



Opinião

Rogério Hoefler

A elaboração de um boletim de informações independentes sobre medicamentos, importante atividade de um Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM), requer um bom gerenciamento para garantir sua perenidade. A escolha das matérias leva em consideração temas atuais e as dúvidas mais frequentes entre as recebidas no CIM, com a meta de alcançar os profissionais da saúde, sobretudo aqueles envolvidos na seleção, prescrição, dispensação e administração de medicamentos. A demanda de perguntas sobre estabilidade de medicamentos é significativa no Cebriim/CFF; neste primeiro semestre correspondeu a 9,4% das con-

sultas recebidas. Em virtude disso, apresentamos aspectos a serem considerados em se tratando de estabilidade dos medicamentos.

Dando continuidade à discussão da revisão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), apresentamos uma análise da aminofilina, uma xantina com ação broncodilatadora incluída na primeira edição da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, de 1977, e excluída na última revisão, em março de 2005.

Divulgamos uma nova publicação, constituída da tradução de três documentos sobre o papel dos farmacêuticos nos sistemas de saúde, publicados originalmente pela OMS. Estes consolidam a mudança de paradigmas no âmbito farmacêutico e sua inseparável integração com a saúde pública e são referenciais nos âmbitos técnico-profissional e histórico. Há muito era aguardada a tradução para o português, com benefícios para os farmacêuticos, gestores públicos e para toda a sociedade.

Estabilidade dos medicamentos após abertura

Habitualmente, no dia-a-dia, os profissionais da saúde e os usuários de medicamentos se sentem inseguros sobre o prazo de utilização aceitável de alguns medicamentos que se apresentam em embalagem multidoso. Nesta matéria, são apresentados conceitos como estabilidade, validade e período de utilização dos medicamentos, de modo a propiciar maior segurança àqueles que fazem uso deles. Embora os medicamentos injetáveis não sejam aqui discutidos de forma direta, muitos dos conceitos apresentados lhes são aplicáveis.

Estabilidade

A estabilidade de um produto é a extensão em que este mantém as mesmas propriedades e características, que possuía no momento de sua fabricação, durante o período de armazenamento e uso, dentro de limites especificados, isto é, sua "vida útil" ou "período de utilização".¹

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.²

As condições ambientais durante o transporte, armazenamento e administração, bem como o tempo decorrido entre a fabricação e o uso do medicamento, podem afetar sua estabilidade.³ Quando um medicamento é submetido a estas operações sob condições diferentes daquelas recomendadas pelo fabricante, aumen-

ta-se a probabilidade de ocorrerem alterações indesejadas, sob risco de diminuição da atividade terapêutica e (ou) aumento do risco de efeitos tóxicos.

Dependendo da estabilidade de um produto farmacêutico, o fabricante recomenda alguns cuidados específicos para o armazenamento, como conservar a temperatura ambiente (15° C a 30° C), abaixo de 25° C, sob refrigeração (2° C a 8° C), congelar (-5° C a -20° C), proteger da luz e manter em lugar seco.²

O estudo da estabilidade de um medicamento é importante para se estabelecer seu período de utilização, que inclui o tempo durante o qual uma preparação reconstituída (ex: suspensão de amoxicilina para uso oral) ou uma forma farmacêutica acabada em recipiente multidoso (ex.: solução de paracetamol para uso oral) pode ser usada após seu primeiro uso.²

A determinação do período de utilização tem como base um plano de estudo de estabilidade que contempla avaliações dos parâmetros mencionados na Tabela 1.^{1,2}

NESTE NÚMERO

- Estabilidade dos medicamentos após abertura
- Atualizando a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: A aminofilina ainda é essencial?
- Evidência Farmacoterapêutica: pimecrolimo
- Novas Publicações: O papel do farmacêutico no sistema de atenção à saúde: boas práticas em farmácia (BPF) em ambientes comunitários e hospitalares.
- Farmacovigilância: Suspensão de comercialização do medicamento Meleril® (tioridazina), na Espanha.
- Dia-a-dia

Tabela 1. Cinco parâmetros de estabilidade de medicamentos:

| Parâmetro | Condições mantidas durante a "vida útil" do medicamento |
|----------------|--|
| Químico | Integridade química e da potência declarada, dentro dos limites especificados, para cada ingrediente ativo. |
| Físico | Propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução e suspensibilidade. |
| Microbiológico | Esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano, de acordo com as especificações estabelecidas. Efetividade dos agentes antimicrobianos presentes, dentro dos limites especificados. |
| Terapêutico | O efeito terapêutico permanece inalterado. |
| Toxicológico | Não ocorre aumento significativo na toxicidade. |

