



FARMACOTERAPÊUTICA

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

Ano V - Número 06
Nov/Dez/00
ISSN 1413-9626

Editorial

Chegamos ao final de mais um ano - neste, em especial -, quando se findam o século e o milênio, e nos sentimos contentes com os resultados alcançados e perseverantes para realizar tantos outros projetos que se encontram em andamento ou idealizados.

Esperamos iniciar o novo milênio com um ano repleto de realizações, concretizando sonhos antigos, como nos tornarmos centro de referência da Opas, na área de informação sobre medicamentos, assim como executarmos o projeto de farmacovigilância para o Distrito Federal.

Nesse íterim, buscaremos revestir tanto o boletim Farmacoterapêutica, como a página do Cebrim, no *site* do Conselho Federal de Farmácia, de todo nosso profissionalismo, entusiasmo e disposição de avançar; avançar em novas linhas de atuação e, principalmente, em qualidade.

Para o próximo ano, planejamos criar novas seções para o Boletim, como a de novos medicamentos lançados no mercado, facilitando ao farmacêutico o acesso a informações idôneas para sua atuação profissional. Esperamos que seja bem recebida.

Nesta edição, em especial, tratamos de três medicamentos que nos parecem merecer atenção, dada a gravidade das enfermidades envolvidas: a fenil-

propranolamina, recentemente proibida de comercialização pela Anvisa; a citicolina, utilizada na terapêutica de pacientes com lesões cerebrais graves, e o títatrícol, largamente utilizado nos tratamentos de obesidade, no Brasil.

Esperamos contribuir, através desta publicação, com a atuação dos profissionais da saúde para a racionalização do uso destes medicamentos, através de uma orientação adequada a seus pacientes.

Desejamos a todos os leitores um Feliz Natal e um Ano Novo repleto de realizações.

Micheline Marie M. de A. Meiners
Conselheira Federal
Coordenadora do Cebrim

CEBRIM Centro Brasileiro de Informações 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 Informações 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
home page: <http://www.cff.org.br/cebrim>

os riscos do uso da fenilpropranolamina: AS BASES CIENTÍFICAS PARA A RETIRADA DO MERCADO*

Rosaly Correa-de-Araujo, médica, MSc, PhD
Diretora do Depto. de Geriatria e Saúde Internacional
American Society of Consultant Pharmacists
Alexandria, VA - EUA

Introdução

A fenilpropranolamina é uma amina simpatomimética sintética, que foi utilizada como descongestionante em produtos para tosse, resfriado e em supressores do apetite, os quais requerem ou não prescrição médica. Esta amina esteve no mercado farmacêutico, por muitos anos, mas preocupações com o uso seguro da mesma foram levantadas, desde 1969, através da publicação de casos nos quais

o uso de fenilpropranolamina isolada ou em combinação com outros fármacos foi associado ao desenvolvimento de hemorragia cerebral, particularmente, após a administração, em mulheres jovens, da primeira dose de agentes supressores do apetite contendo fenilpropalamina.¹⁻⁸

Recentemente, resultados de um estudo de tipo caso-controlado envolvendo homens e mulheres de 18 a 49 anos de idade, os quais foram hospitalizados, em decorrência de hemorragia subaracnóide-

de ou hemorragia intracerebral, mostrou que mulheres que tomam supressores de apetite contendo fenilpropanolamina aumentam, em 15 vezes, quando comparadas com outras mulheres, a chance de sofrer hemorragia cerebral, enquanto que aquelas que utilizam, pela primeira vez, medicamentos para tosse ou resfriados contendo fenilpropanolamina, aumentam em três vezes a chance de sofrer esta complicação.⁹

O estudo da Universidade de Yale

O estudo desenvolvido pelo grupo da Universidade de Yale contou com 702 pacientes (entre os quais 425 [61%] apresentaram hemorragia subaracnóide e 277 [39%] apresentaram hemorragia cerebral) e 1376 indivíduos controle. O pareamento por idade foi possível para 1367 controles (99%) e o pareamento por etnicidade foi possível para 1321 controles (96%). Com relação à associação entre hemorragia cerebral e uso de qualquer produto contendo fenilpropanolamina, durante três dias, a *odds ratio* ajustada foi de 1,49 (limite mais baixo de intervalo de confiança unilateral de 95% foi de 0,93, com $p = 0,084$). Para a associação entre hemorragia cerebral e o uso de produtos para tosse ou resfriado contendo fenilpropanolamina, durante três dias, a *odds ratio* ajustada foi de 1,23 (limite mais baixo de intervalo de confiança unilateral de 95% foi de 0,75, com $p = 0,245$).

Para a associação entre hemorragia cerebral e o uso de supressores do apetite contendo fenilpropanolamina, durante três dias, a *odds ratio* ajustada foi de 15,92 (limite mais baixo de intervalo de confiança unilateral de 95% foi de 2,04, com $p = 0,013$). Para a associação entre o risco de hemorragia cerebral em mulheres e o uso de supressores do apetite contendo fenilpropanolamina, a *odds ratio* ajustada foi de 16,58 (limite mais baixo de intervalo de confiança unilateral de 95% foi de 2,22, com $p = 0,011$). Entre mulheres que utilizavam, pela primeira vez, produtos contendo fenilpropanolamina, a *odds ratio* ajustada foi de 3,13 (limite mais baixo de intervalo de confiança unilateral de 95% foi de 1,05, com $p = 0,042$).

