

VIGILÂNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO: O IMPACTO DA FARMACOVIGILÂNCIA NO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Tamara Jamillis Damos e Silva (1); Johnatan Wellisson da Silva Mendes (2); Dayanna Milca Santos de Souza (3); Daniela Campos de Souza Leite (4); Jaime Ribeiro-Filho (5)

1 - Centro Universitário Doutor Leão Sampaio - jamillis.tamara@hotmail.com

2 - Centro Universitário Doutor Leão Sampaio - johnatansmendes@outlook.com

3 - Centro Universitário Doutor Leão Sampaio - milca.dayanna@gmail.com

4 - Centro Universitário Doutor Leão Sampaio - camposdesouzaleite@gmail.com

5 - Docente - Centro Universitário Doutor Leão Sampaio - jaimefilho@leaosampaio.edu.br

Resumo: No mundo inteiro têm surgido problemas relacionados ao acesso, qualidade e segurança dos medicamentos. A farmacovigilância tem a atribuição de promover o uso seguro e racional de medicamentos, a medida em que atua na detecção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas ou quaisquer problemas relacionados aos medicamentos. O presente estudo teve o objetivo de realizar um levantamento dos medicamentos retirados do mercado em função das ações de farmacovigilância. Trata-se de uma revisão de literatura, cujos dados foram obtidos a partir da consulta das seguintes bases de dados: Lilacs, Pubmed/Bireme, Scielo e Science Direct, no período de janeiro a março de 2016, considerando as publicações dos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram: "farmacovigilância", "reações adversas", "toxicidade de medicamentos" e "comercialização de medicamentos". Discutiram-se os mecanismos de ação e toxicidade de 9 diferentes medicamentos que foram amplamente utilizados, mas retirados do mercado em função dos riscos para a saúde decorrentes de seu uso. Dentre estes medicamentos destacam-se os coxibes e a fenilpropranolamina. Os principais riscos oferecidos pelos medicamentos levantados incluem aumento dos riscos cardiovascular e de isquemia cerebral. Em conclusão, os dados deste estudo indicam que a farmacovigilância é fundamental para garantir que os medicamentos sejam ofertados à população de forma confiável, a medida em que atua na prevenção, detecção de problemas relacionados a medicamentos, contribuindo para o uso racional destes produtos.

Palavras-chave: farmacovigilância, reações adversas, toxicidade de medicamentos e comercialização de medicamentos".

INTRODUÇÃO

A farmacovigilância tem a atribuição de promover o uso seguro e racional de medicamentos, a medida em que atua na detecção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas ou quaisquer problemas relacionados aos medicamentos. Os serviços de farmacovigilância recebem notificações de reações adversas a medicamentos (RAM), feitas pelos diferentes usuários destes produtos, e têm o papel de analisar essas

notificações e promover ações com a finalidade de prevenir, eliminar ou amenizar riscos de danos à saúde usuários de medicamentos, que podem ser frequentes, apesar destes produtos serem submetidos a vários testes de eficácia, qualidade e segurança antes de serem registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Após o famoso incidente com a Talidomida na década de 1960, as atividades relacionadas com a Farmacovigilância passaram a ter maior importância, em concordância com esforços internacionais sistemáticos para garantir a segurança dos medicamentos. A Talidomida começou a ser comercializada no ano de 1957, especialmente por mulheres grávidas, mas, em pouco tempo descobriu-se que esta substância era responsável por causar graves malformações em recém-nascidos. De fato, esta substância causa focomelia, uma anomalia congênita que impede a formação normal de braços e pernas. Esta descoberta fez com que a talidomida fosse rapidamente retirada do mercado em vários países. No ano de 1960, o desastre da Talidomida afetou 300 recém-nascidos no Brasil. Após esse episódio, foi criado o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, que tem como principal objetivo estabelecer e manter um método efetivo de detectar RAM não reveladas nos ensaios clínicos. Atualmente, 108 países participam deste programa e 34 países membros associados aguardam para uma adesão plena (MENDES, M. et al., 2008)

Atualmente, o aumento inesperado de RAMs, associado com a sua magnitude e gravidade é o principal fator que estimula as investigações farmacológicas específicas para os medicamentos envolvidos nestes eventos.