Fonte: United States Pharmacopeia, 2003



Embora a degradação química, normalmente, não seja detectada pelo farmacêutico, por vezes é intensa e acompanhada por mudanças físicas. Sinais como precipitação e evidência de formação de gás, de origem química ou microbiológica, são os principais indicativos de problemas na estabilidade do produto, além de alterações de cor, odor e na limpidez da solução. Um produto com alterações físicas não deve ser dispensado ou administrado ao paciente.

Prazo de validade

Prazo de validade é a data limite para a utilização de um produto, definida pelo fabricante com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições estabelecidas de armazenamento, transporte e uso.² Normalmente, o prazo de validade é expresso em mês/ano, o que denota que o medicamento poderá ser usado até o último dia do mês estipulado. Por exemplo, se um produto tem prazo de validade de 03/2006, significa que poderá ser utilizado até o dia 31 de março do ano 2006, respeitadas as orientações do fabricante.³

Quando um medicamento requer reconstituição ou diluição, seu fabricante deve informar o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois do preparo, nas condições de armazenamento determinadas.²

Nos procedimentos de fracionamento de medicamentos em farmácias comunitárias, o prazo de validade do produto não é alterado devido não haver violação da embalagem primária (blister, frasco, etc.).⁴

Nos casos de violação da embalagem primária de um medicamento industrializado, como ocorre tipicamente no fracionamento de medicamentos líquidos no sistema de distribuição em doses unitárias, em hospitais, torna-se responsabilidade do farmacêutico determinar o novo prazo de validade do medicamento fracionado, levando em consideração a natureza do medicamento, as características da embalagem e as condições de armazenamento a que o produto será submetido.^{5,6} Nesse contexto, recomenda-se ao farmacêutico os seguintes procedimentos:

1. Realizar levantamento bibliográfico da estabilidade do medicamento, de modo a selecionar a embalagem mais adequada para o recondicionamento e estabelecer o tempo e as condições de armazenamento em função de suas características;⁷
2. Antes do recondicionamento, proceder avaliação organoléptica do medicamento (cor, odor, aparência, etc). Também devem ser examinadas as embalagens originais do medicamento para se observar eventual contaminação ou indício de deterioração;⁸
3. Obter dados das características de todos os materiais de embalagem utilizados. Essa informação deve incluir composição química, transmissão de luz, permeabilidade, tamanho, espessura, requisitos de armazenamento, etc;⁸
4. Consultar o fabricante a respeito de problemas potenciais e sobre alguns cuidados que devem ser tomados para que a estabilidade do produto não seja comprometida;⁵
5. Manter condições adequadas de armazenamento, de acordo com as orientações do fabricante;⁵
6. Armazenar somente o estoque estritamente necessário, por um tempo limitado, sobretudo, quando os dados de estabilidade não estiverem disponíveis;⁹

7. Incluir, no rótulo da dose unitária, o nome do medicamento, nome do fabricante, número do lote, data e nome dos responsáveis pelo fracionamento e prazo de validade estabelecido;⁵

Quando o fracionamento, com violação da embalagem primária, é realizado no momento da dispensação e utilização, em geral, não há maiores conseqüências à estabilidade do medicamento. Entretanto, quando ocorre com antecedência (dias a meses), o medicamento fica exposto por um maior tempo a condições ambientais de armazenamento em embalagem na qual sua estabilidade não foi testada.⁷ Neste caso, recomenda-se que o novo prazo de validade para o produto recondicionado não exceda a 25% do tempo restante entre a data do fracionamento e o prazo de validade estabelecido originalmente pelo fabricante, e que o tempo máximo deste não seja superior a seis meses.⁶ Por exemplo, se um xarope que ainda tem um ano de validade é submetido ao fracionamento em frascos e condições adequadas, seu novo prazo de validade poderá ser de até três meses (25% de 12 meses).

