



Avaliação das bulas de medicamentos contra-indicados para pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase

Evaluation of package inserts of contra-indicated drugs for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients

Recebido em 24/03/2010

Aceito em 15/05/2011

Laura Alencastro de Azevedo¹, Isabela Heineck², Simone Martins de Castro^{1*}

¹ Faculdade de Farmácia/ Departamento de Análises, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

² Faculdade de Farmácia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

RESUMO

A deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase é uma das enzimopatias mais frequentes e incidentes no mundo e a administração de alguns medicamentos pode desencadear hemólise nos pacientes afetados. Sendo a bula uma das principais fontes de informação sobre medicamentos para os pacientes, esta deve conter dados relevantes, como as contra-indicações. Este estudo verificou a existência de alertas nas bulas de medicamentos contra-indicados a pacientes com deficiência da G6PD. Foram selecionadas todas as especialidades farmacêuticas registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, totalizando 42 especialidades. A obtenção das bulas ocorreu via contato com os laboratórios fabricantes através do SAC ou email. Das 42 especialidades farmacêuticas com registro na ANVISA, foi possível a análise da bula de 24. Destas, 20 continham alerta de uso para pacientes deficientes da G6PD, 3 alertavam para discrasias sanguíneas e 1 uma não fazia menção alguma. O estudo demonstrou que a maioria das bulas das especialidades farmacêuticas analisadas está de acordo com a literatura técnico-científica, contendo um alerta de contra-indicação a pacientes deficientes da G6PD. É importante que a bula contenha estes alertas, de forma a fornecer subsídios para que o próprio paciente tenha controle e acesso a informações pertinentes a sua condição clínica.

Palavras-chave: Atenção primária à saúde, bulas de medicamentos, glicosefosfato desidrogenase, hemólise

ABSTRACT

Glucose-6-phosphate dehydrogenase is one of the most frequent and incident enzymopathy in the world and the administration of some drugs can cause hemolysis in the affected patients. A package insert is one of the principal sources of information about drugs for patients and it should contain relevant data, such as contra-indications. This study verified the existence of alerts on the package inserts from contra-indicated drugs for G6PD deficient patients. It was selected all the registered drugs on the National Agency of Sanitary Vigilancy, in the total of 42 approved drugs. The package inserts were obtained through SAC or email of the producer laboratories. It was possible to analyse 24 drugs from the 42. Twenty had an alert for G6PD deficient patients, three mentioned hemolytic anemia on general and one did not make any mention at all. The study showed that most of the researched drugs are in agreement with the literature, when they have an alert of contra-indication for G6PD deficient patients. It is important that a drug label contains these alerts, in order to provide subsidies for the patient to have control and access to pertinent information concerning his clinical condition.

Keywords: Primary Health Care, medicine package inserts, glucosephosphate dehydrogenase, hemolysis

INTRODUÇÃO

A deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), doença de caráter genético e hereditário (Beutler, 1994), é uma das enzimopatias mais frequentes e incidentes no mundo. A prevalência global estimada para a deficiência

da G6PD é de 7.1%, sendo que a África e o Oriente Médio apresentam os maiores índices- 8,5 e 7,2%, respectivamente (Nkhoma *et al.*, 2009), variando entre as regiões. No Brasil não existem estimativas da

* **Contato:** Simone Martins de Castro, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil, e-mail: simonecastro13@gmail.com

prevalência em todo território nacional. Um estudo em doadores de banco de sangue, em São Paulo no ano de 2000, (Compri *et al.*, 2000) apresentou uma prevalência de 1,7% de deficientes da G6PD. Em 2006, Castro e colaboradores (Castro *et al.*, 2006) encontraram no Sul do Brasil uma prevalência de 7,9% de deficientes da G6PD na rede de Triagem Neonatal, sendo que 1,4% eram deficientes totais e outros 6,5% deficientes parciais. Em Manaus, foi descrita uma frequência da deficiência de 3% (Santana *et al.*, 2009). A doença é associada à hemólise no uso de alguns medicamentos, sendo a primaquina o caso mais clássico da literatura (Beutler, 1994). A hemólise ocorre porque a G6PD está diretamente envolvida na formação da nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) eritrocitária, indispensável à proteção da célula contra o estresse oxidativo (Cappellini & Fiorelli, 2008).

