

NOTÍCIAS SOBRE MEDICAMENTOS DRUG INFORMATION

Maria Isabel FISCHER; Aline L. CAMARGO

CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS DO RIO GRANDE DO SUL- CIM-RS. Faculdade de Farmácia da UFRGS, Av. Ipiranga 2754. 90610-000 Porto Alegre RS. Fone/Fax 0 ++ 51 316.5281. e-mail: cimrs@farmacia.ufrgs.br

GINGKO BILOBA: DISTÚRBIOS DE NA COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA

O Centro Canadense de Reações Adversas a Medicamentos está analisando relatos de aumento do tempo de protombina, interação medicamentosa com a varfarina, aumento no tempo de coagulação, aparecimento de hematomas subcutâneos e de hemorragia intracraniana associados ao uso de *Gingko biloba*.

Fonte:

WORLD Health Organization. *Gingko biloba: bleeding disorders*. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/pnewslet/npn1-2000.html>>. Acesso em: 22 jul. 2001.

UTILIZAÇÃO DE SAIS DE FERRO: QUEM NECESSITA?

TRATAMENTO

O tratamento da ferropenia tem o duplo objetivo de corrigir a causa e restaurar os níveis de ferro. Por isso, é desaconselhado o tratamento empírico com ferro, já que, em adultos, uma ferropenia pode ser considerada, inicialmente, como um indício de hemorragia. Todavia, pode iniciar-se a ferroterapia até conhecer o resultado do diagnóstico etiológico. Embora o tratamento com sais de ferro possa ser iniciado por via oral, a etiologia da anemia ferropênica vai determinar o tipo de terapia. Em caso de hemorragias contínuas é muito difícil repor os depósitos de ferro e, em pacientes com má absorção intestinal, o ferro oral pode ser ineficaz. Por outro lado, a diminuição da produção de eritropoetina, junto a alterações de funcionamento da medula eritróide, pode conduzir a uma baixa eficácia do ferro administrado, como ocorre em pacientes com nefropatias em fase terminal ou com certas enfermidades inflamatórias. Quando a

resposta à administração de ferro por via oral for insuficiente deverá ser avaliado, através de uma detalhada reavaliação etiológica, o possível emprego de transfusões ou a administração de ferro parenteral.

Ferro oral

No mercado estão disponíveis diversos preparados de ferro para administração oral, sozinho ou associado a outras substâncias. Os sais ferrosos, por serem mais solúveis, são melhor absorvidos que os sais férricos e, entre eles, o sulfato ferroso é considerado o sal de eleição dada sua boa solubilidade e baixo preço, embora outros sais ferrosos (gluconato, fumarato) sejam igualmente eficazes. Em linhas gerais, os ensaios comparativos de eficácia e segurança frente ao sulfato ferroso são praticamente inexistentes e, para alguns sais, nem foram publicados estudos adequados de biodisponibilidade. Nos melhores casos (por exemplo, complexo ferroso-polissacarídeo), a absorção e a intolerância gastrointestinal são similares, ainda que mais caros do que os preparados férricos.

Em princípio, é desaconselhada a administração rotineira de ferro associado a outras substâncias (ácido fólico e vitamina B12), pois, além de serem mais caros, podem dificultar a interpretação da resposta terapêutica, ou aumentar a incidência de reações adversas gastrointestinais. Também é desaconselhado utilizar preparados polivitamínicos com minerais, pois a quantidade de ferro dos mesmos pode ser inadequada. A vitamina C é adicionada, nos medicamentos de sais de ferro, para potencializar sua absorção, mas, para que seja eficaz, são necessários 200 mg ácido ascórbico para cada 30 mg de ferro elementar, o que aumenta a intolerância gástrica.

Os medicamentos com revestimento entérico têm a vantagem de evitar a irritação pela liberação de ferro no estômago, podendo, porém, ser liberado em zonas mais distantes do intestino.

A dose se calcula a partir do conteúdo de ferro elementar do sal escolhido (ver tabela 3). A quantidade diária de ferro varia segundo o tipo de paciente e do grau de deficiência a corrigir:

Adultos. Quando a anemia é moderada, a dose oscila entre 100 e 250 mg/dia de ferro elementar sendo a dose habitual de 150 a 200 mg/dia (2-3 mg/kg/dia). Os pacientes com anemia grave, ou com hemorragias contínuas ou abundantes, podem requerer até 300 a 400 mg/dia. Em caso de ferropenia leve e deficiência nutricional podem ser suficientes valores de 30 a 60 mg/dia.

