento e economia do sistema de saúde.

Este Sistema tem tido um estímulo contínuo, direto ou indireto, do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, cuja implantação iniciou-se, no longínquo ano de 1968, sendo, hoje, integrado por cerca de 60 países dos quais o Brasil ainda não faz parte.

A considerar as resoluções expedidas pela Anvisa, no dia 17 de abril de 2001 (DOU do dia 18),<sup>1,2,3,4,5</sup> referente a ações regulatórias, como a retirada de alguns medicamentos do mercado e restrições de uso de outros, é possível considerar-se que foi iniciada a implantação do SNF.

Esta expectativa é fundamentada principalmente pela implantação da Unidade de Farmacovigilância, dentro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ainda com pouca expressão, mas que conta com uma estrutura de recursos humanos capacitados, localizados em uma área física com equipamentos e fontes de informação, todos voltados exclusivamente para a farmacovigilância. Um passo importante na implantação do SNF foi a publicação da Portaria Ministerial nº 696, de 07.05.01, (DOU de 08.05.01), criando o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) cuja função é "...representar o Brasil no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde..." e sua missão é "...montar o fluxo nacional de notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos."

Esperamos que a Anvisa possa manter esta linha de ação e enfrentar (científica e politicamente) a "chuva" de críticas, ações e liminares decorrentes. Considerando os dois fatores enunciados anteriormente - retirada e construção -, se a atitude for mantida, iremos lembrar o dia 7 de maio de 2001 como o dia em que o Brasil deixou de fazer farmacovigilância esporádica e passou a fazê-la, sistematicamente.

O Cebrim tem apoiado regularmente as ações de farmacovigilância, através da prática diária de informação sobre medicamentos, pareceres relativos a vários medicamentos de uso não justificado ou inseguros, por exemplo, os gangliosídeos e os "tônicos" com álcool, que podem ter apoiado as Resoluções mencionadas, pois são dois dos temas abordados nas análises feitas.

Além disso, várias outras ações podem ser exemplificadas, como a publicação, neste Boletim, de alertas da OMS sobre reações adversas a medicamentos - veja, à frente, um alerta sobre a leflunomida -, em palestras em que são apontadas as vantagens do desenvolvimento da farmacovigilância a partir dos Centros de Informação sobre Medicamentos e o lançamento recente do Programa de Farmacovigilância de Brasília - Profar (detalhes em [www.cff.org.br/cebrim](http://www.cff.org.br/cebrim), em farmacovigilância).

Em nome de todos os que lutam em prol do uso racional de medicamentos, vamos apoiar a criação e efetivação do Sistema Nacional de Farmacovigilância e ajudar no seu desenvolvimento. Parafraseando a expressão latina, farmacovigilância ainda que tardia.

**Carlos Vidotti**

Farmacêutico do Cebrim

**Referências:** Resoluções da Anvisa determinando ações relativas à farmacovigilância:

**CEBRIM**  
Centro Brasileiro de Informação  
sobre Medicamentos

**Conselheiro Coordenador:**  
Micheline M. M. de A. Meiners

**Farmacêuticos:**  
Carlos Cezar Flores Vidotti  
Emília Vitória Silva  
Rogério Hoefler

**Secretária:**  
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

**FARMACOTERAPÊUTICA**  
Informativo do Centro Brasileiro de Informação  
sobre Medicamentos - CEBRIM  
SBS Qd. 01 - Bl. K  
Ed. Seguradoras - 8º andar  
Fones: (61) 321-0555 e 321-0691  
Fax: (61) 321-0819  
CEP 70093-900 - Brasília - DF

e-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)  
home page: <http://www.cff.org.br/cebrim>

1. Resolução RE nº 526, de 17.04.01 (DOU de 18.04.01):  
“Artigo 1º - Proibir, como medida de interesse sanitário, a fabricação, a distribuição, a comercialização/venda e a dispensação dos produtos que contenham em sua fórmula, isolada ou associada, a substância astemizol e seus sais”.
2. Resolução RE nº 527, de 17.04.01 (DOU de 18.04.01):  
“Art. 1º - Cancelar o registro dos medicamentos à base de gangliosídeos”.
3. Resolução RE nº 528, de 17.04.01 (DOU de 18.04.01):  
“Art.1º - Proibir o uso de compostos mercuriais nos medicamentos.  
...  
Art. 5º - Fica mantida a utilização de derivados mercuriais, como conservantes de vacinas e nas concentrações estabelecidas”.
4. Resolução RE nº 529, de 17.05.01 (DOU 18.04.01), sobre ácido acetilsalicílico:  
“Art.1º - Determinar que nos rótulos destes medicamentos figurem a mensagem:  
“CRIANÇAS OU ADOLESCENTES NÃO DEVEM USAR ESTE MEDICAMENTO PARA CATAPORA OU SINTOMAS GRIPAIS, ANTES QUE UM MÉDICO SEJA CONSULTADO SOBRE A SÍNDROME DE REYE, UMA RARA, MAS GRAVE DOENÇA ASSOCIADA A ESSE MEDICAMENTO”.
5. Resolução RE nº 530, de 17.04.01 (DOU 18.04.01):  
“Art.1º - Cancelar os registros dos medicamentos à base de cispripida, ...”  
...  
“Art. 3º - Informar às empresas detentoras de registro de medicamentos ora cancelados, que:  
a)...  
b) se comprovarem a existência das ações de farmacovigilância, poderão solicitar novo registro do produto.”
6. Resolução RE nº 543, de 19.04.01 (DOU 20.04.01), sobre “produtos estimulantes do apetite e crescimento, fortificantes, tônicos, complementos de ferro e fósforo”:  
“Art.1º - Determinar a imediata proibição da presença do etanol na composição dos referidos medicamentos, fabricados a partir desta data”.

