

Artigos

- Protocolo de uso de metilfenidato: restrição da liberdade de prescrição e do acesso ou busca do uso racional? A discussão em torno da Portaria nº 986-SMS.G, de São Paulo, de 12 de junho de 2014
- Dez mandamentos para uma nova terapêutica
- Decálogo sobre o uso seguro de fármacos

03

O que há de novo

- Eribulina no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático

14

Segurança de Medicamentos

- Eventos adversos cardiovasculares graves associados à bupropiona
- Restrição ao uso de bromocriptina na prevenção ou interrupção da lactação
- Voriconazol e riscos de toxicidade hepática, fototoxicidade e carcinoma de células escamosas

20

Dia-a-dia

- Confira as respostas do Cebvim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

22

Novas Publicações

- Relatório global sobre doenças não comunicáveis 2014
- O que todos deveriam saber sobre medicamentos

24

Conselho Federal de Farmácia

Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)

Valmir de Santi (Vice-Presidente)

José Vilmore Silva Lopes Júnior (Secretário-Geral)

João Samuel de Moraes Meira (Tesoureiro)

Conselheiros Federais:

Rossana Santos Freitas Spiguel (AC), José Gildo da Silva (AL), Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM), Carlos André Oeiras Sena (AP), Altamiro José dos Santos (BA), Lúcia de Fátima Sales Costa (CE), Forland Oliveira Silva (DF), Gedayas Medeiros Pedro (ES), Sueza Abadia de Souza Oliveira (GO), Fernando Luís Bacelar de Carvalho Lobato (MA), Luciano Martins Rena Silva (MG), Ângela Cristina R. Cunha Castro Lopes (MS), José Ricardo Arnaut Amadio (MT), Walter da Silva Jorge João (PA), João Samuel de Moraes Meira (PB), Carlos Eduardo de Queiroz Lima (PE), José Vilmore Silva Lopes Júnior (PI), Valmir de Santi (PR), Ana Paula de Almeida Queiroz (RJ), Lenira da Silva Costa (RN), Lérida Maria dos Santos Vieira (RO), Erlanson Uchôa Lacerda (RR), Josué Schostack (RS), Paulo Roberto Boff (SC), Vanilda Oliveira de Aguiar (SE), Marcelo Polacow Bisson (SP), Amílson Álvares (TO)

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

Coordenadores:

Valmir de Santi (Coordenador Administrativo)

Tarcísio José Palhano (Coordenador Técnico-Científico)

Farmacêuticos:

Alessandra Russo de Freitas

Pamela Alejandra Saavedra

Rogério Hoefler (Subcoordenador)

Estagiária:

Anna Paula Barros Ferreira

Secretária:

Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Conselho Editorial:

Alessandra Russo de Freitas

Jardel Corrêa de Oliveira

Marcus Tolentino Silva

Rogério Hoefler

Rosângela Caetano

Editor Chefe:

Rogério Hoefler

Editores:

Alessandra Russo de Freitas

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira

Marcus Tolentino

Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Airton Stein, Arnaldo Zubioli, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elizoneith Campos Delorto Sessa, Elaine Lazzaroni Moraes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Inês Ribeiro Vaz, Isabela Heineck, Joice Zuckermann, José Augusto Cabral de Barros, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, José Uelers Braga, Luciane Cruz Lopes, Mirian Parente Monteiro, Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Sílvia Barberato Filho, Tais Freire Galvão, Tarcísio José Palhano, Teófilo Fernando Mazon Cardoso, Teresa Leonardo Alves, Vera Lúcia Edais Pepe.

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar

CEP: 70.093 - 900 - Brasília - DF

Fone: +55 (61) 3255-6550

Fax: +55 (61) 3321-0819

E-mail: cebrim@cff.org.br

Home page: <http://www.cff.org.br>



Editorial

Em junho de 2014, a Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo editou a Portaria nº 986/2014-SMS.G, a qual institui o Protocolo de Uso de Metilfenidato no âmbito daquele município. A motivação do órgão público foi prevenir que crianças e jovens façam uso desmedido e, muitas vezes, desnecessário, de medicamento cujos benefícios e riscos não são bem definidos, especialmente quando em uso prolongado. Não é novidade alguma o fato de representantes de interesses de mercado reagirem ferozmente à louvável iniciativa regulatória. Nesta edição do boletim, fizemos uma breve discussão sobre o tema e seus desdobramentos.

Como multiplicadores de boas iniciativas que incentivem ou levem a reflexões sobre o uso racional de medicamentos, publicamos dois breves textos, traduzidos e oferecidos pelo colega sanitarista Dr. José Ruben de Alcântara Bonfim, sob os títulos “Dez mandamentos para uma nova terapêutica” e “Decálogo sobre o uso seguro de fármacos”. Estes textos foram distribuídos pelo próprio tradutor aos passantes - como quem prega as boas novas -, durante o 5º Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de Medicamentos.

Na seção “O que há de novo?”, publicamos uma análise independente sobre a eribulina, um antineoplásico para tratamento de mulheres com câncer de mama avançado ou metastático.

Na seção “Segurança de Medicamentos”, publicamos três alertas com respectivas recomendações: o primeiro trata do risco de eventos cardiovasculares graves associados ao uso da bupropiona, o segundo trata da restrição ao uso da bromocriptina como inibidor da lactação e, o último, refere-se aos problemas associados ao uso do antifúngico voriconazol.

Boa leitura!

Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar nossa comunicação com você, abrimos espaço para a publicação de mensagens dirigidas ao Conselho Editorial. Por limitação de espaço, informamos que apenas uma mensagem será publicada, com os devidos comentários do Conselho Editorial, em cada edição do boletim.

Dependendo do tamanho, será publicada apenas parte da correspondência. Contudo, todas as mensagens recebidas serão respondidas por e-mail.

As mensagens devem ser enviadas para hoefler@cff.org.br.

Artigos

Protocolo de uso de metilfenidato: restrição da liberdade de prescrição e do acesso ou busca do uso racional? A discussão em torno da Portaria nº 986-SMS.G, de São Paulo, de 12 de junho de 2014

Introdução

Em junho de 2014, a Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo deu um importante passo para proteger crianças e jovens da exposição desnecessária ao metilfenidato, anfetamínico estimulante do sistema nervoso central, por meio da Portaria nº 986/2014-SMS.G. A norma institui o Protocolo de Uso de Metilfenidato no âmbito da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo (SMS-SP)¹.

A Portaria nº 986/2014-SMS.G estabelece critérios claros, de modo que especialistas envolvidos no cuidado às crianças e jovens com TDAH prescrevam o metilfenidato com prudência a esses pacientes, considerando as melhores provas científicas sobre os benefícios e riscos em potência do tratamento farmacológico da TDAH.

Neste artigo, são apresentados alguns documentos e artigos recentes que se julga relevantes na discussão do tema e para a compreensão da importância da decisão da SMS-SP.

Uso racional de metilfenidato no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

Metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central empregado no tratamento

de crianças e adolescentes com sinais e sintomas graves e persistentes de TDAH, mediante confirmação de diagnóstico por especialistas².

O uso de metilfenidato se justifica como parte de um programa de tratamento integral, que inclui intervenções psicológicas, educativas e sociais, quando estas medidas não forem suficientes para promover melhora do comportamento³.

Antes de iniciar o tratamento farmacológico, e a cada seis meses durante sua consecução, devem ser monitorizados a frequência do pulso, a pressão arterial, o peso e a altura da criança. A necessidade de continuar o tratamento farmacológico do TDAH deve ser revista ao menos anualmente².

O metilfenidato está incluído na Portaria 344/98, Lista A3 (substâncias psicotrópicas), sendo prescrito em receituário especial (talonário do tipo A, amarelo). A quantidade prescrita deve ser para 30 dias⁴.

O uso de metilfenidato está associado ao surgimento ou agravamento de problemas cardiovasculares (hipertensão, aumento da frequência cardíaca e arritmias), cerebrovasculares (enxaqueca, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico, e vasculite cerebral), psiquiátricos (depressão, ideação suicida, hostilidade, psicose e mania). Além disso, pode produzir alte-

ração no crescimento e na maturação sexual³ e há possível relação com abuso e adição⁵.