Utilizando-se a incidência diária da taxa de hemorragia cerebral de 0,6 por milhão de pessoas, na faixa etária de 35 a 54 anos, e, assumindo uma faixa de *odds ratio* de 1,51 a 16,58, estimou-se que uma em cada 107.000 a 3.268.000 mulheres que

utilizam supressores de apetite, durante três dias, deverá sofrer hemorragia cerebral causada pelo uso de fenilpropanolamina.^{8, 12}

Relevância do estudo

Os seguintes achados favorecem a força dos resultados deste estudo:^{8, 12}

1. *Odds ratio* elevadas, com significância estatística
2. A magnitude da *odds ratio* relativa ao uso de supressores de apetite contendo fenilpropanolamina (15,92), bem como à relativa ao uso, pela primeira vez, de produtos contendo fenilpropanolamina (3,140; a magnitude se manteve mesmo, após ajustamento para características clínicas importantes).
3. Hemorragia cerebral associada a duas formulações importantes contendo fenilpropanolamina – formulações para tosse/resfriado e supressores de apetite.

Possíveis limitações do estudo

As limitações potenciais deste estudo são reconhecidas pelos próprios autores, tais como:^{8,12}

1. Exclusão de casos de óbito e de pacientes com os quais a comunicação não foi possível – isto se relaciona com viés de prevalência/incidência, o qual pode ocorrer caso sobreviventes de uma doença potencialmente fatal tenham um perfil clínico diferente daqueles que morreram.
2. Limitação do subgrupo de análise dado ao número de indivíduos controles e experimentais expostos à fenilpropanolamina ($n = 60$).
3. Os entrevistadores não estavam cegos ao status de indivíduos, isto é, controles ou experimentais, e alguns conheciam os objetivos do estudo.

A posição da Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos

Embora o risco de se desenvolver hemorragia cerebral, através do uso de fenilpropanolamina ou de produtos contendo fenilpropanolamina atualmente disponíveis no mercado seja muito pequeno, a seriedade de uma hemorragia cerebral e a incapacidade de se prever quais os indivíduos sob o risco de desenvol-

ver tal complicação levaram a FDA a tomar medidas contra o seu uso.

Os resultados do estudo da Universidade Yale, os relatos de casos publicados, desde 1969, associando a fenilpropanolamina ao desenvolvimento de hemorragia cerebral e a contínua notificação de casos para a FDA sobre efeitos adversos da fenilpropanolamina foram fatores importantes na conclusão da comissão de especialistas da FDA. A comissão concluiu que os riscos associados ao uso de medicamentos contendo fenilpropanolamina ultrapassam os benefícios que tais produtos possam trazer, principalmente, porque os mesmos são utilizados para tratar condições não graves.

Em 6 de novembro de 2000, a FDA advertiu os profissionais da saúde, a indústria farmacêutica e a população americana quanto aos riscos do uso de fenilpropanolamina e anunciou que estará tomando as devidas providências para remover a fenilpropanolamina da composição de todos os medicamentos disponíveis no mercado atualmente; ao mesmo tempo requisitou que a indústria farmacêutica retire voluntariamente do mercado os produtos contendo fenilpropanolamina. A FDA alertou consumidores sobre os riscos acima discutidos, solicitando que se evite o uso de fenilpropanolamina ou de medicamentos contendo fenilpropanolamina e que consumidores discutam com seus provedores de saúde ou farmacêuticos sobre a utilização de medicamentos alternativos que não contenham fenilpropanolamina.^{9, 10, 11, 12}

Nos Estados Unidos, cerca de 400 produtos contêm fenilpropanolamina em sua composição.^{13,14} Em resposta à FDA, indústrias farmacêuticas, como a SmithKline Beecham, Bayer Corporation e Novartis, anunciaram o compromisso de atender a solicitação do governo de retirar os medicamentos e de manter a confiança que consumidores sempre tiveram em seus produtos.

Referências

1. Humberstone PM. Hypertension and cold remedies. *BMJ* 1969; 1:846.
4. Puder KS; Morgan JP. Persuading by citation: an analysis of the references of fifty-three published reports of phenylpropanolamine's clinical toxicity. *Clin Pharmacol Ther* - 1987 Jul; 42(1): 1-9.
5. Glick R; Hoying J; Cerullo L; Perlman S. Phenylpropanolamine: an over-

