

Segurança de Medicamentos

Agência Europeia de Medicamentos recomenda mudanças no uso da metoclopramida: alterações visam principalmente reduzir o risco de efeitos colaterais^a neurológicos

Traduzido e adaptado de alertas publicados pela European Medicines Agency (EMA, Europa) e pela Food and Drug Administration (FDA, EUA)

O Comitê de Produtos Medicinais para Uso Humano (CHMP - *Committee on Medicinal Products for Human Use*) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA - *European Medicines Agency*) recomendou mudanças em relação ao uso de medicamentos contendo metoclopramida, na União Europeia (UE), inclusive, com restrição de dose e duração de uso desses medicamentos, com o objetivo de minimizar os conhecidos riscos de efeitos colaterais neurológicos (cérebro e sistema nervoso) potencialmente graves¹.

Medicamentos contendo metoclopramida estão registrados nos estados membros da UE com diferentes indicações terapêuticas, tais como náusea e vômito por várias causas (por exemplo, depois do tratamento com medicamentos antineoplásicos ou radioterapia, após cirurgia, ou em associação para tratamento de enxaqueca) e doenças de motilidade gastrointestinal (condições nas quais a passagem normal de alimentos pelo intestino é retardada)¹.

A revisão da metoclopramida foi realizada a pedido da agência regulatória de medicamentos da França (ANSM), após contínuas preocupações de segurança relativas aos efeitos colaterais e à eficácia. A agência francesa solicitou ao CHMP que revisse os benefícios e riscos deste medicamento em todas as faixas etárias e recomendasse indicações terapêuticas consistentes para toda a UE.

O cloridrato de metoclopramida promove a motilidade na parte superior do trato gastrointestinal por meio da sensibilização dos tecidos à ação da acetilcolina, que é independente da inervação vagal e não estimula as secreções biliares, gástricas ou pancreáticas. Isso acelera o esvaziamento gástrico e intestinal pelo aumento do tônus e da amplitude das contrações gástricas, relaxando o esfíncter pilórico e o bulbo duodenal, aumentando o peristaltismo do duodeno e jejuno. Também possui propriedade antiemética, que é atribuída à inibição do receptor central e periférico de dopamina².

A revisão confirmou que os já conhecidos riscos de efeitos colaterais neurológicos, como os distúrbios extrapiramidais de curta duração, um grupo de distúrbios involuntários de movimento, que podem incluir espasmos musculares (frequentemente envolvendo a cabeça e o pescoço) e discinesia tardia (movimentos incontroláveis como caretas e espasmos). O risco de efeitos neurológicos agudos (curta duração) é maior em crianças; no entanto, a discinesia tardia é notificada mais frequentemente em idosos, e o risco é aumentado quanto maiores forem as doses ou maior o período de tratamento com o medicamento. Evidências indicaram que esses riscos pesam mais que os benefícios da metoclopramida em condições que requerem tratamento de longo prazo. Há também

a. Os efeitos colaterais extrapiramidais da metoclopramida são considerados reações adversas do tipo A, relacionadas à dose. Outro exemplo de reações adversas do tipo A são os efeitos tóxicos dos medicamentos. Apesar de efeito colateral não ser necessariamente considerado reação adversa, neste texto preferiu-se utilizar a tradução exata do termo side effect, do original em inglês, disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

casos muito raros de efeitos colaterais sobre o coração ou a circulação, particularmente após uso da forma injetável¹.