Idosos. Podem precisar de doses maiores já que absorvem menos ferro, como conseqüência da acloridria, que dificulta a eliminação do revestimento do comprimido. É importante saber que em dois terços dos adultos maiores de 50 anos, a anemia não é somente conseqüência de uma ingestão insuficiente de ferro, também se deve a enfermidades crônicas e inflamatórias.

Gestantes. O *Center for Diseases Control* dos USA recomenda tratar com doses de 60 a 120 mg/dia. Quando o Hc e a concentração de Hb se normalizam, se diminui a dose para 30 mg/dia. Outros autores desaconselham utilizar doses maiores de 200 mg/dia por causar efeitos adversos que limitam o cumprimento do tratamento.

Crianças e adolescentes. Em geral, se administra 3 a 6 mg/kg/dia. Até os 5 anos de idade, a dose padrão é de 3 mg/kg/dia; entre os 5 e 12 anos de idade, se administra um comprimido de 60 mg/dia. Em adolescentes (12 a 18 anos) aumenta para 120 mg/dia, dividida em duas doses.

Tabela 3. Conteúdo de ferro em diversos sais

Sal de Fe	Quantidade (mg)	Fe elementar (mg)
Fumarato ferroso	200	65
Gluconato ferroso	300	35
Glicina sulfato ferroso	225	40
Succinato ferroso	100	35
Sulfato ferroso	300	60
Sulfato ferroso anidro	200	60
Complexo polissacarídico	330	40 (Fe ⁺³)
Ferritina	100	20 (Fe ⁺³)

O ferro deve ser administrado, em 2 a 4 doses, preferencialmente, em jejum (1 h antes ou 2 h depois das refeições) já que numerosos alimentos diminuem sua absorção (por exemplo, ovos, produtos lácteos, fosfatos, cálcio e fibras vegetais), o mesmo ocorre com certos medicamentos (antiácidos, tetraciclina, etc.). O paciente deve ser advertido que os antiácidos, antiulcerosos (anti-H₂, inibidores da bomba de prótons) e procinéticos, muito utilizados para evitar as reações adversas gastrointestinais induzidas pelo ferro, diminuem a

eficácia da ferroterapia. Adicionalmente, o ferro pode interagir, diminuindo a eficácia de outros agentes (quinolonas, tetraciclina, levodopa, metildopa, penicilamina e hormônios tireóides), por isso se recomenda distanciar em 2 h sua administração.

Estima-se que em 25 % dos pacientes ocorre reações adversas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos, constipação e diarreia), que são proporcionais à quantidade de ferro ionizado no tubo digestivo. Sua freqüência não se deve ao tipo de sal, mas à quantidade de ferro elementar administrado; portanto, os preparados férricos não são melhor tolerados que os ferrosos, mesmo que habitualmente contêm menor quantidade de ferro. A intolerância gastrointestinal diminui a aderência e favorece o abandono do tratamento. Para aliviá-la, pode-se iniciar o tratamento com doses baixas (mínimo: 100 mg/dia de ferro elementar), aumentando, gradualmente, até alcançar a dose total diária. Se continuar existindo intolerância, pode administrar-se com as refeições (com a conseqüente redução de absorção) ou optar por uma formulação de liberação controlada ou ferro parenteral. É habitual a coloração escura das fezes, que não requer a suspensão do tratamento. As formas líquidas – muito empregadas em crianças, idosos e pacientes aclorídricos – também podem tingir os dentes, por isso se aconselha diluí-las ou tomá-las com água.

A ferroterapia deve ser mantida durante 6 meses, em adultos, exceto em determinados pacientes (hemorragias contínuas, gestações repetidas, etc.); e, em crianças entre 3 a 4 meses, por responder mais rapidamente ao tratamento. É preciso instaurar um seguimento para avaliar a eficácia da terapia, mediante a realização de hemogramas, cuja freqüência variará segundo a gravidade da anemia, a dose administrada e o estado do paciente. A falta de resposta após um mês de tratamento pode ser devido ao não cumprimento (10 a 20 % dos tratados), inadequada escolha do preparado (baixa dosagem), má absorção, perdas de sangue que superam o valor de ferro administrado, erro de diagnóstico ou comorbidade: lesão da medula óssea, processo inflamatório crônico.