- the-counter drug causing central nervous system vasculitis and intracerebral hemorrhage. Case report and review. *Neurosurgery* - 1987 Jun; 20(6): 969-74.
6. Forman HP, Levin S, Stewart B, et al. Cerebral vasculitis and hemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenylpropanolamine: case report and review of the literature. *Pediatrics*. 1989; 83:737-41.
 7. Johnson DA; Etter HS; Reeves DM. Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. *Am J Med* - 1990 Aug; 89(2): 195-208.
 8. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *New Engl J Med* Nov 6, 2000. <http://www.nejm.org/content/kernan/1.asp>
 9. Food and Drug Administration. FDA talk paper on Phenylpropanolamine (PPA). November 6, 2000. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS?ANS01051.html>
 10. Food and Drug Administration. Public Health Advisory. Safety of Phenylpropanolamine (PPA). November 6, 2000. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ppa/science.htm> <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ppa/advisory.htm>
 11. Food and Drug Administration. Questions and answers about phenylpropanolamine. November 6, 2000. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ppa/qa.htm>
 12. Food and Drug Administration. Yale Hemorrhagic Stroke Project: Final Study Report. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ppa/default.htm>
 13. SmithKline Beecham voluntarily withdraws products containing phenylpropanolamine. November 7, 2000. Press release.
 14. Novartis voluntarily recalls cold/allergy products containing phenylpropanolamine in U.S. November 8, 2000. Press release.
- (*) Nota do editor: A Anvisa, através da Resolução - RDC nº 96, de 8 de novembro de 2000 (DOU de 10/11/2000), suspendeu, “como medida de segurança sanitária, a fabricação, a distribuição, a comercialização/venda e a dispensação dos medicamentos que contenham em sua fórmula, isolada ou associada, a substância FENILPROPANOLAMINA e seus sais”, ficando também “proibida a manipulação de fórmulas magistrais que contenham a substância FENILPROPANOLAMINA e seus sais.”

Dia-a-dia

PERGUNTA 1 (solicitante MLB, nº 713/2000)

Quais as indicações da citicolina? Sua eficácia é comprovada? Seria adequada sua inclusão no formulário de padronização de um hospital?

RESPOSTA

Citicolina (citidina difosfato de colina, CDP-colina), derivado da colina e citidina, está envolvida na biossíntese da lecitina e há sugestões de que este medicamento aumente o fluxo sanguíneo e o consumo de oxigênio pelo cérebro. Alguns estudos relacionam a citicolina com a melhora sintomática em pacientes com doença de Parkinson, quando associada a um tratamento com levodopa.

A bula aprovada pelo Ministério da Saúde referente ao medicamento Somazina® (Sintofarma) indica-o para “... *tratamento de pacientes com lesões cerebrais graves de etiologia vascular ou traumática, com ou sem perda de consciência. Também está indicado no tratamento das seqüelas de lesões vasculares cerebrais ou de traumatismo craniano e nas manifestações neurológicas de insuficiência vascular cerebral, incluindo perturbações psíquicas e diminuição do rendimento intelectual. Na demência senil para tratamento dos danos degenerativos e doença vascular cerebral crônica.*” **Entretanto, até o momento, não há evidências conclusivas da eficácia da citicolina nessas condições patológicas.**

A citicolina não está aprovada em vários países como, p.ex., EUA, Canadá, Reino Unido, Noruega, Austrália e Nova Zelândia, e a maioria dos estudos que avaliam este fármaco apresentam deficiências metodológicas, requerendo-se estudos randomizados, controlados e com maior prazo de acompanhamento dos pacientes para que se possa estabelecer o real papel da citicolina na terapêutica. **Até que estudos complementares estejam disponíveis, a inclusão da citicolina em formulários hospitalares não é recomendada.**

Referências:

1. Drugdex®. In: CCIS – Micromedex Inc. Versão Eletrônica, vol. 106, 2000.

2. Reynolds RJ. Martindale - The extra pharmacopoeia. In: CCIS – Micromedex Inc. Versão Eletrônica, vol 106, 2000.
3. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 4, 2000. Oxford: Update Software.
4. Index Nominum®. In: CCIS – Micromedex Inc. Versão Eletrônica, vol 106, 2000.

Respondido por Rogério Hoefler e Carlos Vidotti

Pergunta 2 (solicitante PL, nº 761/2000)

Quais os efeitos adversos do medicamento tiratricol no tratamento da obesidade?

Resposta

O tiratricol é um metabólito da tri-iodotironina que, embora seja menos ativo que os hormônios tireoideanos, apresenta ação supressora sobre a secreção do hormônio estimulante da tireóide (TSH). O extrato de tireóide foi o primeiro medicamento que se tem registro, em 1893, para ser usado contra a obesidade, mas seu uso foi abandonado, devido a sérios problemas registrados resultantes do *catabolismo ósseo e muscular*.

O tiratricol é comercializado, no Brasil (Bieso®, Liporex LP®, Redulip®, Triac®, Trimag®), sendo indicado pelos fabricantes “*como coadjuvante à dieta no tratamento das lipodistrofias localizadas, sobrecargas lipídicas, obesidade*”, como consta nas bulas aprovadas pelo Ministério da Saúde. Nos EUA, o tiratricol é aprovado **exclusivamente** para uso em associação com a levotiroxina em pacientes com **câncer** bem diferenciado da tireóide que sejam intolerantes a doses terapêuticas da levotiroxina administrada isoladamente.

Fundamentado no registro brasileiro, o tiratricol tem sido utilizado indiscriminadamente para o tratamento da obesidade, mesmo em indivíduos com metabolismo basal normal, explorando-se seu