Mota (2011) descreveu os sistemas utilizados para investigação epidemiológica em farmacologia, destacando a importância das notificações de caso, análise caso-a-caso e investigação em campo, para a elucidação das RAMs e recomendação de medidas sanitárias de controle e prevenção (ABJAUDE; VARALLO; MASTROIANNI, 2014; MOTA, 2011).

O acompanhamento dos diversos grupos, nos quais determinados medicamentos são prescritos, também é de vital importância para o controle epidemiológico, uma vez que, diferentes reações podem evidenciar-se em grupos especiais, como pacientes em UTI's, imunodeprimidos, idosos e grávidas, entre outros. MENEZES; NASCIMENTO (2010) analisaram a frequência de RAMs em ambientes hospitalares e, em seu estudo, demonstraram que os antibióticos, principalmente os dos grupos das cefalosporinas e das quinolonas, induziam significativamente mais RAMs, especialmente em pacientes idosos, que apresentaram como principais reações: hiperemia, náusea, prurido e cianose.

SILVA JÚNIOR (2014) relatou a importância da farmacovigilância também nas interações medicamentosas, nas quais a ação conjunta de diferentes substâncias pode causar efeitos nocivos ao paciente. Segundo

este estudo, antiinflamatórios como a dipirona e anti-hipertensivos, como o captopril estão significativamente relacionados a este tipo de problema.

No Brasil, as discussões para instalação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância se iniciaram em 1999, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em maio de 2001, foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), através da Portaria Ministerial MS nº 696, de 7/5/2001. Um dos passos iniciais para a consolidação do sistema de Farmacovigilância brasileiro foi a inserção do Brasil, em 3 de agosto de 2001, como o 62º membro oficial do programa (MENDES, M. et al., 2008).

Para intensificar as notificações de reações adversas, a ANVISA criou a Rede de Hospitais Sentinela que consiste em uma rede nacional motivada para a notificação de efeitos adversos advindos do uso de produtos de saúde, com vistas para obter a informação para a regularização do mercado. Segundo dados da ANVISA a Rede Brasileira de Hospitais Sentinela é composta, por 188 hospitais de ensino e/ou alta complexidade. É uma rede de parceiros que, desde 2002, subsidia o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária com a notificação de eventos adversos e queixas técnicas ligadas ao uso de

produtos para a saúde, medicamentos, sangue e hemoderivados (ANVISA, 2001).

O presente estudo teve o objetivo de realizar um levantamento dos medicamentos retirados do mercado em função das ações de farmacovigilância associando seu mecanismo de ação, toxicidade e efeitos adversos promovidos às razões pelas quais foram retirados de circulação.

METODOLOGIA

A presente revisão de literatura identificou os resultados das intervenções em farmacovigilância que resultaram na retirada de medicamentos do mercado entre os anos 2000 e 2012. Neste trabalho, as informações foram obtidas a partir da consulta das seguintes bases de dados: Lilacs, Pubmed/Bireme, Scielo e Science Direct, no período de janeiro a março de 2016, considerando as publicações dos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram: "farmacovigilância", "reações adversas", "toxicidade de medicamentos" e "comercialização de medicamentos". Inicialmente foi realizada uma consulta ao site da ANVISA para identificar os medicamentos que tiveram seu registro cancelado em função da vigilância pós-comercialização e a partir das diferentes fontes da literatura foram discutidos os mecanismos de ação e razões pelas quais estes medicamentos foram retirados do mercado.

Os artigos identificados nas bases de dados acima citadas foram analisados conforme os seguintes critérios de inclusão: artigos com idioma em inglês e português; artigos originais; artigos que avaliaram o impacto e/ou consequência dos efeitos adversos dos medicamentos; artigos que descreviam os mecanismos de ação e toxicidade dos medicamentos.