Orientações ao usuário

Para que o medicamento mantenha todas as suas características durante o período de uso, o usuário deve ser orientado quanto à maneira correta de guardá-lo e manuseá-lo. A seguir estão algumas orientações importantes que devem ser repassadas ao usuário:⁹

- Manter o medicamento em sua embalagem original, e, se o medicamento possuir embalagem secundária, ela deve ser mantida, pois muitas vezes sua função é proteger o medicamento da ação da luz;
- Conservar os frascos bem fechados, pois isso reduz o contato do medicamento com a umidade, oxigênio e contaminantes atmosféricos;
- Guardar o medicamento em local fresco e arejado, ou refrigerado, quando for o caso. Deve-se evitar os armários de banheiro, pois, normalmente, estes ambientes são quentes e úmidos.
- Um produto que se apresenta em frasco multidoso pode ser utilizado até o término, desde que seu manuseio e armazenamento se dêem conforme orientação do fabricante e seja respeitado o prazo de validade estabelecido pelo mesmo.

Considerações finais

A integridade da embalagem e o controle adequado das condições ambientais durante o armazenamento, transporte e uso são essenciais para se manter a qualidade de um medicamento.

Por outro lado, o fato de um medicamento não estar disponível no mercado sob apresentação apropriada para atender à necessidade de um dado paciente não deve ser, necessariamente, o limite para a atuação do farmacêutico. Nesses casos, quando possível, o profissional pode lançar mão de conhecimentos e habilidades inerentes à sua formação para fracionar o produto e promover os melhores benefícios, terapêuticos e econômicos, com os menores riscos, ao paciente. Em determinadas circunstâncias, entretanto, esses procedimentos podem oferecer risco para a integridade do produto, cabendo ao profissional a adoção de técnicas e cuidados adequados para minimizar a ocorrência de problemas.





Referências:

1. The United States Pharmacopeia - USP 26 / The National Formulary - NF 21. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2003, p. 2414-5.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE N° 398, de 12 de novembro de 2004, D.O.U. de 16 de novembro de 2004. Acessado em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>
3. Gennaro AR (ed.). Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, p. 986-7.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE N° 135, de 18 de maio de 2005. Acessado em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2005/rdc/135_05rdc.pdf
5. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on repackaging oral solids and liquids in single unit and unit dose packages. Am J Hosp Pharm 1983; 40:451-2. Acessado em: http://www.ashp.org/bestpractices/drugdistribution/Distrib_TAB_Repackaging.pdf
6. Rodríguez JÁ (ed.). Manual de Calidad y Procedimientos de Farmacia de Hospital Según la Norma UNE-EM-ISO-9002. Barcelona: Colégio de Farmacéuticos de Barcelona, Vocalía de Hospitales; 1998.
7. Lima CR, Silva MDG, Reis VLS. Sistemas de Distribuição de Medicamentos em Farmácia Hospitalar. In: Gomes MJVM, Reis AMM (eds.). Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2000, p. 347-63.
8. Aguilar NG, D'Alessio R (org.). Guia para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitárias. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE), División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud (HSP). Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud; 1997. Acessado em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/hse-05-03.pdf>
9. Ev LS. Estabilidade de Medicamentos. In: Gomes MJVM, Reis AMM (eds.). Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2000, p.235-50.

Atualizando a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

A aminofilina ainda é essencial?

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas, manifestando-se por obstrução ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou por tratamento, com episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao acordar.¹

A asma pode ser controlada na maioria dos pacientes. Nesse caso, os sintomas diurnos e noturnos são incomuns, o uso de broncodilatadores de alívio torna-se menos freqüente, o número de crises diminui, o absenteísmo à escola ou trabalho se reduz e a atividade física mantém-se normal, bem como a função pulmonar. Em geral, esses objetivos são alcançados com uso mínimo de medicamentos. Com o controle da doença, evitam-se os atendimentos em emergências e as hospitalizações. Se a asma não for bem controlada, pode tornar-se crônica, com limitação permanente ao fluxo aéreo e levar a limitações físicas e sociais significativas, e até causar a morte por ataques graves.¹

O tratamento de crises de asma deve ser baseado, além do quadro clínico, na avaliação objetiva da limitação do fluxo aéreo pela espirometria ou pico do fluxo expiratório (PFE). O tratamento inicial envolve o uso de oxigênio, doses altas e repetidas de agonista beta-2 adrenérgico inalante (associado ou não a anticolinérgico) e corticóide sistêmico.¹ As metilxantinas de liberação prolongada são recomendadas como uma alternativa aos corticóides inalatórios em pacientes com asma leve persistente ou como adjuvantes em pacientes com asma moderada persistente.²

