

Segurança de Medicamentos

Expectorantes ambroxol e bromexina: risco de alergia e reações cutâneas a ser incluído nas informações dos produtos

Tradução e adaptação do alerta de segurança da Agência Europeia de Medicamentos por Viviane Passos Otto e Alessandra Russo de Freitas.

O Grupo Coordenador de Procedimentos Descentralizados e Mútuo Reconhecimento (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - CMDh*), divisão de regulação de medicamentos de uso humano, aprovou por maioria dos votos a recomendação de atualização de informações de medicamentos contendo ambroxol e bromexina em relação ao pequeno risco de reações alérgicas graves e reações adversas cutâneas (RACG)¹. Esses medicamentos estão amplamente disponíveis na Europa para uso como expectorante (ajudam a fluidificar o muco das vias respiratórias)¹.

Originalmente, as recomendações foram feitas pelo Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) da Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*), a qual previamente confirmou o conhecimento sobre o risco de reações alérgicas e também identificou um risco pequeno de ocorrerem reações adversas anafiláticas e cutâneas graves (RACG), um grupo de doenças da pele que incluem eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson¹.

Como resultado, nas informações sobre esses medicamentos as RACG são agora listadas como reações adversas, e os pacientes devem interromper o tratamento imediatamente se os sinais e sintomas de RACG ocorrerem. Relatos de reações alérgicas graves e RACG em pacientes recebendo esses medicamentos são raros e as frequências dessas reações adversas são desconhecidas¹.

Ao elaborar as recomendações, o PRAC avaliou dados disponíveis sobre ambroxol e bromexina, incluindo relatos de reações alérgicas graves ou RACG¹.

Informações aos pacientes¹

- Há um pequeno risco de reações alérgicas e reações cutâneas com ambroxol e bromexina, quando utilizados como expectorantes.
- Ao apresentar reações alérgicas ou cutâneas como edema ou rash, interrompa o tratamento imediatamente e procure seu médico.
- Se estiver utilizando ambroxol ou bromexina e tiver alguma dúvida, fale com seu médico ou farmacêutico.

Informações aos profissionais da saúde¹

- Reações anafiláticas e reações adversas cutâneas graves (RACG), incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantemática aguda generalizada, têm sido notificadas em pacientes utilizando ambroxol.
- O risco de reações anafiláticas e cutâneas graves é considerado aplicável também à bromexina, devido ao ambroxol ser um metabólito da bromexina.
- O risco de reações anafiláticas e RACG com ambroxol e bromexina é baixo. A frequência dessas reações adversas é desconhecida.

- Aconselhe aos pacientes interromper o tratamento imediatamente se os sintomas de erupção cutânea progressiva ocorrerem.

Mais sobre esses medicamentos

Ambroxol e bromexina são utilizados principalmente por via oral, como expectorantes, para fluidificar o muco e assim torná-lo mais fácil de ser eliminado em pacientes com doenças agudas ou crônicas nos pulmões ou nas vias respiratórias¹.

Ambroxol também se encontra disponível sob a forma de pastilhas para aliviar a dor de garganta. Também existem formulações injetáveis de ambroxol, usadas em bebês prematuros e recém-nascidos para tratar a síndrome do desconforto respiratório, uma condição em que os pulmões do bebê estão ainda imaturos para que este consiga respirar adequadamente. Algumas dessas formulações injetáveis também são utilizadas para aumentar o desenvolvimento do pulmão, antes do nascimento. Além disso, são utilizadas para prevenir e tratar complicações pulmonares após cirurgia¹.

Medicamentos contendo ambroxol e bromexina são comercializados como princípios ativos isolados ou em combinações fixas com vários outros princípios ativos. A maioria desses medicamentos está disponível para venda sem prescrição médica, enquanto alguns são medicamentos sujeitos à prescrição médica, dependendo da doença a ser tratada e como o tratamento é administrado¹.

Como esses medicamentos foram autorizados por meio de procedimentos nacionais, os usos aprovados não são os mesmos em todos os países da União Europeia. Ambroxol e bromexina foram autorizados na: Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Noruega, Polônia, Portugal, Romênia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha e Suécia¹.