Informações e recomendações aos profissionais da saúde¹

- De modo a minimizar os riscos de efeitos colaterais neurológicos e outras reações adversas, a metoclopramida deve ser prescrita apenas por curto período de tempo (até 5 dias). Não deve ser usada para tratamento de doenças crônicas, como gastroparesia, dispepsia e doença do refluxo gastroesofágico, nem como auxiliar em procedimentos cirúrgicos ou radiológicos;
- Em adultos, a metoclopramida continua indicada para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios, náuseas e vômitos induzidos por radioterapia, náuseas e vômitos tardios (mas não agudos) induzidos por quimioterapia, e para o tratamento sintomático destes, incluindo aqueles associados com enxaqueca aguda (onde metoclopramida pode ser utilizada para melhorar a absorção de analgésicos orais);
- Em crianças, a metoclopramida deve ser usada apenas como segunda opção para prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos por quimioterapia, e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios. O uso é contraindicado em crianças com menos de um ano de idade;
- Para adultos e crianças, a dose máxima diária é de 0,5 mg/kg de peso corporal. Em adultos, a dose usual das formulações convencionais, para todas as vias de administração, é de 10 mg, até três vezes ao dia. Em crianças, a dose recomendada é de 0,1 a 0,15 mg/kg, repetida até três vezes ao dia. A tabela de doses para o uso em crianças deve ser incluída nas informações sobre o produto (bula);
- Formulações líquidas orais têm sido particularmente associadas com superdosagem em crianças, razão pela qual aquelas com concentração superior a 1 mg/mL serão retiradas do mercado; a administração das que permanecerem deve ser feita por meio de seringa graduada, própria para a via oral, para garantir a acurácia das doses;
- Formulações intravenosas com concentrações acima de 5 mg/mL e supositórios contendo 20 mg de metoclopramida também serão retirados do mercado;
- Doses intravenosas devem ser administradas em bolo, lentamente, no mínimo acima de três minutos, para reduzir o risco de efeitos adversos;
- Em razão das notificações de reações cardiovasculares graves, associadas com a administração da metoclopramida, particularmente pela via intravenosa, ainda que muito raras, deve merecer cuidados especiais em populações com provável risco aumentado para estas reações. Isso inclui idosos, pacientes com distúrbios do ritmo cardíaco, desequilíbrio eletrolítico não corrigido ou bradicardia, e aqueles que estejam utilizando outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT^b;
- Pacientes que atualmente estejam utilizando metoclopramida de forma regular devem ter seu tratamento revisto em consulta médica de rotina (sem urgência);
- Dados do uso de metoclopramida em náusea e vômito agudos induzidos por quimioterapia foram limitados e sugeriram que este fármaco mostrou eficácia inferior aos antagonistas 5-HT₃. Devido a isto foram necessárias doses maiores de metoclopramida, que, por sua vez, foram associadas com um grande aumento do risco de efeitos adversos. Houve evidências mais consistentes de comparabilidade em termos de eficácia com os antagonistas 5-HT₃, quando metoclopramida foi utilizada para retardar o vômito e a náusea induzidos por quimioterapia. Metoclopramida também apresentou evidência sugestiva de eficácia terapêutica para náuseas e vômitos induzidos por radioterapia; no entanto, novamente pareceu ser menos efetiva que os antagonistas 5-HT₃. A evidência para o uso da metoclopramida por

b. O intervalo QT no eletrocardiograma corresponde ao tempo que decorre desde o princípio da despolarização (que vai desde o início da onda Q no complexo QRS) até o fim da repolarização dos ventrículos (que corresponde à onda T)³.

via intravenosa sugere que ela é tão efetiva quanto outras terapias autorizadas;

- A evidência também indicou eficácia no tratamento de náuseas e vômitos agudos associados à enxaqueca, mas pareceu mostrar que doses acima de 10 mg não implicam em aumento da eficácia. O efeito da metoclopramida na motilidade intestinal pode ser benéfico quando administrada por via oral com analgésicos em um quadro agudo;
- Não houve evidência consistente de benefício para o uso em gastroparesia, doença do refluxo gastroesofágico e dispepsia, todas doenças crônicas e que requerem tratamento prolongado, o que coloca o paciente sob risco de efeitos colaterais neurológicos. Também faltaram evidências para sustentar o uso como terapia auxiliar em procedimentos cirúrgicos ou radiológicos.

Distúrbios extrapiramidais constituem aproximadamente metade de todas as notificações espontâneas de efeitos adversos na base de dados do fabricante (1.749 de 4.005 notificações, até dezembro de 2011). A frequência das notificações desses distúrbios foi calculada como seis vezes maior em crianças do que em adultos; no entanto, não foi possível um cálculo com precisão para os padrões de uso em diferentes faixas etárias. Distúrbios extrapiramidais ocorrem mais facilmente após várias doses, embora geralmente no início do tratamento, e parecem ocorrer menos quando a metoclopramida é administrada por infusão intravenosa lenta. Pacientes idosos parecem ter maior risco de desenvolver discinesia tardia potencialmente irreversível, depois de longo período de tratamento. Há também um número significativo de notificações de superdosagem em crianças, particularmente com o uso de formulações líquidas orais.

