



FARMACOTERAPÊUTICA

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

Ano V - Número 05
Set/Out/00
ISSN 1413-9626

Farmacovigilância: cisaprida foi retirada do mercado, nos EUA e Canadá, mas continua, no Brasil.

A cisaprida é usada no tratamento do refluxo gastro-esofágico, gastroparesias (dificuldade de esvaziamento do estômago) e outras desordens do movimento gastrointestinal. Em julho último, a Janssen, produtora do medicamento Prepulsid®, que contém cisaprida, em acordo com a FDA, decidiu retirá-lo voluntariamente do mercado norte-americano, devido a complicações cardíacas provocadas pela droga. Logo depois (em agosto), a empresa tomou tal decisão, no Canadá, também em acordo com o órgão de saúde daquele país.

Embora rara, existe a possibilidade de sérias complicações cardíacas, incluindo arritmias, e mortes repentinas associadas ao uso da cisaprida. Nos EUA, a FDA registrou, desde o início da sua comercialização, em 1993, até dezembro de 1999, um total de 341 informes de anormalidades do ritmo cardíaco, incluindo 80 mortes. A cisaprida foi introduzida, no Canadá, em 1990 e, até fevereiro deste ano, a *Health Canadá* recebeu 44 notificações de suspeita de alterações no ritmo cardíaco associadas ao seu uso, incluindo dez mortes.

A maioria destes episódios ocorreram em pacientes com condições de risco aumentadas ou que tomavam outros medicamentos, como indicado a seguir.

A cisaprida é contra-indicada em pacientes que tenham o intervalo QT aumentado. Esta anormalidade pode ser congênita, mas pode estar presente em pacientes com:

- Doença cardíaca;
- Diabetes mellitus;
- Anormalidades eletrolíticas.

Está contra-indicada a associação da cisaprida com:

- Antibióticos macrolídeos (p.ex.: eritromicina, claritromicina);
- Antifúngicos azólicos (p.ex.: fluconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol);
- Inibidores da protease do HIV (p.ex.: indinavir, ritonavir).

Por várias vezes, durante a comercialização, foram feitas mudanças na bula do produto, alertando aos profissionais e aos pacientes sobre os riscos do medicamento. Entretanto, isto não foi suficiente para prevenir a ocorrência de casos de arritmias e mortes.

Na maioria dos casos, existem tratamentos alternativos para as disfunções gastrointestinais para as quais a cisaprida é usada, sendo que, em crianças, o tratamento medicamentoso é controverso, uma vez que o refluxo

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>

gastro-esofágico é auto-limitado. A critério médico, podem ser utilizados inibidores H₂ (p.ex.: cimetidina, ranitidina). No Canadá, o uso do Prepulsid® foi restrito a um programa de acesso especial do Sistema de Saúde do Canadá para pacientes que não respondem a tratamentos alternativos. Neste programa, o médico prescriptor tem a responsabilidade de restringir o uso deste medicamento àqueles pacientes para os quais a terapia alternativa seja inadequada ou ineficaz. Contudo, a indústria fabricante já informou que irá limitar a disponibilidade do Prepulsid® para aqueles pacientes que tenham uma pequena ou nenhuma alternativa medicamentosa como tratamento para a suas debilidades e possivelmente em condições de risco de vida.

No Brasil, como divulgado no último boletim *Farmacoterapêutica* (Ano V nº 4), a Anvisa determinou, em julho último, que medicamentos à base de cisaprida passassem a ter venda sujeita a receita de controle especial em duas vias, determinou mudanças da rotulagem e alertou aos prescritores “que sejam rigorosamente observados:

1. a relação risco X benefício;
2. a **proibição** de indicação terapêutica para o tratamento/uso em dispepsia não ulcerosa ou dispepsia funcional; obstipação intestinal funcional; prematuros e tratamento curativo de refluxo esofágico;
3. o acompanhamento clínico e realização de exames complementares periódicos, considerando caso a caso.” (grifo nosso).

Infelizmente, pela falta de um sistema de farmacovigilância oficial, no Brasil, não sabemos da ocorrência de casos de complicações cardíacas ou mortes pelo uso da cisaprida. Não sabemos também se a medida adotada pela Anvisa teve alguma influência sobre os prescritores.