Teofilina e aminofilina são metilxantinas broncodilatadoras, utilizadas clinicamente há mais de cinquenta anos. O mecanismo de ação não está completamente compreendido. Três de seus principais efeitos celulares incluem: inibição da enzima fosfodiesterase com acúmulo de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), translocação de cálcio e bloqueio do receptor de adenosina, reduzindo inflamação e promovendo broncodilatação.^{3,4}

A aminofilina é um complexo solúvel formado pela união de moléculas de teofilina e etilenodiamina em uma proporção de 2:1, sendo a teofilina responsável por 80% do peso deste complexo, que se dissocia no organismo, deixando a teofilina livre. Como a teofilina é pouco solúvel, a aminofilina é usada na forma injetável.⁵

Utilização da aminofilina

A aminofilina é indicada, como segunda escolha, para o tratamento de asma grave, em pacientes que não obtiverem êxito em seu tratamento com doses aumentadas de agonistas beta-2 adrenérgicos.⁵

A administração intravenosa de aminofilina deve limitar-se à asma persistente, especialmente em pacientes hospitalizados, em estados críticos ou incapazes de ingerir medicamentos. A injeção de dose de ataque precisa ser lenta (no mínimo, trinta minutos), sendo esta de 6 mg / kg para pacientes que não usaram teofilina previamente. Após a dose inicial, administra-se infusão de manutenção, com doses calculadas pelo peso ideal (0,4 mg/kg, ou 0,2 mg/kg em pacientes com doenças que interferem na sua biotransformação), para cada 12 horas, não ultrapassando 800 mg/dia. A posologia correta é de fundamental importância para que os efeitos terapêuticos sejam atingidos, já que existe correlação entre a concentração plasmática e a melhora da função pulmonar, além de ser importante no que concerne à produção de efeitos indesejados. Assim, deve-se buscar a dose ótima para cada pessoa, em função do grau em que o fármaco é biotransformado.³

A aminofilina intravenosa promove uma broncodilatação mais rápida quando comparada a corticosteróides.⁵ Em uma revisão sistemática, constatou-se que a adição da aminofilina intravenosa a agonistas beta-2 adrenérgicos e glicocorticóides, associados ou não a anticolinérgicos, melhorou a função pulmonar, no prazo de seis horas de tratamento, em crianças com exacerbação grave de asma. Entretanto, não houve redução aparente dos sintomas, número de nebulizações e tempo de hospitalização, que estão entre os principais desfechos clínicos desejados.⁶

Limitações do uso da aminofilina

A aminofilina é um medicamento de baixo custo de aquisição, tanto em países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos.⁵ Contudo, não apresenta significativa vantagem quanto a outros custos, como os relacionados ao monitoramento terapêutico e toxicológico, prevenção e tratamento de reações adversas.

A teofilina e a aminofilina apresentam estreita margem terapêutica. Intoxicações associadas a ambas são freqüentes e podem ser graves.⁵

Mesmo após ajuste individual, a concentração sistêmica sofre variações em diferentes circunstâncias da vida do paciente. Consideram-se eficazes as concentrações plasmáticas entre 10 e 20 µg/mL. A toxicidade se inicia com 15 µg/mL e é considerável acima de 20 µg/mL. O ajuste da dose intravenosa é feito por controle clínico e monitoração de concentrações plasmáticas, que variam muito devido às condições farmacocinéticas individuais. Como o sistema hepático é a principal via de biotransformação, é necessário ajuste posológico específico em pacientes idosos, obesos, com doença hepática, insuficiência cardíaca congestiva, *cor pulmonale*, doença



pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e infecções virais, situações que prolongam a meia-vida da teofilina.³

A aminofilina intravenosa pode provocar taquicardia, arritmia, hipotensão postural, vômito, convulsões e até morte, em concentrações acima de 20 µg/mL. Os riscos são maiores com administração rápida ou em pacientes que fizeram uso prévio de teofilina oral.³

Apesar de a concentração plasmática para efeitos terapêuticos ter sido definida, esta não é segura. Quando a teofilina é utilizada cronicamente, é possível que as concentrações plasmáticas estejam dentro do limite terapêutico e, ao mesmo tempo, o paciente pode apresentar sinais de toxicidade grave. Em pacientes com DPOC, por exemplo, a toxicidade crônica pode se desenvolver e se manifestar com sintomas cardiovasculares e neurológicos com concentrações plasmáticas muito abaixo daquelas consideradas tóxicas.⁵

