

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 cisaprida, ...”
...
“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. Entre em **Farmacovigilância** e, depois, em **Alertas sobre medicamentos**.

DIA-A-DIA

PERGUNTA 1 – Solicitante ASL, n° 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.¹

Embora seja uma síndrome bem definida,² sua etiologia ainda é desconhecida.¹ 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.¹

Acomete, principalmente, pacientes de até 18 anos de idade, mas também pode ocorrer em adultos.^{2,3}

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.⁴

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. 9ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1996.

Respondido por: Cristina Menezes Vaz e Rogério Hoefler

PERGUNTA 2 - Solicitante MLSG, n° 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