A maioria dos indivíduos afetados é assintomática (Cappellini & Fiorelli, 2008) e as manifestações clínicas mais comuns são a icterícia neonatal e a anemia hemolítica aguda causada por fatores exógenos, como medicamentos, infecções e acidose diabética (Castro, 2006; Cappellini & Fiorelli, 2008). Muitos medicamentos já foram reportados como desencadeadores de hemólise aguda em pacientes deficientes da G6PD. Dentre estes, podemos citar duas categorias: os medicamentos de uso contra-indicado e os que exigem precaução no uso (Beutler, 1994; Luzzato & Mehta, 1995; Cappellini & Fiorelli, 2008). Estes últimos não necessariamente desencadearão hemólise, mas devem ser administrados com maior precaução em indivíduos com atividade baixa ou quase nula da G6PD (Beutler, 1994).

A bula é uma das principais fontes de informação sobre medicamentos para os pacientes. De acordo com a Resolução RDC nº 47 publicada em 2009 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2009), "*bula é o documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre os medicamentos para o seu uso racional*". A Resolução estabelece, ainda, todas as informações relevantes que uma bula de medicamento deve conter, ressaltando inclusive as contra-indicações. Entende-se por contra indicação qualquer condição de saúde relativa a uma doença, ao doente ou a uma interação medicamentosa, que implique na não utilização do medicamento. Caso essa condição não seja observada, poderá acarretar graves efeitos nocivos à saúde do usuário do medicamento ou mesmo levar ao óbito. Além disso, sob o ponto de vista legal, o medicamento é um produto de consumo e o paciente é um consumidor, que tem direito a receber todas as informações necessárias para a adequada utilização (Brasil, 1990). Considerando que, um quadro de anemia e hemólise aguda pode ser desencadeado por vários medicamentos em pacientes deficientes da G6PD, o estudo objetivou fazer uma análise das bulas dos medicamentos contra-indicados para verificar se existe alguma informação a pacientes com deficiência da G6PD.

MÉTODOS

Primeiramente, realizou-se uma revisão da literatura sobre os medicamentos descritos como desencadeadores de crises hemolíticas em indivíduos deficientes da G6PD. A busca foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct*, *Isi Web of Knowledge* e *Scopus*. As palavras chaves utilizadas foram "drug" "haemolysis" e "G6PD deficiency".

Após a seleção dos medicamentos de risco, foi consultada a página eletrônica da ANVISA (ANVISA) para verificar quais destes possuíam registro no país. Foram selecionadas as especialidades farmacêuticas de uso oral, sendo descartadas as de uso tópico. Grande parte das bulas foi obtida por pesquisa nos endereços eletrônicos dos fabricantes na internet e quando estas não estavam disponíveis eletronicamente, eram requeridas ao fabricante por e-mail ou SAC (0800), mediante apresentação do número de registro profissional no Conselho de Farmácia, quando solicitado.

Nas bulas revisadas foi pesquisada alguma menção textual com relação à deficiência da G6PD. Na presença de alguma citação quanto à deficiência, a bula era considerada como positiva para o alerta.

Foi avaliada ainda, a seção da bula em que a informação sobre a deficiência constava: "*Contra-indicações*" ou "*Precauções e Advertências*" e se a informação se destinava realmente aos pacientes ou apenas aos profissionais de saúde.

RESULTADOS

Os medicamentos contra-indicados e de uso com precaução descritos na literatura estão descritos na Tabela 1, juntamente com a classe terapêutica de cada fármaco (DRUGDEX), sendo selecionados para o estudo apenas os medicamentos de uso contra-indicado. Os medicamentos que possuíam registro na ANVISA totalizaram 108, sendo que destes, 46 contavam com o registro ainda vigente na época de consulta. Os fármacos de uso tópico descartados foram 2 especialidades de sulfacetamida e 2 de azul de metileno.

Das 42 especialidades farmacêuticas registradas na ANVISA, 14 já não estavam mais sendo produzidas pelos laboratórios. Dentre as 28 especialidades restantes não foi possível o contato com o laboratório fabricante em 3 casos- página eletrônica, telefone 0800 e e-mail não localizados ou falta de retorno de mensagem enviada e um laboratório recusou-se a enviar a bula, alegando que a informação somente poderia ser obtida mediante aquisição do medicamento, totalizando 14% de perda. Tivemos acesso às bulas de 24 especialidades farmacêuticas. Vinte traziam informações concernentes à deficiência enzimática da G6PD, alertando para o não uso ou uso apenas como última alternativa e sob supervisão médica. Dentre as 4 bulas restantes, 3 faziam menção ao não uso em pacientes com anemia hemolítica ou discrasias sanguíneas e a restante não fazia qualquer menção a condições hematológicas (Tabela 2).