Em países desenvolvidos, quando a aminofilina ou a teofilina são utilizadas, recomenda-se que haja monitoração rotineira das concentrações plasmáticas de teofilina livre numa tentativa de prevenir seus efeitos tóxicos.⁵ Contudo, a monitoração plasmática é raramente disponível em países em desenvolvimento. Por isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a aminofilina como segunda linha de tratamento do ataque de asma aguda.⁵

Conclusões

A aminofilina constou da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS desde sua primeira edição, de 1977,⁷ e foi excluída na última revisão, em março de 2005.⁸

A Rename 2002 contém a beclometasona, ipratrópio e salbutamol (inalantes), adrenalina, hidrocortisona e salbutamol (injetáveis), e prednisona (oral), para o tratamento da asma.⁹ A aminofilina não tem indicação como tratamento inicial; seu uso, como trata-

mento adjuvante, é destinado a pacientes muito graves e hospitalizados.¹ Os limitados benefícios de seu uso, sua toxicidade e necessidade de monitoração laboratorial fazem da aminofilina e teofilina medicamentos de uso secundário e seletivo. Diante disso, torna-se necessária reavaliação da permanência destes medicamentos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename.

Referências

1. Fiterman J, Pereira CAC (eds.). Projeto Diretrizes: Diagnóstico e Tratamento da Asma Brônquica. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina; 2001. Acessado em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/016.pdf
2. Aminophylline. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MLCROMEDEX, Inc., Greenwood Village. Vol 125; 2005.
3. Amaral R, Fuchs FD. Antiasmáticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 769-82.
4. Parameswaran K, Belda J Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.
5. WHO. Medicines for possible deletion: aminophylline. 14th Expert Committee on the selection and Use of Essential Medicines 7 – 11 March 2005. Acessado em: <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom14/expcom05del.shtml>
6. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.
7. WHO. The selection of essential drugs. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 615. Geneva: WHO; 1977. Acessado em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_615.pdf
8. WHO. WHO Model List, 14th edition (revised March 2005); 2005. Acessado em: <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml.shtml>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. Acessado em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/renome02.pdf>

Evidência Farmacoterapêutica^a

Pimecrolimo

Elidel® (Novartis); creme dermatológico 1% (10 mg/g), bisnaga com 15, 30 ou 100 g.¹

☆ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.^b

A dermatite atópica, também conhecida como eczema atópico, é uma doença dermatológica crônica, recidivante, caracterizada por prurido intenso, pele seca, vermelhidão, inflamação e exsudação. Afeta, principalmente, as superfícies flexoras dos cotovelos e joelhos, além de face e pescoço.²

Em países desenvolvidos, sua prevalência é de 15 a 20%, em crianças em idade escolar,² e 1 a 3%, em adultos.³ Em estudo realizado no ano de 1999, na região centro-sul da cidade de São Paulo, a prevalência de dermatite atópica foi de 11,4% e 15%, respectivamente, em crianças entre 6 e 7 anos (n = 3033) e adolescentes entre 13 e 14 anos (n = 3487).⁴

Dependendo da gravidade, a dermatite atópica pode ter grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, desencadeando ansiedade, depressão, distúrbios do sono, irritabilidade e falta de concentração, afetando o desempenho escolar ou profissional, relações sociais e a vida familiar.²

O uso de emolientes é recomendado, mesmo na ausência de sintomas, para formar barreira protetora sobre a pele, prevenindo ressecamento, irritação, infecção e rachaduras dolorosas.^{2,3}

A corticoterapia tópica constitui a primeira escolha nas exacerbações episódicas da dermatite atópica. A seleção do corticosteróide varia em função de sua potência, concentração e formulação, e deve considerar a gravidade da doença. Recomenda-se o uso da formulação de menor potência, que apresente o melhor

resultado clínico com os menores riscos de reações adversas, como afinamento da pele e telangiectasias, sobretudo na face e regiões flexoras, e supressão da glândula adrenal.²

O pimecrolimo é um imunossupressor tópico, indicado no tratamento de dermatite atópica, de curto prazo ou intermitente.⁵ O pimecrolimo inibe a calcineurina fosfatase e tem ações similares à ciclosporina: reduz a produção de citocina e a ativação de células T.^{2,5,6} Contudo, seu mecanismo de ação em dermatite atópica ainda não está estabelecido.⁶ O fármaco foi desenvolvido na tentativa de oferecer uma alternativa de tratamento mais segura que os corticosteróides tópicos.²

