

CIM



formando

BOLETIM DO CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS

TRAGÉDIAS HISTÓRICAS: o caso do elixir de sulfanilamida

Jackson C. Rapkiewicz

"Apenas eu mesma e Deus sabemos o que passei nestes últimos dias. A morte me tem sido familiar desde que me graduei em Medicina na turma de 1911 da Faculdade de Medicina de Tulane. Desde então tenho trabalhado no Condado de Covington e, assim como qualquer médico com mais de um quarto de século de profissão, já vi minha parcela de óbitos... Mas quando percebi que seis de meus pacientes, incluindo minha melhor amiga, estavam mortos pelo uso de um medicamento que eu lhes havia prescrito, e quando percebi que este mesmo medicamento que eu havia usado por anos em casos semelhantes tornara-se um veneno mortal em sua versão mais nova, aí sim fui atingida por uma agonia mental e espiritual que não imaginava que um ser humano pudesse suportar. Passei por momentos em que minha morte teria sido um grato alívio para esta agonia".

Fragmento de uma carta escrita pela médica A. S. Calhoun em outubro de 1937.



Fonte: <http://www.cim.bris.ac.uk/mod/sulfanilamide2/sulfanilamide.htm>

Em setembro de 1937 vários frascos do “elixir” de sulfanilamida foram comercializados pela empresa S.E. Massengill nos Estados Unidos. Seu consumo resultou na morte de mais de 100 pessoas, incluindo muitas crianças.

O caso narrado pela médica Calhoun ocorreu entre setembro e outubro de 1937, quando a ingestão de uma formulação líquida de sulfanilamida produzida pelo laboratório S. E. Massengill resultou na morte de mais de 100 pessoas em 15 estados norte-americanos.

A sulfanilamida, um antimicrobiano que vinha sendo usado de maneira segura na forma de comprimidos e de pó, foi utilizada pelo farmacêutico e químico Harold Cole Watkins na fabricação de uma formulação líquida lançada por sua empresa. A nova apresentação, composta por 10% de sulfanilamida, 72% de dietilenoglicol, 16% de água e aromatizada com extrato de framboesas, foi considerada satisfatória pelo laboratório nos testes de sabor, aparência e aroma e começou a ser distribuída no início de setembro.

Em 11 de outubro, a Associação Médica dos Estados Unidos foi informada sobre a morte de seis pacientes que haviam usado uma preparação ainda pouco conhecida de sulfanilamida em Tulsa, Oklahoma. As investigações foram iniciadas e concluiu-se que o dietilenoglicol era um excipiente tóxico capaz de provocar insuficiência renal e morte.

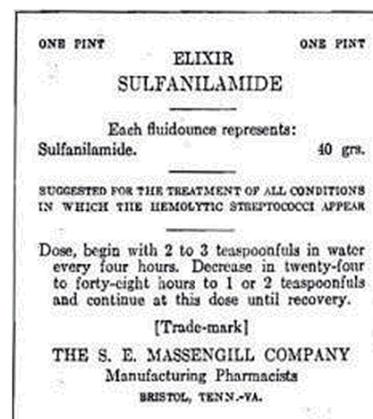
O *Food and Drug Administration* (FDA) foi informado sobre o caso em 14 de outubro e imediatamente iniciou uma operação para tentar recolher os frascos distribuídos. Neste ponto o laboratório já estava ciente da toxicidade de seu produto e havia postado mais de 1000

telegramas para farmácias, médicos e revendedores. As correspondências, entretanto, apenas solicitavam a devolução do medicamento, não informando sobre os riscos do seu uso.

Um grande esforço para recuperar os frascos foi realizado pelo FDA, que colocou praticamente todo o seu efetivo de 239 inspetores nas ruas em busca do medicamento distribuído. Intensa divulgação também foi realizada via rádio e através dos jornais impressos. Mesmo assim a tarefa foi árdua: havia muita dificuldade para localizar os vendedores que se deslocavam pelo país e os pacientes que haviam adquirido o produto. Em vários casos os registros realizados pelas farmácias e pelos médicos estavam incompletos e não permitiam que os compradores fossem localizados.