## FARMACOVIGILÂNCIA

### Leflunomida – reações hepáticas sérias e severas

A Organização Mundial da Saúde, através do Alerta n.º 101, de 15 de março de 2001, informa:

**União Européia** - O *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)* da *European Medicines Evaluation Agency (EMEA)* publicou vários relatórios a respeito de sérios danos causados ao fígado (incluindo hepatite, falência hepática e casos muito raros de necrose hepática aguda), alguns com resultado fatal, em pacientes com artrite reumatóide tratados com leflunomida (Arava®: Aventis). O Arava® foi aprovado, nos EUA, em 1998, e na União Européia, em setembro de 1999, e é, atualmente, comercializado em todos os países membros da União Européia e também na Noruega.

A leflunomida está indicada para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatóide ativa como

uma “droga anti-reumática modificadora da doença”(DMARD)”. Sua ação reside na inibição da enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH) e exibe atividade antiproliferativa.

Foram relatados 296 casos de reações hepáticas num contexto de ampla exposição de pacientes (estimado em 104.000 pacientes ao ano). Destes, 129 casos foram considerados sérios, incluindo dois casos de cirrose hepática e 15 casos de falência hepática, com nove resultados fatais. As reações hepáticas apareceram, no período de seis meses do início do tratamento. Fatores de confusão estiveram presentes em muitos destes casos.

Dos casos mais sérios relatados, 101 (78%) dos pacientes foram tratados concomitantemente com outras medicações hepatotóxicas. Nos pacientes que apresentaram elevada função hepática, 58% também foram tratados com metotrexato e/ou AINE. Além disto, em 33 (27%) dos casos sérios, outros fatores de risco foram relatados, incluindo história de abuso de álcool, distúrbios hepáticos, parada

cardíaca aguda, severa doença pulmonar ou carcinoma pancreático.

Dados preliminares no perfil das prescrições da leflunomida sugerem que os testes de monitoramento da função hepática e os procedimentos de ‘eliminação forçada da droga’ (uso de colestiramina) podem não ter sido integralmente cumpridos. Os prescritores são orientados de que o Arava® deve ser prescrito somente por especialistas no tratamento de doenças reumáticas.

Em vista da seriedade destas reações, a *EMEA* deseja chamar atenção para:

- A leflunomida é contra-indicada para pacientes com diminuição da função hepática.
- Casos raros de severa lesão hepática, incluindo os fatais, foram relatados durante o tratamento com a leflunomida. Muitos destes casos ocorreram no período de seis meses do início do tratamento. Apesar dos fatores de confusão estarem presentes, em muitos casos uma relação causal com a le-

flunomida não pode ser excluída. É considerado essencial que as recomendações de monitorização sejam estritamente cumpridas.

- O tratamento concomitante com metotrexato e/ou outras medicações hepatotóxicas está associado a um aumento do risco de sérias reações hepáticas e, por isto, não é recomendado.
- O nível de ALT (SGPT) deve ser checado antes do início e em intervalos de 30 dias ou menos, durante os primeiros seis meses de tratamento e, depois, a cada oito semanas.
- Para elevações da ALT (SGPT), entre duas a três vezes do limite máximo normal, a dose deve ser reduzida de 20mg para 10mg e a monitorização deve ser procedida semanalmente. Se a elevação da ALT (SGPT) for mais que duas vezes o limite máximo do normal, e persistir assim, ou se a ALT aumentar para mais de três vezes o limite máximo do normal, a leflunomida deve ser interrompida e os

procedimentos de eliminação forçada da droga iniciados.