Uma revisão sistemática³ incluiu metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados (n = 2688) do pimecrolimo 1,0%, em creme, aplicado 2 vezes ao dia, comparado a veículo, tacrolimo ou corticosteróide, em tratamento de dermatite atópica. Os autores concluíram que o pimecrolimo foi menos eficaz que o valerato de betametasona 0,1%, para o desfecho “melhora superior a 50%, conforme avaliação do paciente”, em tratamento de três semanas. O corticosteróide apresentou RR^c = 0,56 (0,41-0,77); p^d < 0,001; RRA^e = 39%, RRR^f = 44% e NNT^g = 2,6, comparativamente ao pimecrolimo. Não houve diferença na taxa de infecção entre usuários de pimecrolimo e corticosteróides tópicos, mas estes causaram menos queimadura local e prurido que aquele. O pimecrolimo mostrou-se mais eficaz que placebo no tratamento de dermatite atópica, mas sua vantagem em relação aos corticosteróides permanece incerta.³

Recente alerta da FDA (*Food and Drug Administration*), agência reguladora dos EUA, aponta o risco potencial de câncer com o uso de pimecrolimo, recomendando seu uso apenas como segunda escolha, em tratamento de curto prazo, intermitente, de dermatite



atópica, de pacientes portadores de forma refratária ou que sejam intolerantes aos tratamentos convencionais. Seu uso deve ser evitado em crianças com menos de dois anos de idade, devido ao risco aumentado de infecções do trato respiratório superior.⁷

Última revisão: 20.07.2005

Referências bibliográficas:

1. PRVS. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária. São Paulo: Optionline; 2005.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 82: tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema. August 2004. Acessado em: <http://www.nice.org.uk/pdf/TA082guidance.pdf>
3. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* Mar 2005; 330: 516-22.
4. Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naszip CK, Sole D. Prevalência de eczema atópico e sintomas relacionados entre estudantes. *J Pediatr* 2004;80(1):60-4.
5. Anônimo. Pimecrolimus. In: Ficha de Novedad Terapêutica. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Numero 6 del año 2003.
6. Anônimo. Topical pimecrolimus (Elidel®) and tacrolimus (Protopic®). In: Therapeutic Initiative: Evidence Based Drug Therapy. Therapeutics Letter jan-march 2004; 51.
7. FDA. Alert for Healthcare Professionals: Pimecrolimus (marketed as Elidel). FDA Alert 03/2005. Acessado em: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/elidelHCP.htm>

^a A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). **Coordenação:** Dr. Rogério Hoefler. **Consultores:** Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcísio José Palhano. **Estagiária:** Marcela A. Conti.

^b Classificação do medicamento:

☆☆☆☆ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

☆☆☆☆ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

☆☆☆ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

☆☆ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

☆ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.

^c RR = Risco Relativo

^d p = neste caso, p < 0,05 indica significância estatística

^e RRA = Redução de Risco Absoluto

^f RRR = Redução de Risco Relativo

^g NNT = Número Necessário para Tratar

MICROMEDEX/DRUGDEX:

A melhor base de dados

norte-americana em medicamentos.

CD-ROM Professional Ltda.: (34) 236-1096 (MG);

(11) 289-7628 (SP); 021-567-2229 (RJ).

E-mails: celso@triang.com.br (MG);

cdromsp@hipernet.com.br (SP);

cdromrj@ibm.net (RJ).

Farmacovigilância

Espanha: Suspensão de comercialização do medicamento Meleril® (tioridazina)^{b,i}

A tioridazina (Meleril®) é um antipsicótico introduzido na Espanha em 1959. Atualmente, é indicada como tratamento de segunda linha da esquizofrenia em adultos.

No ano de 2001, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS), com base nas recomendações da Comissão de Segurança de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), restringiu as indicações do Meleril® e modificou a informação contida na bula devido ao risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas e morte súbita identificados em pacientes tratados com tioridazina, recomendando-se a realização de eletrocardiogramas aos pacientes antes de iniciar e durante o tratamento com este antipsicótico. O risco de surgimento de reações adversas cardíacas, associado ao uso de tioridazina, é dose dependente e parece superior para tioridazina que para os demais antipsicóticos, sem nenhuma vantagem adicionada pela tioridazina em termos de maior benefício ou menor risco global.

