

Artigos

3

- Avaliação sobre a eficácia e segurança da vacina contra Influenza - Parte I
- Segurança da benzilpenicilina benzatina na atenção básica em saúde

O que há de novo

16

- Fampridina para pacientes com esclerose múltipla
- Dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2

Segurança de Medicamentos

20

- Cetoconazol oral e risco de dano ao fígado potencialmente fatal

Dia-a-dia

22

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

Novas Publicações

24

- Farmacêutico hospitalar: conhecimentos, habilidades e atitudes

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), Karla Regina Lopes Elias (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), Fernando Luís Bacelar de Carvalho Lobato (MA), Luciano Martins Rena Silva (MG), Ângela Cristina R. Cunha Castro Lopes (MS), Edson Chigueru Taki (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), Josué Schostack (RS), Lérida Maria dos Santos Vieira (RO), Erlandson Uchôa Lacerda (RR), Paulo Roberto Boff (SC), Marcelo Polacow Bisson (SP), Vanilda Oliveira de Aguiar (SE), Amilson 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

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

Editora:

Alessandra Russo de Freitas

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira

Marcus Tolentino

Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Airton Stein, Aline Silveira Silva, Arnaldo Zubioli, Claudia Garcia Serpa Osório-de-Castro, Elizoneth 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 Ueleres Braga, Luciane Cruz Lopes, Milena Oliveira Bittencourt, Mirian Parente Monteiro, Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Sílvio Barberato Filho, Taís 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

A influenza (gripe) está associada a transtornos respiratórios de variada gravidade, podendo causar absenteísmo de escolares e trabalhadores, bem como hospitalizações e até mortes. A gravidade da infecção depende basicamente do tipo viral responsável e de condições fisiológicas e patológicas de cada paciente. Nesta edição, publicamos a primeira parte de uma síntese das evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança das vacinas empregadas no combate à influenza, elaborada por um grupo de médicos da Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis. Publicamos também a síntese de uma revisão sistemática, escrita pela própria autora da versão original, Dra. Taís Freire Galvão, cujo objetivo foi avaliar a segurança da benzilpenicilina benzatina no tratamento da sífilis em mulheres grávidas.

Na seção “O que há de novo?”, apresentamos uma análise independente sobre a fampridina, um bloqueador dos canais de potássio que aumenta a condução nos axônios desmielinizados com efeito sobre os sintomas de deambulação em pacientes com esclerose múltipla. Outro fármaco que abordaremos é a dapagliflozina, um hipoglicemiante oral que promove a eliminação renal de glicose. Quais são os benefícios demonstrados para estes novos medicamentos?

Na seção “Segurança dos Medicamentos”, divulgamos novas informações regulatórias publicadas nos EUA, na Europa e no Brasil, sobre os riscos de dano hepático, de interações farmacológicas e de problemas adrenais associados ao uso de cetocozol por via oral.

Boa leitura!

SEÇÃO “CARTAS DO LEITOR”:

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 cartas devem ser enviadas para hoefler@cff.org.br.

Artigos

Avaliação sobre a eficácia e segurança da vacina contra Influenza – Parte I

Jardel Corrêa de Oliveira

Médico de Família e Comunidade e coordenador da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Florianópolis

Ana Cristina Vidor

Médica de Família e Comunidade, doutora em Epidemiologia, membro da CFT e gerente de Vigilância Epidemiológica da SMS de Florianópolis

Rodrigo D'Agostini Derech

Médico internista, geriatra e membro da CFT da SMS de Florianópolis

1 Introdução

As infecções das vias aéreas superiores (IVAS) são causas frequentes de atendimento nos serviços de atenção primária, de urgência e emergência, em especial nos meses de inverno. Estima-se que o vírus Influenza seja responsável por cerca de 5% a 15% dos quadros de resfriado comum em crianças¹. Acredita-se que em torno de 20% das crianças e 5% dos adultos no mundo todo apresentem um quadro de infecção por este vírus a cada ano. Em crianças abaixo de cinco anos, em torno de 5% a 10% apresentam um episódio de influenza por ano². Em algumas temporadas de inverno, este vírus é responsável por epidemias e às vezes até pandemias, como ocorreu em 2009. Este tipo de infecção é associado com o risco de complicações, hospitalizações, pneumonia e morte, principalmente em idosos e pessoas com problemas crônicos de saúde. Por este motivo, vários países têm realizado campanhas de vacinação contra Influenza voltadas para estes grupos de risco. As crianças também têm sido alvo das campanhas, principalmente as com menos de dois anos, pois nesta faixa etária são frequentes as IVAS. Ao proteger as crianças, acredita-se que diminua a circulação do vírus e, conseqüentemente, reduza o risco de transmissão para pessoas com as quais entrem em contato no domicílio ou na comunidade. No Brasil, a primeira campanha nacional de vacinação contra a gripe acon-