- Se ocorrer um efeito indesejável severo da leflunomida, ou se, por outra razão qualquer, o metabólito ativo precisar ser eliminado rapidamente do organismo (e.g. gravidez desejada ou não planejada, trocar por outro DMARD hepatotóxico como o metotrexato), os procedimentos de eliminação forçada da droga (uso de colestiramina) e monitorização devem ser instituídos.
- Se for necessária a troca do tratamento da leflunomida por outro DMARD hepatotóxico, a eliminação forçada da droga e a monitorização devem ser instituídas.

Como medida de urgência, a prescrição e a informação ao paciente foi modificada, através de procedimento rápido. A informação revisada do produto está disponível na *European Public Report of Arava®* publicada na página eletrônica do EMEA ( <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/arava/arava.htm> ).

**Nota:** A leflunomida foi também associada com relatos de pancitopenia e sérias reações cutâneas. A EMEA emitiu uma declaração pública a este respeito, em 25 de outubro de 1999 (ver, também, alerta n.º 91, datado de 11 de novembro de 1999. O endereço, na Internet, é: <http://www.who.int/medicines/drugalert/drugalert.html> )

**Referência:** “*EMEA Public Statement on Leflunomida (ARAVA) – severe and serious hepatic reactions*”, 12 de Março de 2001 (EMEA/H/5611(01/v4/en /Adopted).

**NT:** O medicamento Arava® (leflunomida) é fabricado, no Brasil, pela Aventis Pharma LTDA e seu registro ocorreu em 15/01/1999. Não consta nenhum registro de outra marca deste fármaco, no País.

**Atenção:** Este alerta está disponível em [www.cff.org.br/cebrim](http://www.cff.org.br/cebrim). Entre em **Farmacovigilância** e, depois, em **Alertas sobre medicamentos**.

## DIA-A-DIA

### PERGUNTA 1 – Solicitante ASL, nº 20/01

O que é Síndrome de Reye?

#### RESPOSTA

A Síndrome de Reye pode ser definida como sendo uma síndrome de encefalopatia aguda e degeneração gordurosa das vísceras que tende a seguir uma infecção aguda causada por vírus.<sup>1</sup>

Embora seja uma síndrome bem definida,<sup>2</sup> sua etiologia ainda é desconhecida.<sup>1</sup> Entretanto, agentes virais (por exemplo, influenza A e B, vírus da varicela), toxinas exógenas (por exemplo, aflatoxina do *Aspergillus flavus*), salicilatos e defeitos metabólicos intrínsecos nas enzimas do ciclo da uréia, como a ornitina transcarbanilase, foram implicados como fatores associados ou inter-relacionados.<sup>1</sup>

Acomete, principalmente, pacientes de até 18 anos de idade, mas também pode ocorrer em adultos.<sup>2,3</sup>

Existem evidências consideráveis implicando o uso dos salicilatos (exemplo: ácido acetilsalicílico) como fator importante na lesão hepática grave e na encefalopatia encontrada na Síndrome de Reye. Alguns pesquisadores têm sugerido que o ácido acetilsalicílico e a doença viral possam atuar juntas, lesando as mitocôndrias, talvez, preferencialmente, nos indivíduos predispostos por fatores genéticos. O uso dos salicilatos nas crianças ou adolescentes com **varicela** ou **gripe** é contra-indicado.<sup>4</sup>

#### REFERÊNCIAS:

1. MANUAL Merck de Medicina. 15. ed.- São Paulo: Roca, 1989.
2. Drug Consults: CCIS - Micromedex Inc. Versão Eletrônica, Vol. 107, 2001.
3. Clinical Reviews: CCIS - Micromedex Inc. Versão Eletrônica, Vol. 107, 2001
4. Hardman JG, Limbird LE Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 9ªed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1996.

*Respondido por: Cristina Menezes Vaz e Rogério Hoefler*

### PERGUNTA 2 - Solicitante MLSG, nº 298/2001

Existe algum impedimento técnico-científico que venha a impossibilitar a padronização de isoflavona no Tratamento de Reposição Hormonal - TRH, em substituição aos estrógenos conjugados? (sic)

#### RESPOSTA

A isoflavona, uma classe de fitoestrógenos encontrados principalmente na soja, está despertando grande interesse, pois tem demonstrado efeitos hormonais em estudos em animais. Os efeitos estrogênicos observados em ratos ovariectomizados incluem aumento de prolactina no plasma, alteração citológica vaginal, aumento da proliferação das glândulas mamárias e aumento do peso uterino. No entanto, um estudo

feito em macacos ovariectomizados demonstrou que não houve nenhum efeito estrogênico da isoflavona sobre a citologia vaginal.

Não existem estudos sobre os efeitos hormonais do uso de **isoflavona** em mulheres na pós-menopausa. O que existe são poucos relatos dos efeitos causados pelo consumo de **soja** e, mesmo assim, são muito controversos.