Por estes motivos e dada a existência de outras alternativas terapêuticas para o tratamento da esquizofrenia, a AEMPS aceitou a solicitação de suspensão de comercialização da Novartis Farmacêutica, laboratório titular da autorização de comercialização do Meleril®. A suspensão de comercialização do Meleril® ocorrerá simultaneamente em todos os países europeus onde se encontra disponível.

Para possibilitar a troca de tratamento aos pacientes que atualmente estão tomando Meleril®, a AEMPS, de acordo com o laboratório titular do registro, dispôs o seguinte:

- A anulação da autorização de comercialização do Me-

leril® ocorrerá em 30 de junho de 2005, data a partir da qual cessará sua comercialização.

- Até esta data, o Meleril® estará disponível para prescrição e dispensação habitual sob as condições de uso estabelecidas na bula atualmente autorizada.

Portanto, a AEMPS recomenda que durante este período seja revisado o tratamento daqueles pacientes que estão utilizando a tioridazina, substituindo-a, caso necessário, por outro tratamento alternativo. Atualmente, a única especialidade farmacêutica comercializada, na Espanha, que contém tioridazina, é o Meleril®.

Para a troca da tioridazina por outro antipsicótico deve-se considerar as seguintes observações:^{1,2}

- A interrupção do tratamento com tioridazina deve ser gradativa, ajustando a redução da dose às necessidades clínicas de cada paciente.
- A introdução de outro antipsicótico deve ser realizada de forma progressiva, simultaneamente à redução da dose de tioridazina.
- É necessário prestar especial atenção às possíveis interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas da tioridazina com outros fármacos, incluindo outros antipsicóticos, monitorando o possível surgimento de sintomatologia ou qualquer evento indicativo de uma descompensação da doença de base.

Referências:

1. Voruganti L, Cortese I, Oweyemi L, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2002; 57: 201-20.
2. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Janet M. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 10): 63-72 2.

^b Traduzido e adaptado de: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril® (tioridazina). Ref: 2005/01. 18 de enero de 2005. Acessado em: http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-01.pdf

ⁱ No Brasil, a tioridazina é produzida somente pela Novartis (Meleril®), segundo a qual, SAC: 0800 113003, não há previsão de retirada do mercado. Os produtos Tioril® (Teuto) e Unidiazin® (União Química) estão registrados na Anvisa, mas não são produzidos.



Novas publicações

O papel do farmacêutico no sistema de atenção à saúde: boas práticas em farmácia (BPF) em ambientes comunitários e hospitalares.

Organização Mundial da Saúde. Ivama AM, Maldonado JLM (organizadores da versão em português) O papel do farmacêutico no sistema de atenção à saúde: boas práticas em farmácia (BPF) em ambientes comunitários e hospitalares. [Traduzido por Suzanne Sobral]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, Conselho Federal de Farmácia, 2004, 92p.

Esta publicação reúne três documentos da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os dois primeiros textos são resultantes de reuniões organizadas pela OMS - Nova Delhi (1988) e Tóquio (1993) -, conforme estabelecido na Estratégia Revisada de Medicamentos, aprovada na Assembléia Mundial da Saúde em 1986. O terceiro documento foi aprovado, inicialmente, no contexto da segunda reunião, sendo posteriormente revisado e adotado pela OMS.

Escrito em 1988, o primeiro documento, *O papel do farmacêutico no Sistema de Saúde: relatório de um grupo consultivo de Nova Delhi*, representa um marco importante na reorientação da atuação do farmacêutico, que deixa de ser centrada no medicamento e passa a ser voltada aos usuários. Traz ainda uma descrição do âmbito de atuação do farmacêutico na área da saúde e uma reflexão,

com importantes recomendações, sobre o desenvolvimento de recursos humanos em Farmácia para atuação no Sistema de Saúde.

O documento resultante da segunda reunião sobre *O papel do farmacêutico no Sistema de Saúde: qualidade da assistência farmacêutica - benefícios para os governos e o público*, realizada em Tóquio, em 1993, é conhecido como *Declaração de Tóquio* e enfoca principalmente as responsabilidades dos farmacêuticos diante das necessidades de atenção à saúde de usuários e da comunidade, baseado no conceito de atenção farmacêutica.