Como a maioria destes episódios ocorreram em pacientes com condições de risco aumentadas ou que tomavam outros medicamentos **recomenda-se que os consumidores deste medicamento sejam informados, para que entrem em contato com seus médicos o mais breve possível, para discutir um tratamento alternativo.**

Referências

1. Food and Drug Administration. Talk Paper T00-14. Janssen Pharmaceutical stops marketing cisapride in the US. Internet: www.fda.gov, 23.03.2000.;
2. Health Action International. Cisapride is being withdrawn in Canada. Internet: www.haiweb.org; 31.03.2000.
3. Australian Prescriber. Warnings for cisapride. Aust Prescr 2000; 23;59. Internet:www.australianprescriber.com;
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RE n.º 611, de 13 de julho de 2000. Internet: www.anvisa.gov.br/divulga/informes/cisaprida.htm.
DRUGDEX®: CCIS Micromedex Inc. Versão Eletrônica, Vol. 105, 2000.

ESTABILIDADE

PERGUNTA

Qual a estabilidade da anfotericina B injetável, nas formas lipossomal e complexo lipídico?

RESPOSTA

1. Anfotericina B lipossomal: os frascos fechados devem ser armazenados em temperatura de 2° a 8° C. Após reconstituição com água estéril, a solução, contendo 4 mg/ml de anfotericina B, pode ser armazenada, por até 24 horas, à temperatura entre 2° a 8° C e não deve ser congelada. Após completa diluição com glicose a 5%, a infusão deve ser iniciada dentro de seis horas. Passado este tempo, a porção não utilizada deve ser descartada.

2. Anfotericina B complexo lipídico: os frascos inviolados devem ser armazenados em temperatura de 2° a 8° C e devem ser protegidos da luz. Não devem ser congelados. Após a diluição com glicose a 5%, esta formulação de anfotericina B é estável por 48 horas à temperatura entre 2° e 8° C e, adicionalmente, por mais seis horas, à temperatura ambiente. Passado este tempo, a porção não utilizada deve ser descartada.

Referências

1. DRUGDEX®: CCIS Micromedex Inc. Versão Eletrônica, Vol. 105, 2000.
2. AHFS Drug information 2000. Bethesda: ASHP, 2000.

Respondida por Emília Vitória Silva.

PERGUNTA 1 (solicitante E., nº 581/2000)

Solicito informações gerais sobre o medicamento ZADAXIN®.

RESPOSTA

Descrição: O medicamento ZADAXIN® (produzido pela SciClone Pharmaceuticals, na Itália e EUA) contém a alfa-1 timosina como substância ativa, um peptídeo tímico com atividade imunomoduladora.

Posologia: Para o tratamento da hepatite B crônica, a alfa-1 timosina é administrada em doses de 1,6 mg ou 0,9 mg/m², via subcutânea (SC), duas vezes por semana. No tratamento da hepatite C, emprega-se 1,6 mg, duas vezes por semana, via SC, combinada com interferon alfa-2b recombinante. Para o tratamento da hepatite D, emprega-se uma dose de 0,9 mg/m², duas vezes por semana, por seis meses. Doses subcutâneas de 0,9 mg/m², duas vezes por semana, por até dez doses, tem sido empregado como um adjuvante para a vacina da Influenza e da hepatite B. No tratamento do carcinoma pulmonar não-células pequenas, emprega-se 0,9 mg/m², duas vezes por semana, via SC.

Farmacocinética: A alfa-1 timosina apresenta boa absorção após administração SC, com pico plasmático ocorrendo em uma a três horas. Os níveis séricos declinam até valores anteriores ao tratamento em 24 horas após a administração.

Precauções: Não há relato de significativa toxicidade local ou sistêmica nas doses usuais de alfa-1 timosina.

Aplicações clínicas: A alfa-1 timosina é usada para aumentar a função imunológica em uma variedade de situações, incluindo hepatite B, hepatite C, hepatite D, câncer pulmonar não-células pequenas, SIDA e melanoma maligno. Foi utilizada, ainda, para aumentar as respostas de anticorpos para a vacina influenza em pacientes sob hemodiálise, idosos e para vacina da hepatite B em pacientes sob hemodiálise. **Contudo, estudos adicionais são necessários para avaliar o papel da alfa-1 timosina na terapêutica sendo que, até o presente momento, a alfa-1 timosina deve ser considerada alternativa para o interferon alfa-2b (primeira escolha) no tratamento da hepatite B crônica.**

Nos EUA, a alfa-1 timosina é aprovada como “orphan drug” *, desde 1991, para o tratamento de hepatite B crônica ativa e, desde 1998, para o tratamento da anomalia de DiGeorge.