Tabela 1. Medicamentos contra-indicados para pacientes deficientes da enzima G6PD com seus respectivos número de especialidades farmacêuticas registradas e indicações terapêuticas e medicamentos que exigem uso com precaução.

Contra-indicados		
	Nº especialidades registradas	Classe Terapêutica
ácido nalidíxico	1	Antibacteriano
azul de metileno		Antisséptico
dapsona	3	Leprotático
fenazopiridina	4	Analgésico
furazolidona		Antiprotozoário
nitrofurantoína	2	Antibacteriano
primaquina	2	Antimalárico
rasburicase	1	Agente metabólito endócrino
sulfacetamida		Antibacteriano
Sulfametoxazol (sulfametoxazol + trimetoprima)	28	Antibacteriano
sulfanilamida	1	Antibacteriano
sulfapiridina		Antibacteriano
Total	42	
Uso com precaução		
ácido aminossalicílico, ácido ascórbico, amodiaquina, aspirina, ciprofloxacino, cloranfenicol, cloroquina, dimercaprol, estreptomicina, glibencamida, hidroxicloroquina, isoniazida, levodopa, menadiona, mesalazina, penicilinas, pirimetamina, probenecida, quinidina, quinina, sulfadimidina, sulfasalazina		

Tabela 2. Descrição do número de especialidades farmacêuticas registradas e a quantidade de bulas encontradas, com o alerta ou não de contra-indicação para pacientes deficientes da G6PD.

Especialidades farmacêuticas registradas na ANVISA							
Medicamentos	Total	Não produzido	Recusa informação	Não contato	Acesso bula	Alerta G6PD	
						Sim	Não
ácido nalidíxico	1				1	1	
dapsona	3				3	3	
fenazopiridina	4	3			1	1	
nitrofurantoína	2				2	1	1
primaquina	2	1			1	1	
rasburicase	1				1	1	
sulfametoxazol + trimetoprima	28	10	1	3	14	12	2
sulfanilamida	1				1		1
Total	42	14	1	3	24	20	4

Nas bulas, foram encontradas frases como: "Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes portadores de deficiência de G6PD", "O risco/benefício deve ser avaliado em pacientes com deficiência da G6PD", "Os pacientes deficientes da G6PD devem ser

aconselhados a utilizar este medicamento com cautela, devido ao risco de hemólise".

Em 12 (60%) das 20 bulas em que havia alerta a pacientes deficientes da G6PD a informação encontrava-se como "Precauções e Advertências", enquanto as outras 8

(40%) continham a informação na seção de "Contra-indicações". Foi observado também que em 55% das bulas a informação aparecia em "Informações ao paciente" e nas outras 45%, em "Informações técnicas e/ou aos profissionais de saúde".

DISCUSSÃO

A análise das bulas as quais tivemos acesso mostrou que em 83% delas o uso do medicamento foi desaconselhado aos pacientes com deficiência da G6PD, sendo que 3 especialidades mesmo não fazendo menção a deficiência de G6PD alertavam para uso em pacientes com anemias hemolíticas. Estes achados representam que a grande maioria das bulas que sofreram análise estavam em conformidade com a legislação vigente. Contudo, ainda assim apenas 40% destes medicamentos apresentavam a não indicação na seção de contra-indicação, e mais importante muitas vezes a informação encontrava-se numa área técnica da bula, onde geralmente o paciente não consulta por pensar que não irá compreender adequadamente.