PROFILAXIA

A prevenção primária consiste em assegurar uma adequada ingestão de ferro. Para população geral, não é indicada a administração de preparados de ferro com fins preventivos, a não ser que exista ferropenia. O uso prolongado de suplementos de ferro poderia mascarar um sangramento crônico ou originar uma toxicidade aguda. Em gestantes, deve-se distinguir entre a verdadeira anemia (Hb <10 a 10,5 g/dl) e a pseudoanemia, causada pela hemodiluição, especialmente durante o terceiro trimestre. A prevalência de anemia, em gestantes com baixa ingestão de ferro, aumenta de 9 % no

primeiro trimestre, até 14 a 37 % em trimestres posteriores. Tendo em conta que as necessidades de ferro aumentam durante a gestação e a anemia não tratada durante a gravidez está associada à morte perinatal, parto prematuro e neonatos de baixo peso, é recomendado administrar suplementos de ferro (30 a 60 mg/dia), especialmente durante os dois últimos trimestres, com a finalidade de prevenir a diminuição dos depósitos de ferro. Embora esta prática não tenha se mostrado prejudicial, exceto em populações com gen de hemocromatose, tampouco existem dados conclusivos sobre os benefícios da administração de ferro a todas as gestantes. Alguns autores desaconselham a profilaxia sistemática, restringindo a administração de ferro para aquelas gestantes com ferritinemia <50 µg/l no início da gestação ou as que apresentam um risco aumentado de sofrer anemia: desnutrição, gravidez múltipla, etc.. Somente durante a gestação pode-se considerar racional o uso combinado de preparados de ferro e ácido fólico.

As crianças menores de 2 anos de idade podem sofrer uma diminuição dos depósitos de ferro devido a seu rápido crescimento, por isso deve-se assegurar uma adequada ingestão com alimentos ricos ou enriquecidos com ferro. Estudos recentes realizados em países desenvolvidos, mostram uma elevada prevalência de anemia entre crianças menores de 3 anos, que pode originar atraso psicomotor e da função cognoscitiva que podem ser irreversíveis mesmo após a instauração de ferroterapia. A substituição da lactação materna pode ser realizada com leites enriquecidos com ferro, já que o leite integral de vaca e os cereais para crianças maiores e adultos não contêm ferro suficiente.

Em lactantes de risco, tais como: gêmeos, prematuros, nascidos com baixo peso, anemia ferropênica intensa durante a gestação ou hemorragia placentária, alimentação incorreta ou com patologia intestinal ou nutricional grave ou prolongada, pode-se administrar doses de 1 mg/kg/dia, estimando-se que a partir dos 2 anos de idade, a dieta seja suficientemente diversa – em países desenvolvidos – como para induzir anemia ferropênica.

CONCLUSÕES

A anemia ferropênica é o estado mais avançado de deficiência de ferro.

O tratamento da anemia requer um diagnóstico diferencial e tem um duplo objetivo: identificar e tratar a causa e corrigir a deficiência de ferro.

É desaconselhado o tratamento empírico com ferro, é necessário descartar a existência de hemorragia.

Os sais férricos para administração oral são menos absorvidos e contêm menor quantidade de ferro elementar que os ferrosos, aumentando o custo do tratamento.

O sulfato ferroso por via oral é considerado o sal de eleição por sua boa solubilidade e baixo preço, embora outros sais ferrosos sejam igualmente eficazes.

Os ensaios comparativos de eficácia e segurança de distintos sais de ferro frente ao sulfato ferroso são praticamente inexistentes e, para alguns sais não existem estudos adequados sobre sua biodisponibilidade.

É aconselhado utilizar medicamentos de ferro monocomponente, que são administrados preferencialmente em jejum.

A dose é calculada segundo o conteúdo de ferro elementar.

Os efeitos adversos, principalmente gastrintestinais, se devem à quantidade de ferro elementar e não dependem do tipo de sal.

A administração parenteral de ferro é mais dolorosa, embora igualmente eficaz, e é reservada como alternativa em pacientes quando não é possível a administração oral.

A melhor prevenção é assegurar uma dieta que contenha ferro suficiente; e a profilaxia ativa com suplementos de ferro está restrita a determinados grupos da população: crianças menores de 2 a 3 anos e gestantes, quando necessário.

Fonte:

Boletín Terapéutico Andaluz, v. 17, n. 1, p. 1-3, 2001.