No período de dezembro de 2004 a junho de 2013, o Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo recebeu 553 notificações de suspeitas de reações adversas associadas ao uso de metilfenidato, cujas análises de causalidade indicaram⁶:

- Uso indevido de metilfenidato em crianças menores de 6 anos;
- Em 11% dos relatos analisados observou-se a prescrição para indicações não aprovadas pela Anvisa, como depressão, ansiedade e autismo infantil;
- Associação entre o uso do medicamento e o aparecimento de reações adversas graves, incluindo problemas cardiovasculares (taquicardia e hipertensão - 37,8%); psiquiátricos (depressão, psicose e dependência - 36%), e neurológicos (discinesia, espasmos e contrações musculares involuntárias);
- Na faixa etária de 14 a 64 anos, os eventos graves incluíram acidente vascular encefálico, instabilidade emocional, depressão, pânico, hemiplegia, espasmos, psicose e tentativa de suicídio;
- O uso de metilfenidato pode ter contribuído para o óbito de cinco pacientes, em razão de transtornos psiquiátricos (depressão e ideação suicida);
- Uso em idosos maiores de 70 anos. As bulas das especialidades farmacêuticas que contêm metilfenidato aprovadas no Brasil não fazem referência ao uso nessa faixa etária, e agências reguladoras internacionais não recomendam sua prescrição para maiores de 65 anos.

Segundo revisão publicada no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS)⁷, de janeiro de 2014, de um modo geral, os estudos primários que avaliam eficácia e segurança de metilfenidato no tratamento do TDAH apresentam baixa

qualidade metodológica, poucas semanas de seguimento e não permitem generalização de resultados. Nessas circunstâncias, mostrou-se superior ao placebo no índice de hiperatividade com base na observação de pais e professores, quanto ao comportamento na execução de tarefas, na produção em sala de aula e na precisão das atividades. Dose baixa de metilfenidato foi superior à dose alta na melhora do comportamento na execução de tarefas, mas não foi observada diferença quanto ao desempenho em sala de aula. No que refere à segurança, sintomas de anorexia, insônia, enxaqueca, dor de estômago e tonturas foram frequentemente relacionados ao metilfenidato.

Em razão das limitações metodológicas desses estudos, a avaliação do efeito de metilfenidato para TDAH deve ser cautelosa. É necessário o diagnóstico o mais preciso possível do transtorno, e cotejar benefícios e riscos antes de iniciar seu uso para crianças e jovens, especialmente em tratamentos de longo prazo⁷.

Não obstante as recomendações de uso criterioso de metilfenidato em crianças e jovens, dados de consumo crescente do fármaco, divulgados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2012⁸, indicam a necessidade de medidas mais efetivas de controle sanitário.

O Boletim de Farmacoepidemiologia do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), de 2012, descreveu o perfil de prescrição e de consumo de metilfenidato no país, de 2009 a 2011, a partir de dados registrados no SNGPC⁴. Para o período analisado, a estimativa de aumento no consumo de metilfenidato, considerando a *dose diária definida (DDD)/1.000 crianças com idade entre 6 e 16 anos*, foi de 74,8%⁸.

O predomínio de prescrições por especialistas em assistência neurológica infantojuvenil indica maior qualificação do uso de metilfenidato; de outro lado, alguns profissionais prescreveram quantidade de metilfenidato

bem acima da média e mediana dos 15 maiores prescritores no país⁸.

Os dados do SNGPC demonstraram uma tendência de uso crescente de metilfenidato em nosso meio. No entanto, não está claro se esse uso está ocorrendo de modo seguro, isto é, somente para as indicações aprovadas no registro do medicamento e para os pacientes com diagnóstico correto, nas doses e tempo de tratamento adequados. Nos últimos anos, tem sido observado o uso de metilfenidato de forma equivocada, como “droga da obediência” e como instrumento de melhoria do desempenho, seja de crianças, jovens ou adultos⁸.

Repercussão do Protocolo Clínico estabelecido na Portaria SMS.G.SP nº 986/2014

As regras estabelecidas pela SMS-SP vão ao encontro das provas científicas e das recomendações internacionais de uso adequado de metilfenidato. Entre elas podem ser destacadas a necessidade de equipe multiprofissional para se estabelecer o diagnóstico do TDAH, o envolvimento dos pais e de professores no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes, prescrição de metilfenidato apenas nos casos de falha do tratamento com estratégias psicossociais e uso restrito a crianças e adolescentes com 7 anos a 18 anos e onze meses de idade¹.

A publicação da portaria foi seguida por manifestações oficiais da sociedade organizada, com diferentes posicionamentos.

Algumas organizações de especialistas, bem como profissionais e pesquisadores brasileiros, vinculados a universidades públicas e a grupos de pesquisa e de tratamento do TDAH, assinaram uma “Carta aberta à população” em oposição à norma (Quadro 1)⁹.

De outro lado, a Associação Brasileira de Saúde Mental (ABRASME) emitiu uma declaração em favor da portaria (Quadro 2)¹⁰.

Quadro 1. Oposição à Portaria SMS.G.SP nº 986/2014

Carta aberta à população⁹

“Na condição de médicos, psicólogos e outros profissionais da área da saúde mental, muitos dos quais professores universitários, comprometidos há décadas de maneira responsável com o acompanhamento de pessoas com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), suas famílias, escolas e redes profissionais e sociais, registramos nosso protesto e indignação quanto à Portaria nº 986/2014, da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Por trás de um discurso apoiado em uma visão assistencial equivocada e manipuladora, não enraizada na ciência e nos conhecimentos da neurobiologia, tal [regulamentação] se revela, na verdade, como uma obstrução abusiva ao acesso ao tratamento farmacológico pela população de baixa renda, e impõe restrição ao pleno exercício e autonomia da medicina e da ciência brasileira.

Os diagnósticos do TDAH e de dislexia não são controversos, ao contrário do que é dito ali: além de oficialmente reconhecidos pela Organização Mundial da Saúde (cujo Código de Doenças encontra-se legalmente em vigor no país), há diretrizes internacionais para a sua realização e inúmeros estudos científicos que demonstram alterações no funcionamento cerebral no TDAH. O fato de o sistema americano de classificação das doenças psiquiátricas (“DSM”) indicar que não há uma etiologia específica para esses quadros em nada compromete a realização de diagnóstico e tratamento; se assim o fosse, seria impossível diagnosticar e tratar depressão, autismo e esquizofrenia, dentre outros quadros.

Lutamos pela assistência multidisciplinar às pessoas com transtornos neurológicos e psiquiátricos e sabemos que tal meta

só será alcançada com atitudes e políticas públicas inclusivas, e não com protocolos disciplinares pseudocientíficos e demagógicos. O tratamento farmacológico não leva ao enfraquecimento de abordagens psicossociais, mas, pelo contrário, fortalece e dá condições de acesso mínimo a recursos de saúde dignos que podem minimizar consequências comportamentais graves com repercussões sociais, psicológicas e educacionais.

A Portaria nº 986/2014, da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, é restritiva, burocratiza o acesso digno ao tratamento, principalmente à população com desvantagem social, e se posiciona contra a sistematização científica de maneira mistificadora e indigna. No momento em que a sociedade brasileira se organiza em torno de ações inclusivas, como as ações afirmativas na universidade pública, não podemos nos furtar de denunciar medidas preconceituosas contra os portadores de transtornos mentais, que excluam exatamente a população menos favorecida socialmente do acesso a tratamentos considerados de primeira linha em qualquer diretriz científica nacional ou internacional.

Em defesa da liberdade de exercício de nossas profissões, nos colocamos do lado dos pacientes com TDAH e de suas famílias, contra esta medida arbitrária e injusta.”

Quadro 2. Manifestação favorável à Portaria SMS.G.SP nº 986/2014

Nota da Associação Brasileira de Saúde Mental (ABRASME) sobre portaria da SMS/SP sobre TDAH¹⁰

(texto original com breves alterações propostas na edição deste boletim - “[...]”)

“A recente Portaria nº986/2014, da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, vem de forma responsável regulamentar

o uso de metilfenidato no tratamento de crianças e adolescentes diagnosticados com o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Tal procedimento se adequa às atribuições do poder público em defender a saúde pública da população. Dada a dimensão que o TDAH vem adquirindo, as condições para prescrição e distribuição de metilfenidato (Ritalina®) passam a ser rigorosamente restritas em diversos países. Entre as razões [está o enquadramento de metilfenidato] entre os ‘narcóticos’ a serem regulamentados, [por ser] considerado [um fármaco] com alto potencial de abuso e [possibilidade de provocar dependência psicológica e física].