Foram excluídos da amostra, os artigos inacessíveis e aqueles cuja leitura do título e resumo mostrou-se fora do tema proposto. Após análise de leitura dos artigos seguindo os critérios de seleção e análise prévia de resumo e título dos mesmos procedeu-se a análise de conteúdo propriamente dita.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais medicamentos retirados do mercado entre os anos de 2000 a 2012 são descritos no quadro 1. Constatou-se que nesse período, 9 diferentes de medicamentos foram retirados do mercado em função das ações de farmacovigilância.

Fenilpropanolamina

A fenilpropanolamina era utilizada terapêuticamente como um descongestionante. Seu mecanismo de ação consiste na ativação de receptores α 1-

adrenérgicos que se encontram nos vasos sanguíneos da mucosa nasal. Estes receptores são acoplados a proteína G e agem via fosfolipase C, que converte o fosfatidilinositol-bisfosfato (PIP₂) em inositol-trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ mobiliza o cálcio dos estoques intracelulares, que por sua vez induz vasoconstrição, diminuindo o fluxo sanguíneo no leito capilar da mucosa nasal, e portanto, o excesso de fluido extracelular associado à congestão e corrimento nasal (BRIONES et al., 2002; REMIÃO, 2005).

A Fenilpropanolamina induz como principal efeito tóxico a elevação da pressão arterial. Os resultados demonstraram que na em pacientes submetidos ao tratamento com este fármaco, os valores de pressão sistólica podem chegar 180 mmHg, demonstrando que além da vasoconstrição local, ocorrem os efeitos vasculares sistêmicos significativos (FERREIRA et al., 2009).

Fenofaleína

A Fenofaleína foi utilizada como laxante, mas teve seu uso no Brasil proibido pela ANVISA devido a suspeita de se tratar de um composto potencialmente cancerígeno. o mecanismo de ação deste fármaco consiste na estimulação do peristaltismo por ação direta sobre as terminações nervosas ou nos plexos intramurais do intestino, especialmente

no cólon (ANDRE; RODRIGUEZ; MORAES, 2000).

O Programa Nacional de Toxicologia dos Estados Unidos (National Toxicology Program - NTP) realizou estudos em camundongos e ratos que demonstraram que estes animais desenvolveram vários tumores depois de tratados com altas doses de Fenolftaleína. A partir destas pesquisas, o órgão sanitário americano Food and Drug Administration (FDA) concluiu que há risco desta substância causar câncer em humanos (MIGUEL et al., 2002).

Tiratricol

O Tiratricol foi utilizado como coadjuvante à dieta no tratamento das lipodistrofias localizadas, sobrecargas lipídicas e obesidade. Essa droga é um metabólito da L-Tiroxina (T4) e intervém sobre as funções oxidofosforilantes das mitocôndrias relacionadas ao metabolismo lipídico. Estes fármacos agem através do bloqueio da fosfodiesterase adipocitária que quebra as ligações fosfodiéster AMPc, degradando-o em AMP. Deste modo, ocorre um aumento na concentração do AMPc está significativamente envolvido na lipólise, promovendo a potencialização dos efeitos lipocinéticos do sistema adenilciclase hormônio sensível. Contudo, este fármaco

apresenta elevada toxicidade, promovendo efeitos semelhantes ao hipertireoidismo, elevação da pressão arterial e infarto do miocárdio (ABJAUDE et al., 2014).

Coxibes

Os coxibes são anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) que inibem seletivamente a isoforma 2 da ciclooxigenase (COX-2) e apresentam atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética especialmente em função da inibição da síntese de prostaglandinas. Os coxibes incluem: celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe, parecoxibe (BALBINO, 2011; MENDES, R. T. et al., 2012).