Mesmo quando os pacientes eram encontrados os inspetores precisavam de perspicácia para entender o que havia sido feito com o medicamento. Em um dos casos, uma senhora informou que já havia eliminado o frasco de sulfanilamida. O inspetor descobriu, no entanto, que ela jogara o produto pela janela que dava para uma viela. Ele então caminhou até o local e encontrou o frasco ainda intacto e contendo a solução em seu interior.

Ao final da operação, as autoridades haviam recuperado cerca de 95% dos volumes distribuídos. O restante foi consumido e resultou na morte de aproximadamente 71 adultos e 34 crianças. O sofrimento da maioria das vítimas durou entre uma e três semanas, período em que apresentaram sintomas característicos de insuficiência renal como anúria, dor abdominal, náusea, vômito e convulsões.



Fonte: <http://www.cim.bris.ac.uk/mod/sulfanilamide2/sulfanilamide.htm>

Suposto rótulo do “elixir” de sulfanilamida apresentando indicações e modo de uso. O termo “elixir” foi usado inapropriadamente pela empresa, uma vez que apenas preparações contendo álcool podiam usar esta denominação.



formando

A tragédia do elixir de sulfanilamida poderia ter sido evitada através de testes simples realizados em animais de laboratório e até mesmo pela revisão da literatura disponível à época, que já contava com publicações apontando a toxicidade do dietilenoglicol. No entanto, a legislação não exigia a realização de testes de toxicidade para que um produto fosse colocado no mercado e a única sanção aplicada pelas autoridades foi quanto ao uso do termo “elixir”, uma vez que a formulação não continha álcool.

Em um pronunciamento, o proprietário do laboratório, Samuel Evans Massengill, disse que não havia ocorrido erro na produção do produto e que a empresa não poderia ter previsto este resultado, afirmando que não tinha responsabilidade sobre as mortes. Seu farmacêutico, porém, parece não ter concordado com estas palavras, já que cometeu suicídio após saber das várias mortes ocorridas.

Em uma carta emocionada, a mãe de um bebê morto no episódio pede ao presidente Franklin Roosevelt que tome providências para alterar a legislação:

“Esta foi a primeira vez que chamei um médico para ver a Joan e ele receitou para ela elixir de sulfanilamida. Agora tudo o que nos resta é cuidar de sua pequena sepultura. Em nossas mentes, permanece a triste lembrança de Joan chorando e se contorcendo de dor... Faço um apelo para que você tome providências afim de evitar que este tipo de produto que causa tanto sofrimento e incerteza seja vendido em nosso país”.

O desastre do “elixir” de sulfanilamida gerou forte impacto nacional e levou o Congresso norte-americano a aprovar o *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938. Esta nova legislação permitiu uma maior proteção aos consumidores ao mesmo tempo em que estimulou pesquisas e avanços. Vinte e cinco anos depois, esta mesma legislação faria com que os Estados Unidos negassem o pedido de registro da talidomida.

REFERÊNCIAS:

- AKST, J. The elixir tragedy, 1937. Disponível em: <<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/35714/title/The-Elixir-Tragedy--1937/>>. Acesso em 10 set. 13.
- BALLENTINE, C. Taste of raspberries, taste of death. The 1937 elixir sulfanilamide incident. *FDA Consumer Magazine*, 1981. Disponível em: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/default.htm>>. Acesso em 10 set. 13.
- LESNEY, M. S. The ghosts of pharma past. *Modern Drug Discovery*, 2004. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/subscribe/archive/mdd/v07/i01/pdf/104timeline.pdf>>. Acesso em 10 set. 13.
- LIPSKY, M. S.; SHARP, L. K. From idea to market: The drug approval process. *J Am Board Fam Med*, v. 14, n. 5, 2001. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/405869_3>. Acesso em 10 set. 13.



ALERTA

Farmacovigilância

PARACETAMOL ASSOCIADO A REAÇÕES DERMATOLÓGICAS GRAVES

A agência reguladora *Food and Drug Administration* (FDA) informou no início de agosto 2013 que o uso do paracetamol tem sido associado a casos raros de reações dermatológicas graves como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda. O alerta foi publicado após uma revisão das notificações de eventos adversos recebidos pela agência.

Segundo o FDA, as reações adversas podem ocorrer quando o paciente utiliza o paracetamol pela primeira vez ou em qualquer momento durante o uso. A recomendação é de que as pessoas suspendam a administração e procurem atendimento médico caso constatem o aparecimento de reações dermatológicas. Outro conselho é que o paciente que tenha vivenciado reações cutâneas sérias com o paracetamol não utilize novamente o medicamento e procure informação sobre alternativas com um profissional da saúde.