Desde meados da década de 1950, nossa sociedade passou a se acostumar a tratar com psicofármacos seus adultos com diagnósticos conhecidos ao longo da história da psiquiatria. Mesmo que se acumulem as evidências dos efeitos deletérios [dos fármacos] psiquiátricos na maioria dos adultos que os consomem, quando o tratamento psicofarmacológico é comparado com os métodos psiquiátricos empregados na era dos grandes manicômios, o senso-comum considera ser dos males o menor. Entretanto, desde a década de 1980, começa-se a deparar com um fenômeno relativamente novo: a prescrição [de fármacos] psiquiátricos para crianças e adolescentes. A cada ano aumenta significativamente o número de diagnóstico psiquiátrico e de prescrições para essa faixa etária. Em 2013, segundo recentes dados oficiais dos Estados Unidos, aproximadamente 1/5 dos adolescentes no ensino médio recebeu o diagnóstico médico de TDAH, e 11% das crianças no ensino fundamental receberam esse mesmo diagnóstico. Dessas crianças e adolescentes diagnosticados com TDAH, 2/3 receberam prescrições de estimulantes como [o metilfenidato]. Esse mesmo fenômeno ocorre em diversas outras sociedades. Na Inglaterra, o número [de fármacos] pres-

critos para o TDAH (metilfenidato, incluindo a Ritalina®) disparou para mais de 50% em seis anos.

Os efeitos deletérios desse fenômeno vêm sendo analisados e denunciados por cientistas de diversas áreas relacionadas à saúde pública, autoridades sanitárias e em artigos que chegam ao grande público por meio da grande imprensa. Ao se diagnosticar TDAH e prescrever tratamento com [medicamentos] psiquiátricos, o que se está promovendo é colocar um número significativo de crianças e adolescentes em uma trajetória que as levará a uma incapacitação por toda a vida. A justificativa? Atingir resultados imediatos para problemas ordinários e que até então não eram objeto da medicina.

A portaria da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo está coerente com as inúmeras evidências científicas acumuladas ao longo dessas três décadas de tratamento do TDAH. Que os números das crianças e adolescentes diagnosticados com TDAH pareçam como aqueles de uma epidemia, para que se justifique a medicalização psiquiátrica da infância e da adolescência, em níveis sem precedentes e injustificáveis. Que o crescimento de diagnósticos de TDAH e de prescrições de estimulantes ao longo dos anos coincide com a enorme campanha da indústria farmacêutica para divulgar esse transtorno e promover [os medicamentos] junto aos médicos, psicólogos, educadores e famílias. Que as chamadas 'pílulas milagrosas' funcionam muitas vezes para não se modificar comportamentos socialmente

comuns, ainda que indesejáveis, como a negligência dos adultos com as suas crianças e adolescentes e a impaciência frente a seus incômodos e esperados modos de ser. Que a sociedade tem sido objeto sistemático de propagandas enganosas veiculadas na televisão e nas revistas para o consumo popular, onde se afirma inescrupulosamente que o esquecimento infantil e as baixas notas escolares são transtornos mentais e resultantes de desequilíbrio químico no cérebro, e que, portanto, deve-se consultar um clínico especializado. Que é comum médicos, pesquisadores, profissionais da saúde em geral, serem pagos pela indústria farmacêutica para publicarem pesquisas e fazerem declarações a encorajar colegas a fazer diagnósticos sem limites. E, muito em particular, que são inúmeros e variados os efeitos iatrogênicos produzidos pelo tratamento.

Sem dificuldades, poderíamos ampliar com inúmeras outras referências científicas a revisão bibliográfica proposta na Portaria nº 986/2014, da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, mas duas merecem destaque. A primeira é de Allen Frances^a, um dos psiquiatras americanos mais reconhecidos mundialmente, que foi o responsável-chefe da edição do DSM-IV. É ele mesmo quem diz que o diagnóstico do TDAH cria uma falsa epidemia: "o DSM-IV contribuiu para três falsas epidemias em psiquiatria - o excesso de diagnósticos de déficit de atenção, autismo e transtorno bipolar" (p. 139).

A segunda citação é a do renomado neurocientista estadunidense, Bruce D. Perry^b, em uma recente declaração feita

a Allen Frances. *Saving Normal: An Insider's Revolt Against Out-of-Control Psychiatric Diagnosis, DSM-5, Big Pharma, and the Medicalization of Ordinary Life*. USA: William Morrow, Harper Collin Publishers, 2013.

b Bruce D. Perry, in Daniel Boffey, Children's hyperactivity 'is not a real disease', says US expert. *The Observer*, Sunday 30 march, 2014. Artigo consultado em 21/7/2014 (<http://www.theguardian.com/society/2014/mar/30/children-hyperactivity-not-real-disease-neuroscientist-adhd>) (N.E.) consulte, também:

Pérez Oliva M. Entrevista Allen Frances. "Convertimos problemas cotidianos en trastornos mentales". Disponível em http://sociedad.elpais.com/sociedad/2014/09/26/actualidad/1411730295_336861.html

No Gracias. Guerra civil en la Psiquiatria: ¿Hay posibilidad de acuerdo? Disponível em <http://www.nogracias.eu/2014/10/30/una-guerra-civil-en-la-psiquiatria-hay-posibilidades-de-acuerdos/>

em encontros com autoridades sanitárias da Inglaterra e publicada pelo *The Guardian* e *The Observer*. Eis alguns trechos: “a hiperatividade nas crianças não é uma doença real”; o diagnóstico do TDAH não passa de uma “descrição a delinear uma ampla gama de sintomas”; “se observarmos como se chega a esse rótulo, qualquer um de nós a qualquer momento se encaixaria em ao menos um par desses critérios”. Perry acrescentou que os clínicos estão muito rapidamente prescrevendo psicoestimulantes a crianças, “quando as evidências apontam não existir qualquer benefício de longo prazo”. Bruce Perry afirma ainda (*ipsis litteris*): “tomar [um medicamento] influencia os sistemas de formas que nem sempre compreendemos. Eu tendo a ser muito cauteloso com essas coisas, principalmente quando a pesquisa mostra que outras intervenções são igualmente eficazes e ao longo do tempo mais eficazes e que [não promovem qualquer] dos efeitos adversos.”

Com efeito, a perspectiva da portaria da SMS de São Paulo merece da comunidade científica e da população em geral o mais irrestrito apoio, na medida em que visa a proteger a nossa população das consequências patogênicas do tratamento não criterioso dos comportamentos rotulados como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. A SMS de São Paulo se coloca como exemplar na construção democrática de formas de abordagem dos problemas que afetam a saúde da nossa população, ao reconhecer o papel central dos usuários dos serviços. As pessoas têm o direito de ser informadas acerca das intervenções médicas e psiquiátricas e de ser envolvidas nas discussões com respeito às opções de tratamento. Na medida em que crianças e adolescentes não estão na posição de dar consentimento informado para o tratamento da mesma forma como os adultos, a responsabilidade da sociedade é ainda muito maior.”

Considerações finais

Os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas surgiram para qualificar os cuidados de saúde aos pacientes, em face da grande quantidade e da assimetria de informações técnico-científicas disponíveis aos profissionais da saúde. Em razão da repercussão positiva que exercem sobre os sistemas de saúde, as diretrizes estão entre as estratégias recomendadas pela Organização Mundial da Saúde, por exemplo, para promover o uso racional de medicamentos. Quando bem elaboradas, com base nas melhores provas e por meio de processo transparente e livre de conflito de interesses, os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas não restringem o exercício profissional, e sim aumentam a segurança e a efetividade das condutas clínicas, contrariando os interesses de mercado que se pautam por obtenção de lucros em vez de segurança dos pacientes.

Dessa forma, a Portaria SMS-SP nº 986/2014 merece apoio, e deveria ser multiplicada pelos gestores e profissionais da saúde comprometidos com a sociedade, em todo o país.