Notificações de reação cardiovascular associada com metoclopramida parecem ser raras e, principalmente, associadas com formulações intravenosas administradas a pacientes que já apresentam risco subjacente para doença cardíaca. Este risco subjacente inclui hipotensão, choque, síncope, bradicar-

dia, bloqueio atrioventricular e parada cardíaca.

Dado o conhecido risco de efeitos colaterais neurológicos, bem como de outros efeitos adversos, particularmente em crianças e pessoas jovens, o Comitê conclui que as indicações para metoclopramida deveriam ser restringidas ao uso por curto período de tempo, à dose de no máximo 0,5 mg/kg de peso corporal/dia, e para as indicações que possuam suficiente evidência de eficácia.

Metoclopramida no Brasil

No Brasil, a metoclopramida é comercializada sob os seguintes nomes comerciais: Metosix[®], Plasil[®], Aristopramida[®], Plamidasil[®], Plamivon[®], Metrofarma[®], entre outros, além de medicamentos genéricos⁴. O medicamento de referência é o Plasil[®] - Sanofi-Aventis.

O uso da metoclopramida é bastante comum no Brasil, principalmente do Plasil[®]. Apesar de ser um medicamento sujeito à prescrição médica, muitas vezes é comercializado nas farmácias e drogarias do país sem a exigência da receita médica, o que potencialmente aumenta o risco de ocorrência de efeitos colaterais neurológicos. Daí a importância de o farmacêutico conhecer os riscos associados ao uso deste medicamento e atuar de modo a promover seu uso racional.

No mês de abril deste ano, a Sanofi do Brasil elaborou carta dirigida aos profissionais da saúde⁵. Nesta carta, o fabricante informa sobre alterações ocorridas na bula deste medicamento, que agora está em acordo com as diretrizes europeias de pediatria para o uso da metoclopramida. Relata ainda que foi realizada uma revisão nos dados de farmacocinética da metoclopramida, bem como do seu perfil de segurança em neonatos (idade menor que um mês) e em crianças com menos de um ano de vida. Uma revisão nos dados de farmacovigilância mostrou que o risco de distúrbios extrapiramidais, já conhecidos para esse fármaco, é maior em crianças com menos de um ano de idade, em comparação com crianças de um a dezoito anos de idade⁵. Com base nesses dados foram realizadas as seguintes alterações na bula:

1) Contraindicação para crianças com menos de 1 ano de idade;

2) Não recomendação do uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos. Adicionalmente, o Plasil® injetável se torna produto de uso restrito ao ambiente hospitalar, devido à possibilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares⁵.

De modo diferente do que consta no conjunto de recomendações feitas pela EMA, a bula brasileira ainda refere indicação para uso da metoclopramida (Plasil®) como facilitador de procedimentos radiológicos (que utilizam raios-X no trato gastrointestinal)⁶. Além disso, para a forma farmacêutica líquido oral, a bula ainda não faz menção à necessidade de uso de seringa dosadora, a qual deveria compor um kit dentro da embalagem secundária do produto. Informação da própria bula⁶ sugere utilizar uma colher das de chá como medidor, o que não garante a precisão da dose.

Apesar dessas informações sobre os riscos associados ao uso da metoclopramida, a edição mais recente da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)⁷ permanece com a forma solução oral na concentração de 4 mg/mL e não menciona qualquer restrição ao uso da forma solução injetável.

Referências

1. EMA. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide [Internet]. EMA; 2013. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1
2. Truven Health Analytics: Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>. Acesso em: 00.00.0000.3. Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas. Coisas do Coração! Morte Súbita! Boletim do Sistema de Psicofarmacovigilância - Psifavi [Internet]. 2001 de 2000;(09). Disponível em: http://www.cebrid.epm.br/bol_psifavi/ed09/2.htm
4. Portal I-Helps 3.0. HISPROD Medicamentos: histórico de registro de medicamentos. [Internet]. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety; Disponível em: <http://www.i-helps.com>
5. Sanofi-Aventis Comercial e Logística Ltda. Carta Plasil Sanofi [Internet]. 2013. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/9999c2004f9293a28b22ff9a71dcc661/CARTA+Plasil_Prezado+Profissional+de+Sa%C3%BAde_Distribui%C3%A7ao+Hospitalar.pdf?MOD=AJPERES
6. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Plasil® (cloridrato de metoclopramide) [Internet]. 2013. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4955372013&pIdAnexo=1662414
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2013. 8ª.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Rename_2013_Livro.pdf. Acesso em: 22.11.2013.