Vários fatores dificultam a determinação da frequência com que as reações dermatológicas graves ocorrem com o paracetamol, entre elas seu amplo uso e diferenças na administração (ex: alguns pacientes utilizam o fármaco de forma ocasional, enquanto outros fazem uso contínuo). Estima-se, contudo, que a ocorrência de Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda seja rara.

O FDA está requisitando aos fabricantes de medicamentos sujeitos a prescrição contendo paracetamol que incluam nas bulas um alerta sobre os riscos de reações dermatológicas graves. Alterações semelhantes também devem ser solicitadas aos fabricantes de medicamentos isentos de prescrição.

Sobre estas ocorrências, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária informou que até o momento não houve geração de sinal de risco sanitário em seu banco de notificações. A agência reforça, entretanto, que suspeitas de reações adversas (principalmente as graves) sejam notificadas através do sistema Notivisa.



Exemplo de reação cutânea grave: Paciente apresentando Pustulose Generalizada Exantemática Aguda associada ao uso do diltiazem. Fonte: SERRÃO, V.; CALDAS LOPES, L.; CAMPOS LOPES, J.M.; LOBO, L.; FERREIRA, A. Pustulose Generalizada Exantemática Aguda associada ao diltiazem. *Acta Med Port*, v. 21, 2008.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa alerta para o risco de reações cutâneas graves associadas ao uso do paracetamol. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cl90>>. Acesso em 21 ago. 13.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA drug safety communication: FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm>>. Acesso em 07 ago. 13.

LOWES, R. Acetaminophen poses risk for rare but fatal skin reactions. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/808807>>. Acesso em 07 ago. 13.



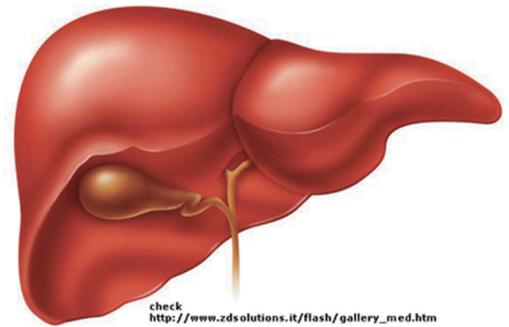
RESTRIÇÕES AO USO ORAL DO CETOCONAZOL SÃO ADOTADAS EM VÁRIOS PAÍSES

Em julho de 2013, o Comitê de Medicamentos para Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos finalizou uma revisão sobre a relação benefício-risco do uso sistêmico do cetoconazol. A conclusão foi de que o perfil de segurança do fármaco é desfavorável porque o risco de dano hepático é maior que os benefícios do tratamento de infecções fúngicas. Assim, o comitê recomendou que as autorizações de venda desses medicamentos fossem suspensas em toda a União Europeia.

Os dados utilizados para a revisão foram provenientes de várias fontes, incluindo estudos clínicos, estudos epidemiológicos e notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas. Nestes dados pode-se observar que, apesar de as reações hepáticas já serem conhecidas com o uso de antifúngicos imidazólicos, a incidência e a gravidade com que ocorrem com o cetoconazol é maior que com outros antifúngicos disponíveis.

A hepatotoxicidade pelo cetoconazol pode produzir hepatite, cirrose e insuficiência hepática, tendo sido notificados casos de mortes e situações em que foram necessários transplantes de fígado. Estes danos hepáticos parecem não estar relacionados com a dose usada, com a duração do tratamento ou com a indicação de uso. Uma preocupação levantada é que alguns casos ocorreram logo após o início do tratamento com doses recomendadas sem que fosse possível identificar medidas para reduzir este risco.

O comitê europeu também destacou que o benefício clínico do cetoconazol é questionável, já que os dados sobre sua eficácia são limitados frente às exigências atuais. Outra observação importante é que o fármaco é um potente inibidor de enzimas do sistema citocromo P450, o que possibilita interações medicamentosas significativas e interferência no funcionamento das suprarrenais.



Casos de hepatotoxicidade têm sido relatados com o uso oral do cetoconazol.