Vale destacar que, embora não declarado no documento, foram identificados vínculos de muitos dos signatários da “*Carta aberta à população*” (transcrita no Quadro 1) com as empresas farmacêuticas Novartis e Janssen, produtores de metilfenidato no Brasil (Ritalina® e Concerta®, respectivamente).

Recomendamos os seguintes artigos como leitura complementar:

Fernández LCS. Atentos al deficit de atención (TDAH): Entre la naturaleza incierta y la prescripción hiperactiva. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra Nov-Dic 2013; Vol. 21, Nº 5. [acesso em 17 Novembro 2014]. Disponível em:

http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/47EADFE7-470B-4BC7-B903-373C2E834804/278105/Bit_v21n6.pdf

Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? *BMJ* 2013; 347:f6172 doi: 10.1136/bmj.f6172 (Published 5 November 2013). Incluindo sua correção: *BMJ* 2014;348:g4377 doi: 10.1136/bmj.g4377 (Published 1 July 2014).

Referências bibliográficas

1. São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde. Portaria SMS Nº 986/2014. Ementa: Institui o Protocolo de Uso de Metilfenidato, que estabelece o protocolo clínico e a diretriz terapêutica para o emprego deste fármaco no âmbito da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Publicada no Diário Oficial da Cidade de São Paulo em 12 de junho de 2014; 59 (109): 19-20. [acesso em 17 Nov 2014]. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssesp/bibliote/informe_eletronico/2014/iels.jun.14/iels110/M_PT-SMS-986_2014.pdf
2. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013.
3. European Medicines Agency. Press office. PRESS RELEASE: European Medicines Agency makes recommendations for safer use of Ritalin and other methylphenidate-containing medicines in the EU. Doc. Ref. EMEA/22315/2009. London, 22 January 2009. [cited in 25 Nov 2014]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014589.pdf
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União. Brasília, 19 de maio de 1998a. [citado em 25 nov 2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf
5. Methylphenidate: abuse in Europe. *Prescrire International* February 2013; 22(135): 47. [cited in 25 Nov 2014]. Available from: <http://english.prescrire.org/en/>
6. São Paulo. Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Núcleo de Farmacovigilância. Alerta Terapêutico em Farmacovigilância 01/2013. Metilfenidato: Indicações terapêuticas e reações adversas. [citado em 25 nov 2014]. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/ALERTA%20TERAP%C3%8AUTICO%2010%20Metilfenidato_010813_final.pdf
7. Silva AS, Leite BF, de Brito GV, Vidal JS, Souza KM, de Freitas MG, et al. Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde* 2014 março; VIII (23): 1-18. [acesso em 17 Novembro 2014]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/brats23.pdf>
8. Mota DM, de Oliveira MG. Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. *Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC* 2012 jul/dez; 2 (2): 1-14. [acesso em 17 Novembro 2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf
9. Associação Brasileira de Psiquiatria. "Carta aberta à população". Publicada em 16 de julho de 2014. [acesso em 28 Outubro 2014]. Disponível em: <http://abpbrasil.org.br/comunicado/CartaTDAH.pdf>
10. Associação Brasileira de Saúde Mental (ABRASME). Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a iniciativa exemplar da SMS de São Paulo. [acesso em 28 Outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.abrasme.org.br/mensagem/view2?q=MTY4NTUIMkMxNTEIMkM5ZWQ3M2VhODc0ZjFiOTIwMWI5OGU5Y2Y5YTA3ODJlZA==>

Dez mandamentos para uma nova terapêutica

A prescrição irracional é hábito difícil de curar. No entanto, a prevenção é possível.
(Khan MI & Ara N, 2011)*

- I. Tratarás de acordo com o grau de risco, em vez do grau do fator de risco.
- II. Terás cautela quando acrescentares fármacos a uma terapêutica farmacológica múltipla.
- III. Considerarás o benefício de fármacos somente quando estiverem provados por estudos com desfechos *consistentes* [que levem a resultados quanto à saúde].
- IV. Não te submeterás diante de desfechos substitutos, pois eles não são mais do que ídolos.
- X. Não prestarás culto a metas de tratamento, pois elas não são mais do que criações de comitês de especialistas.
- VI. Avaliarás com precaução a redução de risco relativo, apesar dos valores de p, uma vez que a população de que provêm pode ter pouca correspondência com a que atendes.
- VII. Honrarás os números necessários para tratar (NTT), pois neles estão as chaves quanto à informação relevante para os pacientes e os custos do tratamento.
- VIII. Não receberás representantes de empresas farmacêuticas nem comparecerás a encontros científicos em lugares luxuosos.
- IX. Compartilharás decisões de opções de tratamento com o paciente, à luz de estimações de prováveis riscos e benefícios para ele.

- X. Distinguirás os pacientes idosos, pois neles existem os maiores graus de riscos e também os maiores perigos de muitos tratamentos.

O texto foi elaborado por John S. Yudkin, professor emérito de Medicina do *University College London*, que meses antes de sua divulgação tinha recebido a sugestão de Richard Lehmann quanto à palavra idolatria do título: *La idolatria a las variables subrogadas*.

Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ*. 2011 Dec 28;343:d7995.doi:10.1136/bmj.d7995

Traducido del original por José M^a González Campillejo, disponível em:

<https://dl.dropboxusercontent.com/u/69569298/20120114-Traduc%20Edit%2C%20Idolatr%C3%ADa%20var%20subrogadas.Yudkin%2BMontori.v2.pdf>

Lehmann deu conhecimento aos “Dez mandamentos para uma nova terapêutica” (The New Therapeutics: Ten Commandments) em: <http://blogs.bmj.com/bmj/2012/01/03/richard-lehmans-journal-review-3-january-2012/>

* Khan MI, Ara N. Promoting Rational Prescribing Among Medical Practitioners. *Bangladesh Med J*. 2011 May; 40 (2):6-7.

Tradução de José Ruben de Alcântara Bonfim

Decálogo sobre o uso seguro de fármacos

1. Mantenha em dia seu conhecimento sobre terapêutica, especialmente no que diz respeito a doenças que seus pacientes apresentam com maior frequência.
2. Antes de prescrever, assegure-se de ter toda a informação que necessita saber sobre o paciente, incluindo comorbidades e alergias.
3. Antes de prescrever, assegure-se de ter toda a informação que seja necessária sobre o fármaco que você escolherá, incluindo possíveis reações adversas e interações farmacológicas.
4. Às vezes, o risco relacionado ao fármaco que você prescreverá é maior que possíveis benefícios. Portanto, antes de agir, reflita: é realmente indispensável prescrever este fármaco?
5. Procure conhecer as advertências oferecidas por um sistema de prescrição eletrônica; se isso não é feito, não é possível inteirar-se de alergias a fármacos ou da existência de interações clinicamente relevantes [a quase totalidade das prescrições no Brasil não é feita de modo eletrônico, mas é preciso consultar fontes confiáveis de informação sobre tratamentos farmacológicos agora disponíveis no portal Saúde Baseada em Evidências, em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/periodicos>].
6. Reveja as prescrições, antes de assiná-las, para identificar possíveis erros.
7. Envolver os pacientes nas decisões relacionadas com seus respectivos tratamentos e dê a informação que necessitam para a administração correta de produtos farmacêuticos, para que possam reconhecer as reações adversas, caso se apresentem, e que saibam quando devem retornar ao médico para o acompanhamento e/ou revisão do tratamento.
8. Assegure-se que o paciente realizará os exames complementares necessários ao acompanhamento da efetividade e segurança do tratamento farmacológico, e que estes sejam realizados com técnicas e intervalos adequados.
9. Assegure-se que, ao renovar a prescrição, não seja feita de modo automático, e sim que seja realizada conscientemente, tendo em mente todas as advertências de segurança.
10. Procure ter boa comunicação com diferentes médicos que tratam o paciente no que diz respeito às prescrições farmacológicas dele, a fim de evitar mal-entendidos ou erros, e assim poder fazer a conciliação dos tratamentos.

Documento original: *National Prescribing Centre (NPC). Top tips for GPs. Strategies for safer prescribing.* Disponível em: http://www.npc.nhs.uk/evidence/resources/10_top_tips_for_gps.pdf

Versão em espanhol: Calvo C. La sencillez de los decálogos sobre el uso seguro de medicamentos. Disponível em: <http://www.hemosleido.es/2011/06/28/la-sencillez-de-los-decalogos-sobre-el-uso-seguro-de-medicamentos/>

Tradução de José Ruben de Alcântara Bonfim

O que há de novo?

