



13. Ipecac. In: Toll LL & Hurlbut K M (Eds): POISINDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado. Vol. 124, 2005.
14. American Academy of Pediatrics. Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. Poison Treatment in the Home. Pediatrics 2003; 112 (5): 1182-1185.
15. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position Paper: Ipecac Syrup. Journal of Toxicology 2004; 42(2): 133-43.
16. Ipecac. In: USPDI® System: Klasco RK (Ed): USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado. Vol 124, 2005
17. PRVS. Produtos e Registros em Vigilância Sanitária. Versão Eletrônica. Optionline Ltda. São Paulo, 2005.

Farmacovigilância

Reações adversas a medicamentos complementares⁸

Traduzido e adaptado de: Anonymous. Adverse Reactions to Complementary Medicines. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* Feb 2005. 24(1): 2. Acessado na Internet: <http://www.tga.gov.au/adrb/aadr0502.htm>

Crencas populares difundem que os medicamentos complementares são seguros porque são "naturais". Estudo recente (n = 3.027 entrevistados), realizado na Austrália, identificou que 52% dos adultos haviam usado ao menos um medicamento complementar no ano anterior à pesquisa, e 57% destes não haviam comunicado o fato ao médico.¹ Naquele país, os medicamentos complementares não são submetidos a avaliação de eficácia e segurança antes do registro, requerida para os demais medicamentos. A falta de dados sistemáticos, associada à percepção de segurança e a freqüente omissão de uso aos médicos, podem gerar a não atribuição de efeitos adversos a esses produtos.

Na Austrália, o termo "medicamento complementar" inclui muitos produtos a base de plantas, vitaminas, minerais, aminoácidos e óleos essenciais. A maior parte dos medicamentos complementares são regulados, naquele país, pela TGA (Therapeutics Good Administration),² para garantir que se adequem a listas de ingredientes permitidos, e são fabricados sob os mesmos rigores de qualidade dos medicamentos.

A legislação australiana exclui dos controles regulatórios medicamentos que sejam dispensados ou formulados extemporaneamente para o tratamento de um indivíduo particular, incluindo os medicamentos complementares. Isto significa que os profissionais de terapias não-convencionais podem dispensar medicamentos contendo certas plantas não avaliadas ou reguladas pela TGA. Com isso, os medicamentos complementares não regulados, incluindo aqueles obtidos pela Internet, podem estar contaminados com substâncias farmacêuticas, como anti-inflamatórios não esteroidais, ou com substâncias tóxicas, como chumbo, mercúrio ou arsênio.³

Não obstante o risco de contaminação, alguns medicamentos complementares apresentam efeitos adversos já conhecidos (veja tabela). Esses efeitos podem ser previsíveis, como no caso de sobredose de cafeína com o guaraná,⁴ ou idiossincráticos, como reações alérgicas à *Echinacea*.⁵ Algumas reações com medicamentos complementares podem ser graves, incluindo risco de morte. Dois casos de insuficiência hepática com necessidade de transplante devido ao uso de *black cohosh* (*Cimicifuga racemosa*), ocorridos na Austrália, foram recentemente publicados.^{6,7} Embora a associação não tenha sido estabelecida, o Comitê Consultivo sobre Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC), que é uma subcomissão do Comitê Australiano de Avaliação de Medicamentos (ADEC), já recebeu sete notificações de reações hepáticas com esta planta.

Tabela: Reações adversas de alguns medicamentos complementares

Medicamento complementar	Reação adversa
<i>Aristolochia</i> sp*	Insuficiência renal
Produtos apícolas	Anafilaxia
Black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	Insuficiência hepática
<i>Echinacea</i> sp	Reações alérgicas
<i>Ginkgo biloba</i>	Interação com varfarina → sangramento
Guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	Agitação, insônia, nervosismo, arritmias, taquicardia, etc (sobredose de cafeína)
Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	Diminuição da eficácia da ciclosporina e contraceptivos orais; Síndrome serotoninérgica com ISRS e tramadol

* Ingrediente não permitido na Austrália

Os medicamentos complementares também podem interagir com outros medicamentos. A erva de São João, por exemplo, pode levar à redução das concentrações plasmáticas de diversos medicamentos⁸, incluindo a ciclosporina e contraceptivos orais, e pode causar síndrome serotoninérgica quando usada com ISRS (inibidores seletivos da recaptção de serotonina) ou tramadol.⁸ Diversas plantas, incluindo o Alho (*Allium sativum*), Ginseng Coreano (*Panax ginseng*), e *Ginkgo biloba*, apresentam interações documentadas com a varfarina,⁸ e há alguma evidência de que a gluco-

samina e o *Vaccinium* sp⁹ possam aumentar a atividade da varfarina, potencializando o risco de sangramentos.

Os profissionais de saúde devem investigar o uso de medicamentos complementares pelos pacientes. Quando houver suspeita de reação adversa ou interação envolvendo um medicamento complementar, recomenda-se ações junto ao paciente e(ou) profissional de saúde responsável pela prescrição, quando for o caso, para averiguar a importância clínica do evento e notificá-lo à Unidade de Farmacovigilância da Anvisa¹ ou outro centro de farmacovigilância.

⁹ Não foi encontrada uma definição oficial, no Brasil, para medicamentos complementares. Outros termos equivalentes, não oficiais, utilizados no Brasil são, entre outros: medicamentos alternativos, medicamentos não-convencionais.