Rofecoxibe foi retirado de circulação mundial em 30 de setembro de 2004. A Merck retirou voluntariamente o Rofecoxibe do mercado devido ao aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, além de eventos tromboembólicos. Esses efeitos estão associados ao consumo diário do medicamento por um prazo de 18 meses consecutivos, numa dose acima de 25. Com base na observação de registros e ensaios clínicos, propôs-se que a mais importante consequência da inibição seletiva da COX-2 em relação ao coração é a propensão à trombose, pelo desvio do balanço pró-trombótico/antitrombótico na superfície endotelial, além da perda do efeito protetor da

regulação superior da COX-2 na isquemia miocárdica e no infarto do miocárdio. Esse processo se dá pela inibição da síntese de prostaciclina, amplamente mediada pela atividade da COX-2 nas células endoteliais macrovasculares. A prostaciclina é o principal prostanoide secretado pelas células endoteliais e provoca relaxamento das células musculares lisas vasculares e é um potente vasodilatador. Além disso, por agir nos receptores IP das plaquetas, exerce importante atividade antiplaquetária (BATLOUNI, 2010; CURVÊLLO; OKAMOTO; MILANEZI, 2009).

Outro coxibe retirado do mercado foi o Lumiracoxibe. Com a utilização desse medicamento no tratamento convencional de doenças inflamatórias, registrou-se a existência de um risco aumentado de ocorrência de episódios cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, e eventos trombóticos), especialmente em terapias prolongadas. Em nível gastrointestinal podem manifestar-se gastrite, úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva. O fármaco pode interferir com a função plaquetária e aumentar o risco de sangramentos em pacientes com risco hemorrágico. Também foram relatadas leucopenia e neutropenia, além de trombocitopenia. Em cerca de 15% dos pacientes tratados detectaram-se elevações de

enzimas hepáticas (transaminase glutâmico-oxalacética -TGO, transaminase glutâmico-pirúvica-TGP, fosfatase alcalina - FA). Em nível neurológico referiram-se vertigens, enjoo, visão turva. Também foram relatadas reações anafilactóides, angioedema, e reações cutâneas (ANVISA, 2005).

Efalizumabe

O Efalizumabe é um anticorpo monoclonal murino humanizado, contra CD11a, que evita a ativação das células T, migração para a pele e adesão aos queratinócitos. Sua toxicidade está baseada principalmente na imunossupressão, tornando o paciente susceptível a infecções oportunistas. O raptiva, um fármaco para o tratamento da psoríase, foi retirado do mercado português após um estudo feito pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), que detectou problemas de segurança, especialmente a ocorrência de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), uma infecção cerebral rara. Ainda de acordo com a INFARMED, entre Setembro de 2008 e Janeiro de 2009 foram notificados três casos confirmados de LMP em usuários em tratamento com Raptiva durante mais de três anos. Dois dos três casos confirmados resultaram na morte do paciente (AZULAY-ABULAFIA, 2009)

Rosiglitazona

A rosiglitazona é um membro da classe tiazolidinediona de agentes antidiabéticos, que atua no controle glicêmico, aumentando a sensibilidade à insulina.

Esse medicamento é um agonista potente e altamente seletivo para os receptores gama ativados pelo proliferador de peroxissomo (PPAR γ). Em seres humanos, os receptores PPAR γ são encontrados em tecidos-alvo importantes para a ação da insulina, como tecido adiposo, músculo-esquelético e fígado. A ativação dos receptores nucleares PPAR γ regula a transcrição de genes responsivos à insulina envolvidos no controle da produção, transporte e utilização de glicose. Além disso, os genes responsivos da PPAR γ também participam da regulação do metabolismo de ácidos graxos (GOMES, 2006).

Estudos mostraram um elevado risco de danos cardiovasculares, como infartos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, em pacientes tratados com a droga (ANVISA, 2010).