(*) Orphan drug – designação para medicamentos destinados a tratamento de doenças raras, cujo fabricante recebe incentivos fiscais e de exclusividade, para a manutenção no mercado.

Referência:

1. Drugdex®. Micromedex, vol 105, 2000.

Respondido por Rogério Hoefler

PERGUNTA 2 (solicitante M.A.N.M., nº 486 /2000)

Solicita análise do uso dos medicamentos Reopro® e tirofíbano.

RESPOSTA

Os fármacos abciximab (Reopro® - Eli Lilly), e o tirofíbano (Agrastat® - Merck Sharp & Dohme) são antagonistas do complexo heterodímero GPIIb/IIIa, que é um receptor que media diversos fenômenos, como agregação plaquetária, adesão da plaqueta ao colágeno, adesão do fibroblasto à vitronectina e ligação dos leucócitos às células endoteliais e proteínas da matriz.

O primeiro antagonista GPIIb/IIIa plaquetário foi desenvolvido, a partir de anticorpos monoclonais murinos. Estes anticorpos inibem completamente a agregação plaquetária *in vitro* e em modelos animais, prevenindo a trombose e aumentando a atividade dos agentes trombolíticos. Devido ao risco de reações imunogênicas, desenvolveu-se, por recombinação genética, o fármaco abciximab, anticorpo monoclonal quimérico c7E3 Fab. Com o passar dos anos, outros novos agentes foram desenvolvidos. Uma série de antagonistas GPIIb/IIIa sintéticos não peptídeos foram desenvolvidos, entre eles está o derivado peptídico tirofíbano.

O mecanismo de ação de ambas as drogas, abciximab e tirofíbano, dá-se através da ligação da droga aos receptores glicoproteicos GPIIb/IIIa na superfície das plaquetas e, deste modo, prevenindo a **agregação plaquetária**. Cada um destas drogas foi comparada em ensaios clínicos randomizadas com placebo em pacientes que submeter-se-iam à intervenção coronária percutânea, mas estudos comparativos randomizados entre elas não foram realizados.

Farmacocinética:

- Abciximab: a agregação plaquetária é quase completamente inibida após duas horas do início do tratamento; a recuperação da agregação plaquetária é evidente 48 horas, após a descontinuação de sua infusão.

- Tirofíbano: a agregação plaquetária ocorre cinco minutos, após o início da administração intravenosa; o tempo de sangramento retorna ao normal dentro de três a oito horas, após o término de sua infusão.

Quanto às reações adversas, a ocorrência de sangramento é a mais frequentemente observada. Estudos demonstram que pacientes usuários de abciximab

apresentaram um acréscimo significativo nas complicações de sangramento nas primeiras 48 horas. Isto pode ser devido à cobertura da função plaquetária por 24 a 48 horas, após a descontinuação da infusão. O sangramento ocorre usualmente no local de acesso da artéria femoral, mas também pode ocorrer hemorragia intracraniana, retroperitoneal, gastrointestinal e genitourinária. Alguns pacientes desenvolvem trombocitopenia.

Para o tratamento com tirofibanato, o sangramento também é a complicação mais comum. Um estudo envolvendo 3232 pacientes com angina instável, randomizados para receber ácido acetilsalicílico + tirofibanato ou ácido acetilsalicílico + heparina demonstrou que 2,4% dos pacientes do grupo do tirofibanato necessitaram de transfusão. Outro estudo envolvendo 1915 pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio não onda Q, submetidos a tratamento com ácido acetilsalicílico + heparina ou tirofibanato ou ácido acetilsalicílico + heparina + tirofibanato demonstrou que 4% dos que receberam heparina + tirofibanato necessitaram de transfusão. Este estudo foi interrompido devido ao aumento significativo de mortes nos pacientes que tomaram somente o tirofibanato. O uso de tirofibanato é aceito em conjunto com a heparina, mas estudos complementares são necessários para melhor definir a segurança e efetividade desta associação.