Eribulina no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático

O câncer de mama é o que mais acomete as mulheres no mundo, tendo sido estimados cerca de 1,67 milhão de casos novos em 2012. No Brasil, estimou-se, para o ano de 2015, a ocorrência de cerca de 57 mil novos casos da doença em mulheres¹.

O câncer de mama decorre da proliferação maligna de células epiteliais que revestem os lóbulos ou glândulas produtoras de leite (carcinoma lobular) ou os dutos de leite (carcinoma ductal) da mama². Mais de 80% dos cânceres de mama são do tipo carcinoma ductal, enquanto a minoria é carcinoma lobular¹.

O carcinoma ductal *in situ* é um tumor localizado, sem evidência de invasão. O câncer de mama invasivo pode ser classificado em três principais categorias de estadiamento: primário (operável, estádios I/II); localmente avançado (local inoperável, estágio III) e; avançado (metastático; estágio IV)³.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, são conhecidos: envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante e alta densidade do tecido mamário. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos. Após essa idade, o aumento é mais lento, o que reforça a participação dos hormônios femininos na etiologia da doença¹⁻³.

Entre os fatores de proteção contra o desenvolvimento do câncer de mama, citam-se: amamentação, prática de atividade física regular, alimentação saudável e manutenção de peso corporal ideal¹.

No Brasil, para a detecção precoce do câncer de mama em mulheres com risco padrão, recomenda-se acompanhamento, por meio do exame clínico anual da mama, para todas as mulheres a partir de 40 anos de idade. Mamografia bienal de rotina é recomendada para as mulheres com idade entre 50 e 69 anos. Já para as mulheres com risco elevado de desenvolver a doença, recomenda-se exame clínico da mama e mamografia, anualmente, a partir dos 35 anos¹. Se houver lesão suspeita, deve-se buscar confirmação do diagnóstico por meio de exame citológico ou histológico⁴.

A evolução do câncer de mama é extremamente heterogênea, com curso clínico muito variável; fatores como a idade da paciente e o estado hormonal (pré ou pós-menopausa), tamanho e grau de evolução do tumor, envolvimento dos linfonodos axilares ou da pele e presença de receptores hormonais no tumor, podem ser orientadores sobre sua extensão e agressividade, e são relevantes para a definição de prognóstico e tratamento. Recomenda-se a determinação precoce do estado do receptor estrogênico (ER) e do aumento ou sobre-expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 - existente na membrana das células tumorais), ou do gene correspondente (HER2/neu), pois são importantes na determinação da resposta a certos tratamentos³.

Nos casos de câncer de mama avançado ou metastático, os objetivos do tratamento são aliviar os sintomas, prolongar a sobrevida e manter uma boa qualidade de vida com mínimos efeitos adversos, pois, geralmente, a cura não é possível com os recursos atuais^{2,3}. Segundo o *National Institute for Health and*

Clinical Excellence (NICE), órgão que avalia tecnologias em saúde no Reino Unido, os novos tratamentos propostos para estender a sobrevida de pacientes com doenças graves, para as quais a expectativa de vida seja inferior a 24 meses, deveriam adicionar pelo menos três meses de vida aos pacientes, quando comparados aos tratamentos já oferecidos⁵.

O tratamento do câncer de mama localmente avançado, nas poucas mulheres com viabilidade cirúrgica, pode seguir o mesmo esquema do câncer de mama primário de alto risco, o qual envolve cirurgia conservadora da mama ou mastectomia, seguida de radioterapia, terapia adjuvante com quimioterapia citotóxica e terapia antagonista hormonal. O trastuzumabe é empregado quando há sobre-expressão de HER2³. Mulheres na pré-menopausa com tumor positivo para ER podem se beneficiar da ablação dos ovários (por cirurgia, irradiação ou supressão com análogo de gonadorrelina)⁶.

No entanto, quando inoperável, o tratamento padrão é o de regimes de quimioterapia neoadjuvante de base, com uma antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina), de modo a permitir o tratamento cirúrgico e a avaliação da resposta do tumor a tratamento subsequente. Radioterapia e quimioterapia adjuvantes são empregadas após a cirurgia, seguidas por terapia hormonal se a doença for positiva para ER, e trastuzumabe se houver sobre-expressão do HER2³.

Eribulina é um antineoplásico não-taxano, análogo sintético da halincondrina B, a qual é uma substância isolada a partir de esponjas marinhas. Ela inibe a polimerização da tubulina e promove morte celular por apoptose^{3,7}.

A eribulina é aprovada para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, que tenha progredido após pelo menos dois regimes quimioterápicos para o tratamento de doença avançada^{5,6,8}. A terapia prévia deve ter incluído uma antraciclina e um taxano, a menos que as pacientes não sejam aptas para estes tratamentos⁸.

O principal e mais amplo estudo que ava-

liou a eribulina, encontrado em nossa busca, foi um ensaio clínico randomizado aberto (n=762)⁷, multicêntrico, de fase III. Por meio dele foram avaliadas a eficácia e a segurança do mesilato de eribulina (1,4 mg/m², intravenoso, em 5 minutos, nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias), em comparação ao tratamento de escolha do médico - TEM (definido como qualquer tratamento simples, seja ele quimioterápico, hormonal ou biológico, aprovado para o câncer de mama e administrado conforme a prática local; radioterapia; ou somente tratamento sintomático). As pacientes incluídas no estudo tinham câncer de mama localmente avançado ou metastático e quase todas já haviam recebido tratamento com regimes quimioterápicos incluindo um taxano e uma antraciclina ou capecitabina.

O desfecho primário adotado para avaliar a eficácia do novo antineoplásico foi o tempo de sobrevida global, para o qual a eribulina foi mais eficaz que o TEM [em medianas: 13,1 meses (IC95% 11,8-14,3) *versus* 10,6 meses (9,3-12,5)], com razão de riscos HR 0,81 (IC95% 0,66-0,99; p = 0,041). Considerando-se o desfecho secundário tempo de sobrevida sem progressão da doença, segundo análise dos pesquisadores, a eribulina também foi mais eficaz que o TEM [em medianas: 3,6 meses (3,3-3,7) *versus* 2,2 meses (2,0-2,6); HR 0,76 (0,64-0,90); p = 0,002]; contudo, análise independente desses dados não confirmou diferença estatisticamente significativa [em medianas: 3,7 meses (3,3-3,9) *versus* 2,2 meses (2,1-3,4); HR 0,87 (0,71-1,05)]⁷.

Entre os eventos adversos mais relevantes e comuns relatados nos grupos eribulina e TEM, citam-se, respectivamente: astenia/fadiga (54% *versus* 40%), neutropenia (52% *versus* 30%), alopecia (45% *versus* 10%), neuropatia periférica (35% *versus* 16%) e leucopenia (23% *versus* 11%)⁷.

Segundo o NICE⁵, em razão de sua toxicidade, é improvável que a eribulina substitua a capecitabina ou a vinorelbina nos regimes sequenciais estabelecidos para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático; dessa forma, poderia ser empregada como terceira ou quarta linha de tratamento após o uso desses fármacos. Além disso,

ainda não há suficiente evidência para se afirmar que a eribulina aumenta a sobrevida das pacientes em pelo menos três meses, pois a estimativa com cenário mais favorável mostra ganho mediano de tempo de sobrevida global de 2,7 meses, considerando análise por intenção de tratamento. Vale ainda destacar uma importante omissão no estudo de Cortes *et al.* (2011), que foi a de não avaliar o desfecho qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). Com base em tais achados, o NICE não recomendou a incorporação da eribulina no sistema público de saúde do Reino Unido.

Portanto, até que seja demonstrada superioridade da eribulina em comparação à capecitabina e vinorelbina, o uso deste novo anti-neoplásico deve ser reservado para terceira ou quarta escolha no tratamento de mulheres com câncer de mama avançado ou metastático.