Os estudos sugerem apenas efeitos modestos da isoflavona sobre os hormônios sexuais em mulheres na pós-menopausa, e nenhum efeito significativo foi observado sobre a citologia vaginal ou nos resultados de biópsias endometriais. Os efeitos das isoflavonas isoladamente sobre os hormônios plasmáticos não representa uma forte justificativa para se explicar os efeitos estrogênicos da soja em mulheres na pós-menopausa. Além disso, é improvável que as isoflavonas ou a soja exerçam efeitos estrogênicos clinicamente significantes sobre o epitélio vaginal ou endométrio.

Mais estudos são necessários, antes que sejam recomendadas dietas envolvendo soja ou tratamentos com isofla-

vonas para mulheres na pós-menopausa, tendo em vista um tratamento alternativo de reposição hormonal. Estudos comparativos entre a isoflavona e os hormônios já utilizados no Tratamento de Reposição Hormonal - TRH são necessários para se avaliar a possibilidade da substituição do tratamento convencional pelo alternativo.

#### REFERÊNCIAS:

1. Ducan AM, Underhill KEW, Xu X, Lavalleur J., et al. Modest Hormonal Effects of Soy Isoflavones in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 84, No. 10. 1999.
2. Tham DM, Gardner CD and Haskell W. Potencial Health Benefits of Dietary Phytoestrogens: A review of the Clinical, Epidemiological, and Mechanistic Evidence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol.83, No. 7, 1998.

*Respondido por: Rogério Hoefler/ Lidiane Moraes*

## RESENHA - NASCE UM CLÁSSICO

### Ciências farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar

*Editores:*

*Profa. Maria José Vasconcelos de Magalhães Gomes*

*Prof. Adriano Max Moreira Reis*

Está registrado no livro "Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar", o grande avanço no campo de ação do farmacêutico. Em seus capítulos, são apresentadas informações adequadas para orientar condutas profissionais daqueles que se dedicam à assistência farmacêutica hospitalar, bem como para aprendizado acadêmico, por meio de uma visão multidisciplinar das ciências farmacêuticas. Os 39 autores conseguiram desenvolver

trabalho integrado com docentes dos Departamentos de Produtos Farmacêuticos e Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG, além de outras universidades ou órgãos (Universidade de São Paulo, Universidade de Brasília, Universidade Federal de Ouro Preto, Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, *United States Pharmacopeia* e *George Washington University*).

A participação de respeitados profissionais que atuam na área farmacêutica acrescenta à publicação um caráter que permite refletir a prática assistencial que vem sendo desenvolvida. A soma destes fatores resultou em uma publicação de qualidade e, com certeza, será um instrumento de grande valia para a farmácia hospitalar.

O livro contém 29 capítulos, distribuídos em 559 páginas, tendo sido publicado recentemente pela Editora Atheneu e custa R\$97,00.

#### PUBLICAÇÕES FUNDAMENTAIS EM FARMACOLOGIA E FARMACOLOGIA CLÍNICA

• FOYE, MEDICINAL CHEMISTRY • GOODMAN & GILMAN, PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS • KOROLKOVAS, DICIONÁRIO TERAPEUTICO GUANABARA • LUND, WALTER (ED): THE PHARMACEUTICAL CODEX • MARTINDALE: THE EXTRA PHARMACOPOEIA • OLIN, DRUG FACTS AND COMPARISONS • PDR GENERICS • PDR GUIDE TO DRUG INTERACTIONS SIDE EFFECTS INDICATIONS • PDR PHYSICIANS' DESK REFERENCE • PDR FOR NON-PRESCRIPTION DRUGS • RANG & DALE, PHARMACOLOGY • STEDMAN, DICIONÁRIO MÉDICO • THE MERCK INDEX • USP XXIII + NATIONAL FORMULARY XVIII • USP DI - UNITED STATES PHARMACOPOEIA DRUG INFORMATION • USP DICTIONARY USAN • ZANINI, GUIA DE MEDICAMENTOS

LIVRARIA CIENTÍFICA ERNESTO REICHMANN

(1936 - 2000)  
64 anos

DDG: 0800 - 12 - 1416

**MATRIZ (Metró República):**

Rua Dom José de Barros, 168, 6º andar. CEP: 01038-000  
Centro São Paulo - SP; Tel: (011) 255-1342/214-3167  
Tel/Fax.: (011) 255-7501

**FILIAL (Metró Santa Cruz):**

Rua Napoleão de Barros, 639. CEP: 04024-002  
Vila Clementino São Paulo - SP  
Tel.: (011) 573-4381; Tel/Fax: (011) 575-3194

#### MICROMEDEX / DRUGDEX:

A melhor base de dados norte-americana em medicamentos.  
CD-ROM Professional Ltda.: 034-236-1096 (MG); 011-289-7628  
(SP); 021-567-2229 (RJ). E-mails: celso@triang.com.br  
(MG); cdromsp@hipernet.com.br (SP); cdromrj@ibm.net (RJ).