teceu em 1999, e era destinada à população acima de 65 anos de idade. A partir do ano de 2000, foram incluídos os idosos entre 60 e 64 anos de idade. Desde então, esta campanha é realizada anualmente, com ampliação progressiva da população alvo.

Desde 1952, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem um sistema de vigilância implantado em diversos países, entre eles o Brasil, cujo objetivo é identificar as cepas de Influenza circulantes, denominado *WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*. Os dados gerados são utilizados para tentar prever as cepas que estarão presentes na próxima temporada de gripe (influenza) e orientar a produção das vacinas, baseado nas três cepas mais incidentes. Com isto, procura-se obter vacinas com cepas virais mais similares possível às que estarão circulando numa próxima temporada ou epidemia³.

No Brasil, entre 2008 e 2012, ocorreram aproximadamente 26 a 28 mil internações/ano por influenza no SUS, com exceção de 2009, ano da pandemia mundial, em que foram registradas 42.869 internações. Neste período, 56% destes casos ocorreram em crianças com menos de cinco anos de idade e idosos de 60 anos ou mais⁴. Excetuando o ano da pandemia, em que ocorreram 1.818 mortes, o número de óbitos por influenza variou de 170 a 283, entre 2008 e 2011, sendo a maioria de crianças com menos de 5 anos e idosos com 70 anos ou mais (80% em 2008 e 72,5% em 2011)⁵.

Em 2013, o Ministério da Saúde do Brasil recomendou a vacinação de crianças de 6 meses a 2 anos de idade, grávidas, puérperas, idosos com 60 anos ou mais, trabalhadores da saúde, indígenas, população privada de liberdade e pessoas com comorbidades (doenças crônicas respiratórias, cardíacas, renais, hepáticas e neurológicas, diabetes, imunossupressão, transplantados e obesidade grau III)⁶.

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da vacina contra Influenza, de acordo com a faixa etária e a presença de comorbidades.

2 Método

Foi realizada uma busca com o descritor “*influenza vaccines*” no *Medline*, via *Pubmed*, e no *TripDatabase* por revisões sistemáticas e meta-análises publicadas até 5 de janeiro de 2014, com limite para humanos e sem restrição de idioma.

Consideraram-se estudos que compararam a vacina contra Influenza a placebo, a nenhuma intervenção, ou a diferentes tipos de vacina. Dados sobre vacinas em aerossol não foram coletados, visto que estas não são utilizadas no Brasil.

Foram incluídas pesquisas realizadas em diferentes faixas etárias (crianças, adultos e idosos) e sobre pessoas com comorbidades, consideradas como potenciais grupos de risco para complicações da influenza e que fazem parte da população alvo das campanhas nacionais de vacinação, além de outras realizadas com profissionais da saúde ou crianças que avaliaram a proteção direta ou indireta para outros grupos populacionais. Também foram considerados artigos que analisaram a existência de proteção cruzada entre vacinas com diferentes cepas virais. Estudos que comparavam diferentes tipos de vacina, em geral, avaliaram a imunogenicidade e não desfechos clínicos, os quais podem não se correlacionar. Portanto, foram selecionados apenas aqueles que traziam dados sobre efeitos adversos, com comparação entre a vacina e o grupo controle. Aqueles que só citavam o percentual de reações adversas sem estabelecer correlação com o grupo controle não foram incluídos.

Os desfechos avaliados foram a ocorrência de síndrome gripal (casos clínicos semelhantes à gripe) e de Influenza confirmada por laboratório (sorologia, cultura ou biologia molecular); os índices de hospitalização e de mortalidade; a incidência de complicações, tais como pneumonia, otite média aguda e exacerbação de doenças respiratórias preexistentes; os dias de ausência no trabalho ou na escola; o impacto na qualidade de vida; e os efeitos adversos.