Dentre os medicamentos contra-indicados na deficiência da G6PD, existem alguns de uso mais freqüente em nosso meio, o que ressalta a necessidade da bula conter os devidos alertas em situações como esta. Nitrofurantoina, dapsona, primaquina e a associação sulfametoxazol + trimetoprima constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Brasil, 2007). A seleção dos medicamentos da RENAME baseia-se nas prioridades nacionais de saúde, bem como na segurança, na eficácia terapêutica comprovada, na qualidade e na disponibilidade dos produtos. Destes, sulfametoxazol é um dos medicamentos mais prescritos na atenção primária, em infecções das vias respiratórias (Berquo *et al.*, 2004) e infecções urinárias (Sociedade Brasileira de Nefrologia), e juntamente com a dapsona é utilizado em larga escala na profilaxia e tratamento de infecções em pacientes HIV positivos (Bartlett, 2003) e nos casos de lepra (Araujo, 2003). A primaquina é amplamente utilizada no tratamento da malária (Ministério da Saúde), doença prevalente no norte do país (OMS, 2008).

A maioria dos laboratórios apenas fornece a bula se esta for solicitada por um profissional de saúde, mediante número de registro no respectivo Conselho Profissional. O não fornecimento da bula se deve ao texto da Resolução RDC nº 47 de 2009 da ANVISA, que define que a bula para o paciente deve ser disponibilizada nos medicamentos destinados aos estabelecimentos que realizam atividade de dispensação de medicamentos. No entanto isto não justifica o fato de um dos laboratórios ter se recusado a fornecer a bula de um de seus medicamentos a um profissional de saúde.

Muitos estudos mostram que a bula geralmente não é compreensível para o paciente, sendo encontrados termos de difícil entendimento e o texto estruturado de forma a não mostrar o benefício trazido pelo medicamento (Da Silva *et al.*, 2000; Gonçalves *et al.*, 2002; Didonet &

Mengue, 2008). Esta situação demonstra que mesmo a bula sendo um documento de informação para o paciente, sua presença não exime a necessidade de orientação por um profissional médico ou farmacêutico.

Muitas vezes a bula acaba sendo disponibilizada mais por questões legais do que realmente como instrumento de promoção educacional, havendo uma necessidade de padronização e adequação pela ANVISA do conteúdo das bulas.

No estudo, não foi possível forma de contato com 3 fabricantes e no entanto, um laboratório que se propõe a produzir medicamentos deve disponibilizar uma forma de contato com seus consumidores, como os métodos de contato empregados neste trabalho: meio eletrônico e telefone 0800. Uma das limitações do estudo é que foram analisadas apenas as bulas dos medicamentos considerados contra-indicados para os pacientes deficientes da enzima G6PD, não sendo revisadas as bulas dos medicamentos de uso com precaução. É esperado que muitos destes medicamentos não contenham o alerta, considerando que a maioria das especialidades farmacêuticas analisadas continha o alerta apenas como precaução e/ou advertência e não como contra-indicação, conforme a literatura. Um estudo em 2002 (Gonçalves *et al.*, 2002) revelou que apenas 10,2% das bulas apresentava, de forma completa e correta, as contra-indicações direcionadas ao paciente. A bula é um instrumento para a cidadania e deve informar o indivíduo sobre o uso do medicamento, contribuindo para que a relação médico-paciente seja alterada pela capacidade de questionamento do paciente. Além dos medicamentos já descritos como contra-indicados e de uso com precaução na deficiência da G6PD, foram também relatados casos de hemólise induzida por metformina (Meir *et al.*, 2003), propacetamol (Oliver *et al.*, 2001), ofloxacino (Carnoi *et al.*, 2009), sulfadiazina (Eldad *et al.*, 1991), isossorbida (Aderka *et al.*, 1983) e paracetamol (Sklar, 2002). Contudo, em situações tão pontuais é muito provável que outros fatores estejam associados no desencadeamento da crise hemolítica, considerando que os mecanismos de estresse oxidativo nas hemácias são os mais diversos.

CONCLUSÃO

O diagnóstico da deficiência da G6PD geralmente ocorre quando uma reação hemolítica aguda é desencadeada por efeito de uma droga sabidamente oxidante, por infecções ou quando há alguma investigação neonatal. O tratamento de pacientes deficientes da G6PD é basicamente o aconselhamento genético e a orientação do não uso de determinados medicamentos. A orientação quanto à contra-indicação do uso de determinados medicamentos fica dependente dos profissionais médicos ou farmacêuticos, que tem acesso a estas informações. É importante que a bula contenha o alerta, de forma a fornecer subsídios para que o próprio paciente tenha controle e acesso a informações pertinentes a sua condição clínica, principalmente por que a gama de fármacos passíveis de desencadear hemólise é enorme. Os achados do estudo servem para alertar profissionais biomédicos e

indústrias farmacêuticas da necessidade e importância de alertas adequados nas bulas dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