Referências bibliográficas:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. [citado em 13 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>.
2. Lippman ME. Câncer de Mama. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 18ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed, 2013, p. 754-763.
3. Truven Health Analytics: Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado em 13 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Controle do Câncer de Mama: Documento de Consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2004. [citado em 13 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. NICE technology appraisal guidance 250. Issued: April 2012. [citado em 13 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta250/resources/guidance-eribulin-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf>
6. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013. p. 601-602.
7. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011; 377: 914-23.
8. Eisai Laboratórios. Bula do medicamento Halaven®. In: Bulário Eletrônico Anvisa. [citado em: 13 Jan 2015]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Segurança de Medicamentos

Eventos adversos cardiovasculares graves associados à bupropiona

A agência australiana *Therapeutic Goods Administration* (TGA) atualizou as bulas dos produtos que contêm bupropiona naquele país, fornecendo mais informações relativas ao risco de eventos adversos cardiovasculares graves^{1,2}.

A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptação neuronal das catecolaminas no-repinefrina e dopamina. Na Austrália, está registrada somente para uso em terapia de curto prazo, como auxiliar na cessação do tabagismo para indivíduos dependentes à nicotina, associada a aconselhamento e abstinência^{1,2}.

As bulas da bupropiona já continham informações relativas ao risco de hipertensão. Contudo, a TGA tem recebido notificações espontâneas pós-registro de eventos cardiovasculares mais graves, incluindo infarto do miocárdio. Por isso, em trabalho conjunto da agência com os fabricantes, as bulas foram atualizadas e ganharam destaque nas precauções relativas aos graves eventos adversos cardiovasculares^{1,2}.

A informação atualizada anuncia a existência de notificações sobre a ocorrência de urgência hipertensiva em pacientes tratados com bupropiona, quando usada isoladamente e em combinação com terapia de substituição de nicotina. Os eventos ocorreram em pacientes com ou sem registro de hipertensão arterial prévia^{1,2}.

A nova bula também informa que é limitada a experiência clínica sobre a segurança da bupropiona em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou com doença cardíaca instável. Dessa forma, os profissionais da saúde devem ter cautela se

a bupropiona for utilizada em pacientes com tais condições^{1,2}.

Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorada enquanto o paciente estiver tomando bupropiona, especialmente aqueles com hipertensão pré-existente, e seja considerada a descontinuação do tratamento se for observado aumento clinicamente significativo da pressão arterial^{1,2}.

A incidência de hipertensão arterial é mais elevada quando o tratamento com bupropiona é associado ao uso de nicotina transdérmica, motivo pelo qual tal conduta exige cautela e monitoramento semanal da pressão arterial^{1,2}.

No Brasil, embora as bulas dos medicamentos disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa³ mencionem o risco de aumento da pressão arterial, os textos deixam a ideia de que o monitoramento é necessário apenas quando a bupropiona é empregada em associação com a nicotina transdérmica. Além disso, na seção “Indicações” dessas bulas, não consta que a bupropiona deve ser empregada como tratamento adjunto de curto prazo, em indivíduos decididos a cessar o tabagismo, em conjunto com aconselhamento para cessação de tabagismo/abstinência (informação que consta na bula australiana⁴).

Por outro lado, as bulas brasileiras deixam subentendido o uso mais amplo do medicamento, como antidepressivo: “O *cloridrato de bupropiona* é indicado para tratamento da dependência à nicotina e como adjuvante na cessação tabágica, ou, eventualmente, no tratamento da depressão e na prevenção de recidivas e rebotes de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória. A

bupropiona também é usada para tratar a depressão. Entretanto, as informações desta bula são especificamente para pacientes em tratamento para parar de fumar, pois as dosagens e demais instruções são diferentes para os que estão em tratamento de depressão.”

Com relação às precauções relativas aos pacientes com doença cardiovascular, constam as seguintes informações nas bulas ora comparadas:

Bulas brasileiras³

“Em geral, a bupropiona foi bem tolerada em estudos de cessação tabágica em pacientes com doença cardiovascular isquêmica [...].

Em um estudo com indivíduos não deprimidos, fumantes e não fumantes, que apresentavam hipertensão de estágio 1 não tratada, a bupropiona não produziu efeito estatisticamente significativo na pressão sanguínea. Contudo, houve relatos espontâneos de aumento da pressão sanguínea, algumas vezes grave [...]. Assim, antes de iniciar um tratamento combinado de bupropiona com um Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) o médico deve consultar as informações para prescrição do STN. A terapia combinada exige o monitoramento da pressão sanguínea para detectar possíveis elevações [...].”

Bulas australianas⁴

Na prática clínica, hipertensão, que em alguns casos pode ser grave e requerer tratamento imediato, tem sido notificada em pacientes recebendo bupropiona isolada e em combinação com terapia de substituição de nicotina. Isto tem sido observado em pacientes com e sem hipertensão pré-existente. Deve ser considerada a descontinuação do Zyban se for observado aumento clinicamente significativo na pressão arterial.

[...]

Dados de ensaio clínico limitado sugerem que pode ser alcançado índice mais elevado de cessação do tabagismo pela combinação de Zyban e um Sistema Transdérmico de Nicotina (STN). Contudo, foi observada maior incidência de hipertensão associada ao tratamento entre os pacientes tratados com a combinação. Se a terapia combinada com STN for empregada, esta deve ser realizada com cuidado, sendo recomendado o monitoramento semanal da pressão arterial. Antes de iniciar a terapia combinada, os prescritores deveriam consultar a bula do STN.

Há limitada experiência clínica que estabeleça a segurança do Zyban em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Portanto, deveria haver cautela quanto ao uso do Zyban nesses grupos de pacientes.

Texto traduzido e adaptado de: *Bupropion: Serious cardiovascular adverse events. WHO Pharmaceutical Newsletter 2014; 5: 4. [citado em 20 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>*

Referências bibliográficas:

1. Bupropion: Serious cardiovascular adverse events. WHO Pharmaceutical Newsletter 2014; 5: 4. [citado em 20 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>
2. Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration (TGA). Bupropion and serious cardiovascular adverse events. Medicines Safety Update. Volume 5, Number 5, October 2014. [citado em: 20 Jan 2015]. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/file/5923/download>
3. Bulário Eletrônico Anvisa. [citado em: 20 Jan 2015]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
4. Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration (TGA). Product and Consumer Medicine Information: bupropion. [citado em: 20 Jan 2015]. Disponível em: <https://www.ebs.tga.gov.au/>

Restrição ao uso de bromocriptina na prevenção ou interrupção da lactação

O Grupo Coordenador para o Reconhecimento Mútuo e Procedimentos Descentralizados para Produtos de Uso Humano (CMDh), órgão da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), aprovou recomendações relativas ao emprego de medicamentos contendo bromocriptina, de uso oral, para prevenir ou suprimir a produção de leite materno (lactação) após o parto. Uma revisão sobre a bromocriptina oral foi iniciada em 2013, a pedido da França, em razão da ocorrência de efeitos adversos raros, porém potencialmente graves e fatais. A preocupação se deve particularmente aos efeitos cardiovasculares (infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico), neurológicos (ataques convulsivos) e psiquiátricos (alucinações e episódios maníacos). A revisão foi inicialmente conduzida pelo Comitê de Farmacovigilância e Avaliação de Risco (PRAC), órgão da EMA¹.

Considerando que a lactação é um processo natural que, geralmente, é interrompido quando o lactente não é amamentado, e que outras medidas estão disponíveis, a Agência Francesa de Medicamentos (ANSM) solicitou à EMA que revisasse tais medicamentos para definir se os benefícios do uso como supressor da lactação ainda supera os riscos. As recomendações do PRAC foram enviadas para o CMDh, o qual adotou uma posição final. Elas estão fundamentadas na revisão da evidência disponível sobre segurança e eficácia da bromocriptina oral para prevenção e supressão da lactação¹.

O CMDh concordou que os medicamentos devem ser usados para este propósito, em doses de até 2,5 mg, somente quando houver fortes razões clínicas para interromper a lactação, tal como a necessidade de evitar mais sofrimento após a perda do bebê durante ou após o parto, ou em mães infectadas com o vírus HIV, as quais não deveriam amamentar¹.

Portanto, a bromocriptina não deveria ser usada, como rotina, para prevenir ou interromper a produção de leite, e não deve ser usada em mulheres sob risco elevado de efeitos adversos graves, incluindo mulheres com distúrbios que aumentam a pressão arterial ou que sofram de doença cardíaca ou transtornos psiquiátricos graves (ou história clínica de tais condições). A pressão arterial deve ser monitorada e, ao sinal de qualquer aumento, o tratamento deve ser imediatamente interrompido¹.