Como consequência do anúncio feito na Europa, o laboratório fabricante do Nizoral, em conjunto com a agência *Therapeutic Goods Administration*, decidiu descontinuar a comercialização do cetoconazol oral na Austrália. No Brasil e nos Estados Unidos as agência reguladoras de medicamentos também publicaram informações ressaltando a importância de se restringir o uso do fármaco.

O alerta divulgado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) menciona que a bula do Nizoral de uso sistêmico foi atualizada, mantendo apenas as indicações para *Tinea capitis*, foliculite por *Malassezia* e candidíase mucocutânea crônica. Segundo a Anvisa, mesmo nestas situações o uso deve ser realizado apenas se os benefícios forem superiores aos potenciais riscos. A agência também informou que o cetoconazol oral está contraindicado em pacientes com doença hepática aguda ou crônica, que os pacientes devem ser avaliados e acompanhados quanto à toxicidade hepática e que está solicitando a inclusão do fármaco na lista de antimicrobianos sujeitos a controle.

Referências:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización. Disponível em:

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_21-2013-ketoconazol.pdf>. Acesso em 10 jan. 14.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa alerta para o risco de reações hepáticas graves associadas ao uso oral de cetoconazol. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/c91R>>. Acesso em 10 jan. 14.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1>. Acesso em 10 jan. 14.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM362444.pdf>>. Acesso em 10 jan. 14.

NPS MEDICINEWISE. Ketoconazole discontinued. Disponível em: <<http://www.nps.org.au/health-professionals/health-news-evidence/2013/ketoconazole-discontinued>>. Acesso em 10 jan. 14.

Farmacêutico, notifique suspeitas de reações adversas a medicamentos através do Sistema NOTIVISA



NOTIVISA

Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>



CIM/CRF-PR ESCLARECE SOBRE O CONTROLE DE MEDICAMENTOS CONTENDO NEOMICINA

A Resolução RDC 20/2011 da Anvisa estabelece que são obrigatórias a retenção e a escrituração das receitas de medicamentos antimicrobianos sujeitos a prescrição cujos componentes ativos estejam listados no Anexo I.

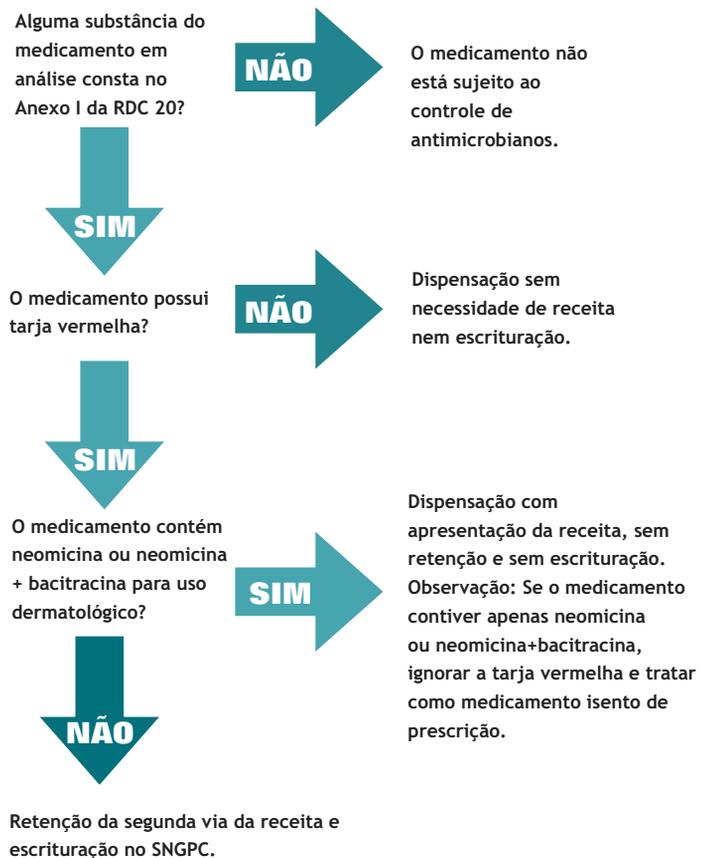
Medicamentos de uso tópico dermatológico contendo neomicina ou neomicina associada a bacitracina são isentos de prescrição pela Resolução RDC 138/2003, portanto, as obrigatoriedades impostas pela RDC 20 não se aplicam a eles.