Abciximab: Reopro® (Eli Lilly) - apresentação: 2 mg/mL, embalagem com 5 mL (10 mg), fr. ampola. Preço ao consumidor: R\$ 1178,92.

Dose usual (adulto):

Inicial – 0,25mg/kg IV bolus (em 5 minutos) 10-60 minutos antes da angioplastia.

Manutenção – 10 mcg/min IV infusão por 12 horas.

Tirofibanato: Agrastat® (Merck Sharp & Dohme) – apresentação: 0,05 mg/mL, embalagem com 50 mL (0,25 mg), fr. ampola. Preço ao consumidor: R\$ 550,44

Dose usual (adulto):

Inicial – 0,4mcg/kg/min (em 30 minutos)

Manutenção – 0,1mcg/kg/minuto

Até o momento, a escolha da melhor alternativa pauta-se nos parâmetros farmacocinéticos e no custo do tratamento.

Referências

1. Speight TM, Holford NFG. Avery's Drug Treatment. 4 ed. New Zealand: Adis, 1997
 2. Dyke CM. Safety of glycoprotein IIB-IIIa inhibitors: a heart surgeon's perspective 1999 Oct. Am Heart J; 138: 307-16.
 3. Kereiades DJ et al. Time course, magnitude, and consistency of platelet inhibition by abciximab, tirofibanato, or eptifibatide in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention 1999 Aug 15. Am J Cardiol; 84(4):391-5.
 4. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. In: CCIS – Micromedex Inc. vol 105, 2000.
 5. Anon. New Drugs. Aust Prescr 1999;22;4:95-8.
 6. Anon. New Drugs. Aust Prescr 1996;19;3:81-3.
 7. Eli Lilly. Serviço de atendimento ao consumidor. Tel: 0800 134333, 11.10.2000.
 8. Merck Sharp & Dohme. Serviço de atendimento ao consumidor. Tel: 0800 122232, 11.10.2000.
- Laf Systems. Internet: <http://www.lafsystems.com.br/>, 11.10.2000.

PUBLICAÇÕES FUNDAMENTAIS EM FARMACOLOGIA E FARMACOLOGIA CLÍNICA

• FOYE, MEDICINAL CHEMISTRY • GOODMAN & GILMAN, PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS • KOROLKOVAS, DICIONÁRIO TERAPEUTICO GUANABARA • LUND, WALTER (ED): THE PHARMACEUTICAL CODEX • MARTINDALE: THE EXTRA PHARMACOPOEIA • OLIN, DRUG FACTS AND COMPARISONS • PDR GENERICS • PDR GUIDE TO DRUG INTERACTIONS SIDE EFFECTS INDICATIONS • PDR PHYSICIANS' DESK REFERENCE • PDR FOR NON-PRESCRIPTION DRUGS • RANG & DALE, PHARMACOLOGY • STEDMAN, DICIONÁRIO MÉDICO • THE MERCK INDEX • USP XXIII + NATIONAL FORMULARY XVIII • USP DI - UNITED STATES PHARMACOPOEIA DRUG INFORMATION • USP DICTIONARY USAN • ZANINI, GUIA DE MEDICAMENTOS

LIVRARIA CIENTÍFICA ERNESTO REICHMANN

(1936 - 2000)
64 anos

DDG: 0800 - 12 - 1416

MATRIZ (Metró República):

Rua Dom José de Barros, 168, 6º andar. CEP: 01038-000
Centro São Paulo -SP; Tel: (11) 255-1342/214-3167
Tel/Fax.: (11) 255-7501

FILIAL (Metró Santa Cruz):

Rua Napoleão de Barros, 639. CEP: 04024-002
Vila Clementino São Paulo - SP
Tel.: (11) 573-4381; Tel/Fax: (11) 575-3194

MICROMEDEX / DRUGDEX:

A melhor base de dados norte-americana em medicamentos.
CD-ROM Professional Ltda.: 34-236-1096 (MG); 11-289-7628
(SP); 21-567-2229 (RJ). E-mails: celso@triang.com.br
(MG); cdromsp@hipernet.com.br (SP); cdromrj@ibm.net (RJ).