O posicionamento do CMDh relativo à bromocriptina foi aprovado e será encaminhado para a Comissão Europeia, a qual tomará uma decisão legal para toda a União Europeia¹.

No Brasil, a bula do medicamento de referência para a bromocriptina (Parlodel®, Novartis)² já fornece informações atualizadas sobre os mencionados riscos. Segundo o referido documento, as indicações aprovadas no Brasil são²:

- Tratamento da doença de Parkinson;
- Tratamento de estados hiperprolactinêmicos patológicos incluindo ame-

norreia, infertilidade feminina e hipogonadismo;

- Tratamento de pacientes com adenomas que secretam prolactina;
- Acromegalia.

Texto traduzido e adaptado de: *Bromocriptine: Restricted use in preventing or stopping lactation. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2014; 5: 7-8. [citado em 20 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>*

Referências bibliográficas:

1. Bromocriptine: Restricted use in preventing or stopping lactation. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2014; 5: 7-8. [citado em 20 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>
2. Novartis. Bula do medicamento Parlodel®. In: Bulário Eletrônico Anvisa. [citado em: 20 Jan 2015]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Voriconazol e riscos de toxicidade hepática, fototoxicidade e carcinoma de células escamosas

No Reino Unido, a Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos para a Saúde (MHRA) aconselhou os profissionais da saúde que realizem testes de função hepática nos pacientes, antes que estes iniciem tratamento com voriconazol (Vfend®), e pelo menos semanalmente durante o primeiro mês de tratamento. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar exposição à luz solar durante o uso de voriconazol¹.

Voriconazol é um antifúngico indicado para certas infecções fúngicas graves e com possível risco de morte, em adultos e crianças com mais de dois anos de idade. É conhecida a associação entre o voriconazol e os riscos de toxicidade hepática, fototoxicidade e de carcinoma de células escamosas da pele¹.

As recomendações abaixo se aplicam a crianças e adultos em uso de voriconazol¹:

Toxicidade hepática

- Testar a função hepática antes de iniciar o tratamento com voriconazol (especificamente os níveis de aspartato transaminase [AST] e alanina transaminase [ALT]).
- Continuar testando a função hepática pelo menos semanalmente, pelo primeiro mês de tratamento e, em seguida, mensalmente, se não houver alterações no primeiro mês de tratamento.
- Interromper o uso de voriconazol se ocorrer elevações marcantes nos níveis

de AST ou ALT, a menos que se considere que os benefícios do tratamento com o antifúngico superam o risco de toxicidade hepática em determinado indivíduo.

Fototoxicidade e carcinoma de células escamosas

- Orientar os pacientes a evitarem exposição ao sol durante o tratamento com voriconazol. Os pacientes devem vestir roupa protetora e usar protetor solar com elevado fator de proteção, se a exposição ao sol for inevitável.
- Encaminhar os pacientes com reações de fototoxicidade a um dermatologista e considerar a interrupção do tratamento com voriconazol.
- Se o tratamento com voriconazol prosseguir, a despeito da reação de fototoxicidade, verifique frequente e minuciosamente a pele, durante o tratamento, para detectar e tratar eventuais lesões pré-cancerosas tão logo elas surjam.
- Interromper o tratamento com vorico-

nazol, se forem identificadas lesões pré-cancerosas na pele ou carcinoma de células escamosas. Os pacientes podem desenvolver carcinoma de células escamosas sem apresentar prévia reação fototóxica.

No Brasil, a bula do medicamento de referência para o voriconazol (Vfend®, Pfizer)² já fornece informações atualizadas sobre os mencionados riscos.

Texto traduzido e adaptado de: *Voriconazole: Reminder of risk of liver toxicity, phototoxicity, and squamous cell carcinoma. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2014; 4: 12. [citado em 20 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>*

Referências bibliográficas:

1. Voriconazole: Reminder of risk of liver toxicity, phototoxicity, and squamous cell carcinoma. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2014; 4: 12. [citado em 20 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>
2. Pfizer. Bula do medicamento Vfend®. In: Bulário Eletrônico Anvisa. [citado em: 20 Jan 2015]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Dia-a-dia

Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

Pergunta

Farmacêutico de farmácia comunitária pergunta: entre desogestrel e drospirenona, qual apresenta menor atividade androgênica? Qual deles está associado a maior risco de eventos tromboembólicos?

Resposta

Os anticoncepcionais orais combinados (AOCs) contêm quantidades fixas de um estrógeno e de um progestógeno em cada comprimido, podendo ser monofásico, bifásico ou trifásico, dependendo do número de variações nas doses dos hormônios por ciclo¹.

A maioria dos AOCs contém etinilestradiol como componente estrogênico, com dose variável de 20 µg a 40 µg por comprimido. Em geral, recomenda-se o uso preferencial de formulação com dose mais baixa de estrógeno e progestógeno que ofereça bom controle do ciclo e mínimos efeitos adversos à mulher. Formulações contendo 20 µg de etinilestradiol são particularmente apropriadas para mulheres com fatores de risco para doença circulatória¹.

Os progestógenos desogestrel, drospirenona e gestodeno (em combinação com etinilestradiol) podem ser considerados para mulheres que apresentam efeitos adversos como acne, cefaleia, depressão, sintomas mamários e sangramentos, com o uso de outros progestógenos. Porém, as mulheres devem ser orientadas de que estes progestógenos não são desprovidos dos mencionados efeitos e, além disso, estão associados com

aumento do risco de tromboembolismo venoso¹⁻³.

Desogestrel é um progestógeno estruturalmente relacionado ao levonorgestrel³. Tipicamente, a dose de 150 µg é empregada em pílulas monofásicas³. Doses de 50 µg a 150 µg podem ser empregadas em AOCs trifásicos. Em anticoncepcionais orais progestogênicos (mini-pílulas), a dose diária de desogestrel é de 75 µg³. Em combinação com o desogestrel, o etinilestradiol está presente em doses que variam de 20 µg a 30 µg, em preparações monofásicas, bifásicas ou trifásicas².

Drospirenona é um progestógeno estruturalmente análogo à espironolactona, com atividade anti-androgênica e antimineralocorticoide^{1,3}. Geralmente, é empregada na dose diária de 3 mg (3.000 µg), associada a 30 µg de etinilestradiol, por 21 dias do ciclo de 28 dias. A combinação de 3 mg de drospirenona com 20 µg de etinilestradiol é administrada diariamente, por 24 dias do ciclo de 28 dias³.

Ação androgênica dos progestógenos

O levonorgestrel apresenta efeito androgênico pronunciado⁴ e o desogestrel em níveis baixo a moderado^{4,5}, enquanto a drospirenona não apenas é desprovida deste efeito³, como tem ação antiandrogênica. Todavia, vale destacar que o efeito androgênico pode variar conforme a formulação do AOC (tipos de hormônios e doses empregadas), o que torna difícil uma classificação precisa sob este aspecto⁴.

Risco de tromboembolismo venoso pelo uso de anticoncepcionais orais combinados

A incidência de tromboembolismo venoso em mulheres saudáveis, não-grávidas, sem uso de anticoncepcional oral, é estimada em 5 a 10 casos por 100.000 mulheres por ano. O risco é maior entre usuárias de anticoncepcionais orais, particularmente durante o primeiro ano de uso, embora seja consideravelmente menor que o risco associado com a gravidez *per se* (cerca de 60 casos por 100.000 gravidezes). Em todos os casos, o risco aumenta com a idade e na presença de outros fatores de risco para tromboembolismo venoso, como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade, diabetes e tabagismo^{1,4}.

Para as mulheres que utilizam AOCs contendo progestógeno de segunda geração, como o levonorgestrel, a incidência estimada de tromboembolismo venoso é de 20 casos por 100.000 mulheres por ano de uso. O risco com anticoncepcionais transdérmicos pode ser um pouco superior ao risco observado com os AOCs contendo levonorgestrel. Alguns estudos demonstraram maior risco de tromboembolismo venoso em mulheres em uso de AOCs contendo progestógenos de terceira geração, desogestrel e gestodeno, com incidência de cerca de 40 casos por 100.000 mulheres por ano de uso. O risco de tromboembolismo venoso para mulheres em uso de AOCs contendo drospirenona parece similar ao dos AOCs contendo progestógenos de terceira geração^{1,6,7}.