Apesar disto, ainda há no mercado medicamentos com esta composição apresentando tarja vermelha.

Segundo a Anvisa, a presença da tarja deve ser ignorada nestes produtos e eles devem ser tratados como isentos de prescrição. Os procedimentos de retenção da receita e escrituração permanecem necessários, entretanto, para os medicamentos contendo neomicina em outras apresentações como colírio, solução nasal e creme vaginal.

A presença de certos fármacos nos medicamentos tópicos dermatológicos contendo neomicina pode fazer com que o produto passe a ser comercializado mediante apresentação da receita. É o que ocorre no caso da associação da neomicina com corticosteroides. A presença do corticosteroide na formulação faz com que o produto seja sujeito à prescrição, mas não é necessário reter a receita.

Para determinar se um medicamento é sujeito às regras da RDC 20, utilize o seguinte algoritmo (ao lado):





Anexo I da RDC 20/2011

- | | | | |
|----------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|
| 1. Ácido clavulânico | 31. Cefuroxima | 61. Linezolida | 91. Rifamicina |
| 2. Ácido fusídico | 32. Ciprofloxacina | 62. Limeciclina | 92. Rifampicina |
| 3. Ácido nalidíxico | 33. Claritromicina | 63. Lincomicina | 93. Rifapentina |
| 4. Ácido oxolínico | 34. Clindamicina | 64. Lomefloxacina | 94. Rosoxacina |
| 5. Ácido pipemídico | 35. Clofazimina | 65. Loracarbef | 95. Roxitromicina |
| 6. Amicacina | 36. Cloranfenicol | 66. Mandelamina | 96. Sulbactam |
| 7. Amoxicilina | 37. Cloxacilina | 67. Meropenem | 97. Sulfadiazina |
| 8. Ampicilina | 38. Daptomicina | 68. Metampicilina | 98. Sulfadoxina |
| 9. Axetilcefuroxima | 39. Dapsona | 69. Metronidazol | 99. Sulfaguanidina |
| 10. Azitromicina | 40. Dicloxacilina | 70. Minociclina | 100. Sulfamerazina |
| 11. Aztreonam | 41. Difenilsulfona | 71. Miocamicina | 101. Sulfanilamida |
| 12. Bacitracina | 42. Diidroestreptomicina | 72. Moxifloxacino | 102. Sulfametizol |
| 13. Brodimoprima | 43. Diritromicina | 73. Mupirocina | 103. Sulfametoxazol |
| 14. Capreomicina | 44. Doripenem | 74. Neomicina | 104. Sulfametoxipiridazina |
| 15. Carbenicilina | 45. Doxiciclina | 75. Netilmicina | 105. Sulfametoxipirimidina |
| 16. Cefaclor | 46. Eritromicina | 76. Nitrofurantoína | 106. Sulfatiazol |
| 17. Cefadroxil | 47. Ertapenem | 77. Nitroxolina | 107. Sultamicilina |
| 18. Cefalexina | 48. Espectinomicina | 78. Norfloxacina | 108. Tazobactam |
| 19. Cefalotina | 49. Espiramicina | 79. Ofloxacina | 109. Teicoplanina |
| 20. Cefazolina | 50. Estreptomicina | 80. Oxacilina | 110. Telitromicina |
| 21. Cefepima | 51. Etambutol | 81. Oxitetraciclina | 111. Tetraciclina |
| 22. Cefodizima | 52. Etionamida | 82. Pefloxacina | 112. Tianfenicol |
| 23. Cefoperazona | 53. Fosfomicina | 83. Penicilina G | 113. Ticarcilina |
| 24. Cefotaxima | 54. Ftalilsulfatiazol | 84. Penicilina V | 114. Tigeciclina |
| 25. Cefoxitina | 55. Gatifloxacina | 85. Piperacilina | 115. Tirotricina |
| 26. Cefpodoxima | 56. Gemifloxacino | 86. Pirazinamida | 116. Tobramicina |
| 27. Cefpiroma | 57. Gentamicina | 87. Polimixina B | 117. Trimetoprima |
| 28. Cefprozil | 58. Imipenem | 88. Pristinamicina | 118. Trovafloxacina |
| 29. Ceftadizima | 59. Isoniazida | 89. Protionamida | 119. Vancomicina |
| 30. Ceftriaxona | 60. Levofloxacina | 90. Retapamulina | |