Mais sobre o processo

A revisão dos dados sobre a segurança do ambroxol e da bromexina foi iniciado em 4 de abril de 2014, a pedido da Bélgica, nos termos do artigo 31^o, da diretiva 2001/83/CE^c.

A avaliação foi feita pelo Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC), que é o órgão responsável pela avaliação das questões de segurança para os medicamentos de uso humano. Como os medicamentos contendo ambroxol e bromexina são autorizados em nível nacional, a recomendação do PRAC foi transmitida à Divisão de Regulação de Medicamentos de uso Humano (CMDh), para uma posição¹.

O CMDh é uma entidade reguladora que representa os Estados-Membros da União Europeia, responsável por garantir as normas de segurança harmonizadas para os medicamentos que são autorizados por meio de procedimentos nacionais em toda a União Europeia¹.

Ambroxol e bromexina no Brasil

Ambroxol e bromexina são agentes mucolíticos. Os agentes mucolíticos alteram a composição do muco a fim de diminuir a sua viscosidade, facilitando assim a sua remoção por ação ciliar ou expectoração².

Ambroxol e bromexina estão disponíveis em diferentes formas farmacêuticas e formulações. Os medicamentos de referência,³ no Brasil, são Mucosolvan[®] (ambroxol)⁴ e Bisolvon[®] (bromexina)⁵ do fabricante Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Mucosolvan[®] vem sendo comercializado no Brasil desde 1983 e o Bisolvon[®] desde 1971, ambos isentos de prescrição médica.

As bulas^{4,5} destes dois medicamentos apresentam as seguintes informações:

1. Poucos casos de lesões cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET) têm sido relatados em associação temporal com a administração de expectorantes, como o cloridrato de ambroxol. A maioria pode

ser explicada pela gravidade das doenças subjacentes dos pacientes e/ou pelo uso concomitante de outros medicamentos.

2. Durante a fase inicial da síndrome de Stevens-Johnson ou da Necrólise Epidérmica Tóxica, um paciente pode apresentar sintomas inespecíficos semelhantes aos de gripe, como febre, dores no corpo, rinite, tosse e dor de garganta. Pode acontecer que, confundido por estes sinais e sintomas inespecíficos semelhantes ao da gripe, seja iniciado tratamento sintomático com uso de medicamentos para tosse e resfriado. Se ocorrerem novas lesões cutâneas ou nas mucosas, deve-se orientar o paciente a procurar o médico imediatamente, e o tratamento com cloridrato de ambroxol deve ser descontinuado por precaução.

Segundo os referidos documentos, as indicações aprovadas no Brasil são para a terapia secretolítica e como expectorantes nas afecções bronco pulmonares agudas e crônicas, associadas à secreção mucosa anormal e problemas no transporte de muco.

Sobre a eficácia desses medicamentos, temos que resultados diversos foram obtidos quando ambroxol foi utilizado para o tratamento de bronquite crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Em estudo controlado randomizado ele não foi melhor que o placebo na prevenção de exacerbações agudas da DPOC, no entanto, em um subgrupo de pacientes com a forma mais grave da doença a terapia com

ambroxol reduziu o número de exacerbações. Ambroxol foi inefetivo quando administrado por mães para a profilaxia da síndrome da angústia respiratória neonatal (conhecida anteriormente como doença da membrana hialina), contudo ele pode ter um modesto benefício no tratamento precoce para estabilizar a doença em crianças⁶.

Referências bibliográficas

1. European Medicines Agency - News and Events - Ambroxol and bromhexine expectorants: safety information to be updated [Internet]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/02/news_detail_002276.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Acessado em 16 de agosto de 2016.
2. Truven Health Analytics. Martindale Micromedex® [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX; Disponível em: www.micromedexsolutions.com. Acessado em 16 de agosto de 2016.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos de Referência [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351569/Lista+A+23-06-2016.pdf/caadda99-8415-4ace-944e-afbbfdd0f480>. Acessado em 16 de agosto de 2016.
4. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. MUCOSOLVAN® (cloridrato de ambroxol) [Internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3116572015&pIdAnexo=2561778. Acessado em 16 de agosto de 2016.
5. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. BISOLVON® (cloridrato de bromexina) [Internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11022922015&pIdAnexo=3007866. Acessado em 16 de agosto de 2016.
6. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc. junho de 2010;19(116):127-33.