- Aderka D, Garfunkel D, Bograd H, Friedman J, Pinkhas J. Isosorbide dinitrate-induced hemolysis in G6PD-deficient subjects. *Acta Haematol.* 69(1): 63-4, 1983.
- Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/>> . Acesso em: 10/01/2009.
- Araujo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Tro.* 36(3): 373-382, 2003.
- Bartlett JG. Tratamento clínico da infecção por HIV. Rio de Janeiro: Viterbos, 2003.
- Berquo L S, Barros AJD, Lima RC, Bertoldi AD. Utilização de medicamentos para tratamento de infecções respiratórias na comunidade. *Rev. Saúde Pública.* 38(3): 358-364, 2004.
- Beutler E. G6PD deficiency. *Blood.* 84(11): 3613-36, 1994.
- Brasil. Lei n.º 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Diário Oficial da União 1990, 11 set. 1990.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília, 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 47, de 8 de setembro de 2009.
- Cappellini MD & Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 371(9606): 64-74, 2008.
- Carmoi T, Bordier L, Bonnefoy S, Callot D, Lecoules S, Algayres JP. Ofloxacin is contraindicated in case of G6PD deficiency: Is it evidenced based? *Rev. Med. Interne.* 30(4): 355-7, 2009.
- Castro S, Weber R, Dadalt V, Tavares V, Giugliani R. Prevalence of G6PD deficiency in newborns in the south of Brazil. *J. Med. Screen* 13(2): 85-6, 2006.
- Castro SM. *Aspectos laboratoriais do diagnóstico da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)*. 2006. Porto Alegre. Tese (Doutorado em Bioquímica) Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Compri MB, Saad ST, Ramalho AS. Genético-epidemiological and molecular investigation of G-6-PD deficiency in a Brazilian community. *Cad. Saude Publica.* 16(2): 335-42, 2000.
- Da Silva T, Dal-Pizzol F, Bello CM, Mengue SS, Schenkel EP. Drug package inserts and the adequacy of patient's drug information. *Rev. Saude Publica.* 34(2): 184-9, 2000.
- Didonet J & Mengue SS. Drug labels: are they a readable material? *Patient Educ. Couns.* 73(1): 141-5, 2008.
- DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
- Eldad A, Neuman A, Weinberg A, Beinmer P, Rotem M, Wexler MR. Silver sulphadiazine-induced haemolytic anaemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient burn patient. *Burns.* 17(5): 430-2, 1991.
- Goncalves Sde A, Melo G, Tokarski MHL, Barbosa-Branco A. Medication directions as a source of technical and scientific information. *Rev. Saude Publica.* 36(1): 33-9, 2002.
- Luzzato L. & Mehta A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: C.R. Scriver *et al.*, organizadores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: Mc Graw-Hill; 1995.
- Meir A, Kleinman Y, Rund D, Da'as N. Metformin-induced hemolytic anemia in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Diabetes Care.* 26(3): 956-7, 2003.
- Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Malária-PNCM. Brasília: MS. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idxt=27455> Acesso em: 30 mai. 2009.
- Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol. Dis.* 42(3): 267-78, 2009.
- Oliver M, Coton T, Badens C, Dehan C, Lena-Russo D, Moalic JL. Homozygous G6PD deficiency and propacetamol induced hemolysis. *Haematologica.* 86(9): 987-8, 2001.
- OMS. *Global Malaria Programme World Malaria Report*. OMS: 2008. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/wmr2008/MAL2008-CountryProfiles/MAL2008-Brazil-EN.pdf>> Acesso em: 30/03/2009.
- Santana MS, De Lacerda MV, Barbosa MG, Alecrim WD, Alecrim MG. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in an endemic area for malaria in Manaus: a cross-sectional survey in the Brazilian Amazon. *PLoS One.* 4(4), 2009.
- Sklar GE. Hemolysis as a potential complication of acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pharmacotherapy* 22(5): 656-8, 2002.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Diretrizes de Infecção do trato urinário*. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/Diretrizes/itu.htm>> Acesso em: 03/07/2009.
- Wiffen P, Mitchell M, Snelling M. Oxford Handbook of Clinical Pharmacy. New York: Oxford University Press Inc, 2007.