⁸ Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 357, de 28 de fevereiro de 2002 (DOU 04.03.2002). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/357_02re.htm

¹ Sítio da Anvisa para notificação de suspeita de reação adversa a medicamento: <http://www.anvisa.gov.br/notifica/index.htm>



Referências

- MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. The escalating cost and prevalence of alternative medicine. *Preventive Medicine* 2002;35:166-173.
- McEwen J. What does TGA approval of medicines mean? *Australian Prescriber* 2004;27:156-8.
- Saper RB, Kales SN, Paquin J, et al. Heavy metal content of Ayurvedic herbal medicine products. *JAMA* 2004;292:2868-73.
- Anonymous. Problems with caffeine. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2000;19:3.
- Anonymous. Allergic reactions with echinacea. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 1999;18:3.
- Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002;177:440-1.
- Lontos S, Jones RM, Angus PW, Gow PJ. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *Med J Aust* 2003;179:390-1.
- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000;355:134-8.
- Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;327:1454.

Evidência Farmacoterapêutica

Voriconazol

VFEND® (Pfizer): pó para suspensão oral 40 mg/mL, comprimido revestido 50 e 200 mg, pó liofilizado para infusão 200 mg.¹

Voriconazol é um composto triazólico, ativo, *in vitro*, contra diversas espécies de fungos, incluindo algumas resistentes a anfotericina B (*Fusarium*, *Scedosporium*) e fluconazol (*Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida krusei* e outras espécies de *Candida*).²

A aspergilose é uma infecção causada por fungo do gênero *Aspergillus*, principalmente a espécie *A. fumigatus*, embora *A. flavus* e *A. niger* também sejam importantes. Normalmente, afeta pacientes imunodeprimidos, sendo fatal em 40 a 90% dos pacientes, mesmo quando tratados. Anfotericina B, convencional ou lipossomal, é o tratamento de primeira escolha, embora a resposta clínica média seja de apenas 37%. O itraconazol é a segunda opção de tratamento, seguido da caspofungina. O voriconazol é uma nova alternativa para os casos de falha terapêutica ou intolerância aos tratamentos já disponíveis.^{3,4,5}

A candidíase é causada por fungos do gênero *Candida*, microorganismo comensal comumente encontrado no trato gastrointestinal, boca e vagina; que se tornam patogênicos quando há deficiência nos mecanismos naturais de defesa. *C. albicans* é a espécie mais comumente associada com infecções, embora possam ocorrer com *C. glabrata* (*Torulopsis glabrata*), *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, e *C. tropicalis*. O tratamento de escolha para a forma invasiva é a anfotericina B, podendo esta ser associada a flucitosina. O fluconazol é tratamento de segunda escolha, em infecções por *C. albicans*, particularmente em pacientes com SIDA, devido a mielotoxicidade da flucitosina. O voriconazol, novo antifúngico, com amplo espectro de ação, é alternativa para os casos de resistência ao fluconazol.^{3,4,5}

Os principais ensaios clínicos publicados, que avaliaram a eficácia comparativa do voriconazol com anfotericina B ou fluconazol (Ally R *et al.*, 2001, n = 487; Walsh TJ *et al.*, 2002, n = 837; Herbrecht R, *et al.*, 2002, n = 391), apresentaram deficiências metodológicas importantes. Portanto, embora eficaz, até o momento não há demonstração de superioridade do voriconazol em relação a anfotericina B e ao fluconazol.^{6,7,8}

O voriconazol deve ser reservado para casos de aspergilose invasiva, infecções graves causadas por *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, ou candidíase invasiva resistente ao fluconazol.^{3,4,5}

Referências bibliográficas:

- PRVS. Produtos e Registros em Vigilância Sanitária. Versão Eletrônica. Optionline Ltda. São Paulo, 2005.
- Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- Voriconazole. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado. Vol. 124, 2005.
- Antifungals: choice of antifungal. In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado. Vol. 124, 2005.
- British National Formulary (BNF) 49th edition. Acessado em 13.05.2005: <http://www.bnf.org>.
- Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, *et al.* A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001 Nov; 33: 1447-54.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarius HM, Petersen F, Raffalli J, *et al.* Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002 Jan; 346(4): 225-34.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002 Aug; 347(6): 408-15.

Novas Publicações

Medicamentos alemães no Terceiro Mundo avaliados por instituição alemã

A indústria farmacêutica alemã é líder mundial em exportação de medicamentos. Por isso, uma boa compreensão de seu comportamento mercadológico pode ilustrar as práticas dos demais representantes deste segmento.

Em um estudo, realizado pela ONG alemã BUKO Pharma-Kampagne, pela quinta vez, foram avaliados mais de 2.500 medicamentos comercializados em 46 países do Terceiro Mundo, incluindo o Brasil, por empresas alemãs. Os resultados mostram

que 39% dos medicamentos analisados foram classificados como irracionais e apenas 49% como essenciais segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde. Estes dados abalam a boa imagem da indústria farmacêutica alemã.

Neste contexto, é interessante observar o duplo padrão de conduta: 77% dos medicamentos classificados como irracionais não são comercializados pelo mesmo fabricante na Alemanha.

O quadro seguinte apresenta as razões para a classificação de boa parcela dos medicamentos como irracionais.

Esta publicação fornece informação essencial sobre a utilidade dos medicamentos comercializados por indústrias alemãs no Terceiro Mundo.

As indústrias farmacêuticas não têm compromisso com as