Em 1992, a Federação Internacional Farmacêutica (FIP) desenvolveu as diretrizes para os serviços de assistência farmacêutica intituladas Boas Práticas de Farmácia (BPF) em Ambientes Comunitários e Hospitalares. Adotado pelo Congresso da FIP, realizado em Tóquio, em 1993, no contexto da *Declaração de Tóquio* sobre os padrões de qualidade dos serviços de assistência farmacêutica, o documento foi revisado por vários especialistas e adotado na 34ª Reunião de Especialistas em Especificações Farmacêuticas da OMS.

Esta publicação se constitui em referência e fonte de consulta, tanto para a educação permanente dos profissionais quanto para a reorientação da profissão e das políticas públicas no Brasil, com vistas ao fortalecimento da Assistência e da Atenção Farmacêutica e a melhoria da qualidade dos serviços prestados à população.

Esta publicação pode ser acessada, gratuitamente, no sítio: <http://www.cff.org.br/>

Dia-a-Dia

SI nº 322/2005

PERGUNTA

Gostaria de saber se há necessidade de aspiração da seringa, antes da administração subcutânea de heparina sódica ou enoxaparina sódica, para se verificar que a agulha não atingiu um vaso sanguíneo.

RESPOSTA

A heparina sódica e a enoxaparina sódica são agentes anti-trombóticos (anticoagulantes) de administração parenteral.^{1,2}

Normalmente, a heparina é referida como heparina convencional ou não-fractionada para distinguir das heparinas de baixo peso molecular (HBPM), como a enoxaparina.³

A heparina convencional e a enoxaparina são empregadas no tratamento ou profilaxia de trombose venosa profunda e no tratamento de embolia pulmonar. Também são usadas na prevenção de trombos em circuitos extracorporais durante procedimentos de diálise e como profilaxia em pacientes imobilizados de alto risco, como idosos submetidos a cirurgias ortopédicas.^{1,2,3,4}

Alguns cuidados devem ser observados para a administração subcutânea da heparina convencional:⁴

1. selecionar a solução de heparina com concentração adequada ao uso subcutâneo;
2. retirar o volume desejado com agulha distinta da que será introduzida no paciente (a agulha deve ser curta para atingir apenas o tecido subcutâneo);
3. usar seringa do tipo tuberculina, preenchida com 0,1 mL de ar antes de aspirar heparina do frasco, o qual servirá para limpar a agulha de resíduos do fármaco, evitando seu contato com tecidos no momento da retirada e conseqüente sangramento local;
4. após desinfecção da pele e feita de prega subcutânea, introduzir a agulha perpendicularmente ao plano;
5. desfazer a prega antes da injeção lenta da droga, sem prévia aspiração;
6. retirar a agulha rapidamente, pressionando moderada-

mente o local com algodão esterilizado, por 5 a 10 segundos, sem massagear.

No momento da administração subcutânea, recomenda-se que não seja feita a aspiração, procedimento que visa a verificar se algum vaso foi atingido pela agulha, puxando-se o êmbolo da seringa; alguns clínicos indicam a aspiração, embora seja desnecessária.⁵

Nas bulas dos medicamentos Clexane® (enoxaparina - Aventis Pharma) e Lique mine® (heparina - Roche), não há recomendação para o procedimento de aspiração.⁶

REFERÊNCIAS:

1. Heparin. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village. Vol 125; 2005.
2. Enoxaparin. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICRO-MEDEX, Inc., Greenwood Village. Vol 125; 2005.
3. Parenteral anticoagulants. In: British National Formulary. 49th edition. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London. March 2005. Acessado em: <http://www.bnf.org/bnf/>
4. Rohde LE, Fuchs FD, Picon PD. Antitrombóticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004, p. 684-700.
5. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug information. Bethesda: ASHP; 2003, p. 1401.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico da Anvisa. Acessado em: <http://bulario.bvs.br/>

Livraria Científica
ERNESTO REICHMANN
Desde 1936 Livros Nacionais e Importados

Loja 1
R. Dom José de Barros, 158
Centro - SP
Tels: (11) 3255-1342/3214-3167
Telefax: (11) 3255-7501
e-mail: loja1@lcer.com

Loja 2
R. Pedro de Toledo, 597
V. Mariana - SP
Tels: (11) 5575-8283/5082-5060
Telefax: (11) 5575-9037
e-mail: loja2@lcer.com

Loja 3
www.brasilbooks.com
e-mail: loja3@lcer.com

Loja 4
R. Martiniano de Carvalho, 1085
Paraíso - SP
Tels: (11) 3284-0859/3285-1750
Telefax: (11) 3284-7308
e-mail: loja4@lcer.com