(trad. Marcelo D. Almeida)

LIFE-STILE DRUGS OU DEATH-STILE DRUGS: OS CASOS LIPOBAY E ZYBAN

Um medicamento nem sempre é o melhor remédio. Apoiando esta assertiva encontram-se estatísticas de 16000 mortes anuais, na Alemanha, e de cerca de 25000, nos USA devido a efeitos indesejados de medicamentos. **Lipobay** (cevastatina) foi licenciado para uso como hipolipidêmico. Foram observados entre setembro de 1997 e final de 2000, pela FDA, 20 casos de morte por rabiomiólise (degeneração muscular cardíaca) associados ao emprego deste produto, o que levou a empresa Bayer a retirá-lo do mercado. Este efeito tem sido também observado em outras estatinas. O cloridrato de bupriona é uma substância recentemente registrada no tratamento da dependência pelo tabaco. O produto **Zyban** foi aprovado pela agência FDA em 1997 e encontra-se à disposição, no Reino Unido desde junho de 2000.

A *Medicines Control Agency* inglesa vem recebendo relatórios de reações adversas ao produto, contando já com cerca de 3500 casos documentados, incluindo 18 casos de morte, provavelmente associados ao uso do produto. As autoridades sanitárias australianas estão investigando a morte de nove pessoas para saber se o emprego deste produto foi um fator contribuinte para estes desfechos. A substância ativa era empregada originalmente como antidepressivo, sob o nome de marca Wellbutrin. Em New York um estudo realizado com cem pacientes demonstrou sucesso em cerca de um terço dos pacientes. Segundo o especialista responsável pelo estudo, o produto não foi bem tolerado, fazendo com que os pacientes abandonassem o tratamento, especialmente pela sensação de . O fabricante aponta como efeitos colaterais mais comuns a sensação de boca seca e casos de insônia, informando que estas respostas são geralmente leves e desaparecem seguidamente após poucas semanas. A propaganda do produto, na Suécia, foi considerada enganosa, já que repassa ao usuário a idéia de que o produto em si seria o responsável pelo sucesso terapêutico. No entanto, foi demonstrada a necessidade de apoio psicológico intenso para o

alcançe dos resultados esperados. Em outro estudo ficou demonstrado que o índice de retorno ao tabaco foi de 8 em 10 pacientes após um ano do tratamento. Estes casos recentes levantam a necessidade de questionamento sobre os dados de comprovação da segurança de medicamentos, cujos benefícios à população devem ser reavaliados.

Fonte:

BUKO. Raucherentwöhnung: vernebelte Ansichten. **Pharma-Brief disorders**. n. 4, Mai-Jun. 2001.

BUKO. Bewusste Verantwortlichkeit. Was lehrt der Fall Lipobay? **Pharma-Brief**, n. 6, Sept. 2001. Disponível em: <http://www.epo.de/bukopharma/brief/2001/phbf_2001_06.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2001.

CENTERWATCH. **Zyban Sustained-Release Tablets**. Updated on Nov. 14, 2000. Disponível em: <<http://www.centerwatch.com/patient/drugs/DRU261.html>>. Acesso em: 22 nov. 2001.

INJURY Lawyer Network. **Zyban**. Disponível em: <<http://www.injury-lawyer-network.com/zyban.html>>. Acesso em: 20 nov. 2001.



Cada exemplar do **Caderno de Farmácia** tem o custo de R\$ 10,00 (dez reais)

Encontram-se disponíveis, na data de hoje, os seguintes exemplares:

- v. 9, n. 1, 1993 (5 exemplares)
- v. 9, n. 2, 1993 (10 exemplares)
- v. 10, n. 1, 1994
- v. 13, n. 1, 1997
- v. 13, n. 2, 1997
- v. 15, n. 1, 1999
- v. 15, n. 2, 1999
- v. 16, n. 1, 2000
- v. 17, n. 1, 2001.

COMO ADQUIRIR O CADERNO DE FARMÁCIA ?

Pagamento: através da conta corrente **30000-1** do Banco do Brasil, agência **1899-6**, em nome da **FAURGS – Fundação Apoio Universidade Federal RGS - CGC 74.704.0008/0001-75**, para **Projeto 01392-7 FAR/CADERNO DE FARMÁCIA**, indicando que deve ser utilizada a transação 358.

Enviar, via fax ou correio, para o endereço abaixo:

- 1 - cópia do documento de depósito
- 2 - Razão Social e CNPJ/CGC da entidade compradora, para emissão do recibo (se for o caso)
- 3 - Endereço postal completo para envio dos exemplares e recibo
- 4 - indicação precisa do(s) exemplar(es) e de sua quantidade que estão sendo adquiridos.

Caderno de Farmácia
Faculdade de Farmácia/UFRGS
Av. Ipiranga, 2752
90610-000 Porto Alegre RS