Ensaio em humanos registraram a possibilidade de aumento do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicerídeos. Apesar desse mecanismo necessitar ser mais bem elucidado, é sabido

que seu metabolismo ocorre por meio do citocromo P450 CYP 2C8 e suas variantes. Esse grupo de enzimas catalisa o metabolismo do ácido araquidônico em substâncias vasoativas, proporcionando o risco aumentado de infarto do miocárdio e aterosclerose (ANVISA, 2010).

Anfepramona e Femproporex

A anfepramona é um medicamento anfetamínico que aumenta a liberação de dopamina nos terminais pré-sinápticos. Sua ação no Sistema Nervoso Central (SNC), produz efeito anorexígeno-saciogênico ao atuar no centro hipotalâmico da saciedade. Além disso, provoca estímulo no SNC, podendo elevar a pressão arterial e produzir efeito de tolerância (RODRIGUES; SUPLICY; RADOMINSKI, 2003).

Devido a sua estrutura molecular baseada na β -fenetilamina e também estrutura básica dos neurotransmissores tais como dopamina, norepinefrina e epinefrina, o femproporex apresenta ação direta nas vesículas pré-sinápticas, aumentando a liberação de neurotransmissores e inibindo a recaptação de dopamina no centro de alimentação, no hipotálamo lateral. Dessa forma, apresenta efeitos similares a d-anfetamina. Outro mecanismo de ação está relacionada inibição da recaptação de serotonina por desacoplamento deste

neurotransmissor do seu transportador pré-sináptico (ALCANTARA; PLANETA; DELUCIA, 2002).

Em outubro de 2011 a ANVISA proibiu a comercialização de ambos os medicamentos no Brasil. Estudos comprovaram que em função do mecanismo de ação, estes medicamentos podem ocasionar alucinações, delírios e doenças psicóticas que poderiam levar o paciente a comportamentos violentos ou suicidas (ALCANTARA et al., 2002; ANVISA, 2011).

CONCLUSÃO

Em conclusão, os dados obtidos neste estudo demonstram que a vigilância pós-comercialização é essencial na detecção de problemas relacionados a medicamentos que não foram detectados durante os testes pré-clínicos e clínicos e, deste modo, a farmacovigilância possui um impacto direto na garantia da qualidade e especialmente da segurança dos medicamentos ofertados aos usuários, o que repercute positivamente na qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS

ABJAUDE, S. A. R.; VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. D. C. Avaliações farmacoeconômicas em vigilância de medicamentos. **Revista Saúde & Ciência online**, p. 43-57, 2014.

ALCANTARA, L. M. A.; PLANETA, C. D. S.; DELUCIA, R. Envolvimento do sistema

dopaminérgico na sensibilização comportamental ao femproporex. **Rev. ciênc. farm.**, v. 23, n. 1, p. 59-70, 2002.

ANDRE, S. B.; RODRIGUEZ, T. N.; MORAES, J. Constipação intestinal. **RBM Rev. Bras. Med.[Internet]**, 2000.

ANVISA, A. N. D. V. S. **Piloto Hospitais Sentinela In: Farmacoepidemiologia. PÓS-COMERCIALIZADA**, G. G. D. P. P. A. S. Brasília 2001.

_____. Anvisa analisa riscos e benefícios dos inibidores seletivos de COX-2: recomendações da Câmara Técnica de Medicamentos. Brasília, 2005. Disponível em: <
<http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/210205.htm> >. Acesso em: 18/02/2016.

_____. Risco cardiovascular do medicamento Avandia®. Brasília, 2010. Disponível em: <
<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/YIe> >. Acesso em: 29/02/2016.

_____. **RESOLUÇÃO - RDC Nº 52, DE 6 DE OUTUBRO DE 2011**. Brasília 2011.

_____. Boletim de Farmacovigilância. 2012. Disponível em: <
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fac881804bed0acd9451ddbc0f9d5b29/Farmacoecon+1.pdf?MOD=AJPERES> >. Acesso em: 08/02/2016.

AZULAY-ABULAFIA, L. Imunobiológicos na Psoríase. **Grupo I**, p. 87, 2009.