Em um amplo estudo de coorte histórica, que teve como base o registro geral de todas as mulheres na Dinamarca com 15 a 49 anos de idade ($n = 8.010.290$ mulheres-ano de observação), foram analisados dados de 1995 a 2009. O objetivo do estudo foi calcular o risco relativo (RR) da incidência de eventos tromboembólicos conforme o tipo de progestógeno e a dose do estrogênio empregados pelas mulheres⁸.

Para permitir comparação entre o risco de tromboembolismo venoso dos progestógenos de segunda geração com o risco dos

mais novos (terceira geração), foi realizada análise com dados de 2001 a 2009, com ajuste estatístico para idade, ano e nível de educação⁸.

Considerando apenas os eventos de tromboembolismo venoso confirmados, envolvendo AOCs com 20 µg de etinilestradiol, o RR da incidência de tromboembolismo venoso entre as usuárias, *versus* não-usuárias, foi de 3,26 [IC 95% 2,88-3,69] com desogestrel; 3,50 [IC 95% 3,09-3,97] com gestodeno e 4,84 [IC 95% 3,19-7,33] com drospirenona⁶. Portanto, embora o desogestrel tenha apresentado menor risco, a diferença (indireta) em relação à drospirenona não foi estatisticamente significativa. Considerando as usuárias de AOCs com 30-40 µg de etinilestradiol, o RR de tromboembolismo venoso foi de 1,57 [IC 95% 0,84-2,92] com noretisterona; 2,19 [IC 95% 1,74-2,75] com levonorgestrel; 4,21 [IC 95% 3,63-4,87] com desogestrel; 4,23 [IC 95% 3,87-4,63] com gestodeno; 4,47 [IC 95% 3,91-5,11] com drospirenona e 4,10 [IC 95% 3,37-4,99] com ciproterona⁸.

Enfim, com base neste estudo⁸, a noretisterona e o levonorgestrel oferecem menor risco de tromboembolismo venoso quando comparados (indiretamente) aos demais progestógenos, com diferença estatisticamente significativa. Os riscos observados com o desogestrel, gestodeno, drospirenona e ciproterona foram elevados e sem diferença estatisticamente significativa entre eles⁷⁻¹⁰.

Para os anticoncepcionais contendo apenas progestógeno, o RR da incidência de tromboembolismo venoso entre as usuárias foi mais baixo, mas sem diferença estatisticamente significativa, em relação ao risco entre as não usuárias. O RR calculado foi de 0,56 [IC 95% 0,29-1,07] com noretisterona, 0,64 [IC 95% 0,29-1,42] com desogestrel e 0,83 [IC 95% 0,63-1,08] com dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel⁸.

Conclusão

Em geral, o desogestrel e a drospirenona não apresentam efeito androgênico relevante quando comparados ao levonorges-

trel, sendo que a drospirenona é antian-drogênica. Dessa forma, produzem menos hirsutismo e efeitos relacionados; por ou-tro lado, estão associados a maior inci-dência de eventos tromboembólicos. Além disso, quanto maior a dose de etinilestra-diol presente na formulação de um AOC, maior é o risco da incidência de eventos tromboembólicos. Outros fatores pré-exis-tentes, como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade, diabetes e tabagismo aumen-tam o risco de morbidade e mortalidade por eventos tromboembólicos, acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio, por isso, devem ser também considerados na seleção do anticoncepcional mais apro-priado para determinada mulher.

Referências bibliográficas

1. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013. p. 513.
2. Truven Health Analytics: Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado em: 06 Fev 2015]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>.
3. Truven Health Analytics: Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado em: 06 Fev 2015]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>.
4. Borgsdorf LR, Cada DJ, Convington RT, Generali JA. Drug Facts and Comparisons. 60th edition. Saint Louis: Facts and Comparisons, 2006. p. 282.
5. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. (Ed.). Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007, p. 1415.
6. de Bastos Marcos, Stegeman Bernardine H., Rosendaal Frits R., Van Hylckama Vlieg Astrid, Helmerhorst Frans M, Stijnen Theo, Dekkers Olaf M. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub3
7. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, Vlieg AH, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013; 347: f5298 doi: 10.1136/bmj.f5298 (Published 12 September 2013)
8. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldes-tad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboem-bolism use of oral contraceptives containing dif-ferent progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ [Internet]. 2011 [citado 13 de janeiro de 2015];343. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202015/>
9. Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, Abenhaim HA, Jose-ph L, Eisenberg MJ. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and ar-terial thrombosis: a systematic review. BJOG. 2013 Jun; 120(7): 801-10.
10. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contra-ceptive: final results from the European Active Sur-veillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contracep-tion. 2007 May; 75(5):344-54.

Novas Publicações

Relatório global sobre doenças não comunicáveis 2014

World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva: WHO, 2014. 298 p. ISBN: 978 92 4 156485 4

Este relatório sobre a situação global da prevenção e controle das doenças não comunicáveis (DNCs) tem como base nove metas globais voluntárias. São fornecidos dados sobre a situação atual, identificando não só gargalos, mas também oportunidades e ações prioritárias para o alcance das metas. As estimativas iniciais de referência, de 2010, sobre mortalidade e fatores de risco para as DNCs, são fornecidas para que os países possam relatar seus respectivos progressos, a partir de 2015. Além disso, o relatório também fornece as últimas estimativas de mortalidade por DNCs (2012) e dos fatores de risco (2010-2012).

Todos os ministros da saúde precisam estabelecer metas nacionais relativas às DNCs

e conduzir ao desenvolvimento e à implementação de políticas e intervenções para alcançá-las. Não há caminho único, que sirva para todos os países, para se alcançar as metas com relação às DNCs, uma vez que se encontram em diferentes pontos em seus progressos quanto à prevenção e ao controle das DNCs, e em diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico. Contudo, todos os países podem se beneficiar de uma resposta integral para alcançar as metas globais voluntárias apresentadas neste relatório.

A publicação, escrita em inglês, está disponível para acesso livre em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.

O que todos deveriam saber sobre medicamentos

Mohanta GP. What everyone should know about medicines. Geneva: PharmaMed Press/BSP Books, 2014. 302 p. ISBN: 9789383635245

Os medicamentos são, talvez, as maiores armas da humanidade para combater as doenças e a morte, mas são como facas de dois gumes. Se usados adequadamente, eles ajudam a recuperar as pessoas de doenças e restaurar a saúde, mas podem causar dano se não usados apropriadamente, levando até mesmo a situações com risco de morte; além disso, o uso impróprio de medicamentos é desperdício de recursos. Os medicamentos ajudam a aumentar a expectativa de vida, mas em algumas situações eles têm prejudicado também. Os antimicrobianos estão se tornando cada vez menos efetivos, em razão da resistência desenvolvida pelo uso aleatório.

O livro oferece um guia sobre o uso apropriado de medicamentos em uma linguagem simples e de fácil compreensão. O objetivo da obra é fortalecer os leitores com habilidades e conhecimentos para que to-

mem decisões informadas sobre o uso de medicamentos (incluindo quando não usá-los) e para que obtenham o máximo benefício. Ele ajuda a entender a importância dos medicamentos na saúde individual. Enfim, trata-se de um guia completo para os usuários de medicamentos, dirigido ao público comum.

O autor, Dr. Guru Prasad Mohanta, foi representante técnico nacional da Organização Mundial da Saúde e é professor de Farmácia na Universidade de Annamalai, Tamil Nadu, Índia. Com sua formação e experiência, é um apaixonado na educação do homem comum sobre o uso adequado de medicamentos. O Dr. Mohanta recebeu o Prêmio de Melhor Pesquisador em 2011-2012, pela Universidade de Annamalai. A publicação, escrita em inglês, está disponível na Amazon (<http://www.amazon.com/>) em formato eletrônico, acessível por meio do aplicativo *Kindle*.

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação
sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia
SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar
CEP: 70.093 - 900 - Brasília/DF
Fone: (61) 3255-6550
Fax: (61) 3321-0819
e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br>



Conselho
Federal de
Farmácia