BALBINO, C. Anti-inflamatórios: Uma Compreensão Total. **Revista Pharmacia Brasileira**, n. 81, 2011.

BATLOUNI, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.

BRIONES, G.; BÖRGEL, L.; ARGANDOÑA, M.; GALINDO, E. Asociación entre consumo de fenilpropanolamina y hemorragia intracranéa: casos clínicos. **Bol. Cient. Asoc. Chil. Segur**, v. 4, n. 7, p. 14-17, 2002.

CURVÊLLO, V. P.; OKAMOTO, T.; MILANEZI, L. A. Efeito do antiinflamatório não-esteroidal Rofecoxib (Vioxx) no processo de reparo ósseo em tíbias de ratos estressados: estudo microscópico. **RGO-Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 56, n. 3, 2009.

FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; FRANCO, Y. O.; FRACETO, L. F. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n. 1, 2009.

GOMES, M. D. B. Glitazonas e síndrome metabólica: mecanismos de ação, fisiopatologia e indicações terapêuticas. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 50, n. 2, p. 271-280, 2006.

MASTROIANNI, P.; VARALLO, F. R. **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Artmed Editora, 2013. ISBN 858271002X.

MENDES, M.; PINHEIRO, R.; AVELAR, K.; TEIXEIRA, J.; SILVA, G. História da

farmacovigilância no Brasil. **Rev Bras Farm**, v. 89, p. 246-251, 2008.

MENDES, R. T.; STANCZYK, C. P.; SORDI, R.; OTUKI, M. F.; SANTOS, F. A. D.; FERNANDES, D. Selective inhibition of cyclooxygenase-2: risks and benefits. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 52, n. 5, p. 774-782, 2012.

MENEZES, F. G. D.; NASCIMENTO, J. W. L. Monitoramento de eventos adversos em ambiente hospitalar: relato de farmacovigilância, São Paulo. **Conscientiae saúde (Impr.)**, v. 9, n. 4, 2010.

MIGUEL, M.; ZANIN, S.; MIGUEL, O.; ROZE, A.; OYAKAWA, C.; DE OLIVEIRA, A. O cotidiano das farmácias de manipulação. **Visão Acadêmica**, v. 3, n. 2, 2002.

MOTA, D. M. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. **Rev. bras. epidemiol**, v. 14, n. 4, p. 565-579, 2011.

REMIÃO, F. PPA - Mecanismo de acção - Descongestionante nasal. Porto/Portugal, 2005. Disponível em: <http://www.ff.up.pt/monografias_toxicologia/monografias/ano0506/fenilpropanolamina/ppa_mec_desc.htm>. Acesso em: 22/02/2016.

RODRIGUES, A. M.; SUPPLY, H. L.; RADOMINSKI, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 47, n. 4, p. 398-409, 2003.

SILVA JÚNIOR, E. D. D. Interação medicamentosa entre antiinflamatórios não-

esteróides e anti-hipertensivos em pacientes hipertensos internados em um hospital público: uma abordagem em farmacovigilância. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 32, n. 1, p. 18, 2014.

ANEXOS

Quadro 1 - Principais de medicamentos retirados do mercado pela Anvisa.

Ano	Medicamento	Motivo da retirada
2000	Fenilpropanolamina	Risco de eventos cardiovasculares e Acidente Vascular Cerebral
2002	Fenolftaleína	Risco de Câncer
2003	Tiratricol	Risco de infarto do miocárdio e Acidente Vascular Cerebral
2004	Rofecoxibe	Risco de eventos cardiovasculares
2008	Lumiracoxibe	Risco de eventos cardiovasculares
2009	Efalizumabe	Risco de Leucoencefalopatia multifocal progressiva
2010	Rosiglitazona	Risco de eventos cardiovasculares
2011	Anfepramona, Femproporex	Ausência de comprovação científica de eficácia

Fonte: ANVISA (2012)