Alguns autores abordam a diminuição de casos de síndrome gripal como uma medida de efetividade da vacina. Deve-se levar em conta que vários microrganismos diferentes podem provocar sinais e sintomas semelhantes à influenza, que costuma ser responsável por 5% a 15% dos casos de resfriado comum em crianças¹. A eficácia da vacina medida por este desfecho tende a ser menor, principalmente quando o número de casos realmente causados por Influenza numa determinada temporada é pequeno. Não existem sintomas ou sinais específicos que possam definir de forma acurada que a infecção é causada por Influenza, e os critérios de diagnóstico aplicados nos estudos para definição de um caso clínico são muito variáveis. A análise de outros desfechos, como hospitalização, complicações e mortalidade a partir de casos definidos apenas clinicamente pode gerar uma falsa estimativa de resultados favoráveis da vacina, visto que pode constituir um resultado ao acaso e não um efeito direto da vacinação.

Quanto aos casos de Influenza confirmados por laboratório, o uso de sorologia pode superestimar a eficácia da vacina. A definição de caso dá-se pelo aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos. Uma pessoa que utilizou a vacina tende a ter títulos mais elevados pelo próprio estímulo antigênico da vacina quando comparada a quem não a recebeu. Assim, na ocorrência de síndrome gripal por Influenza, a elevação de anticorpos nas pessoas vacinadas pode não atingir um aumento de quatro vezes, configurando um falso-negativo e diminuindo a confirmação de casos no grupo da vacina comparado ao controle. Um estudo mostrou que em pessoas que receberam vacina trivalente inativada, só 23% dos que tiveram Influen-

za H3N2 confirmada por PCR apresentaram evidência sorológica de infecção. Já no grupo controle, 90% dos casos confirmados por PCR mostraram infecção pela sorologia⁷.

Outros fatores podem afetar a análise de eficácia, como a faixa etária e a presença de algumas comorbidades que podem diminuir a resposta antigênica, o cenário utilizado no estudo (instituições de longa permanência de idosos - ILPI - ou comunidade), a similaridade entre as cepas virais da vacina e as cepas circulantes na população, o momento de aplicação da vacina, a duração do período epidêmico considerada no estudo, e a presença ou ausência e o tamanho relativo da epidemia.

Estudos que não tinham resumo e cujo texto completo não estava disponível foram excluídos, bem como, aqueles que não preencheram os critérios de inclusão ou cujos estudos primários já tinham sido incluídos em meta-análises mais recentes.

Para análise de alguns desfechos, e quando havia dados disponíveis nas revisões sistemáticas, utilizou-se o risco relativo (RR) ou a razão de chances (OR) com efeito fixo na ausência de heterogeneidade entre os estudos primários e com efeito randômico quando esta estava presente. Calculou-se a diferença de risco, expressa como aumento do risco absoluto (ARA) ou redução do risco absoluto (RRA). A partir desta medida de efeito, obteve-se o número necessário vacinar (NNV) ou o número necessário para causar dano (NND), que representam o número de pessoas que precisam ser vacinadas para obter benefício no desfecho avaliado para uma pessoa ou para causar dano, respectivamente.

3 Resultados e discussão

Depois de remover os artigos em duplicata, restaram 356 estudos. Destes, 32 eram revisões sistemáticas ou meta-análises que preencheram os critérios de inclusão. Não foi encontrado estudo com grávidas ou puérperas. Optou-se por incluir uma revisão sistemática que analisou o impacto da campanha de vacinação no Brasil.

Uma meta-análise avaliou separadamente crianças e adultos saudáveis, sendo citada na discussão de ambas as faixas etárias⁸.

Outra meta-análise proveu dados para crianças, adultos e idosos. Só foram considerados os dados sobre adultos, pois os ensaios com crianças já estavam incluídos em outros estudos e a maioria era sobre vacina em aerosol. Com idosos só havia um ensaio, que também utilizou vacina intranasal⁷.

Nesta edição do boletim, serão discutidos os resultados das análises de eficácia e segurança, agrupando os estudos de acordo com o grupo etário.

As conclusões sobre a eficácia da vacina nos diferentes cenários avaliados estão resumidas na Tabelas 1 (nesta edição) e Tabela 2 (próxima edição).

Crianças

Dos seis artigos selecionados, cinco meta-análises⁸⁻¹² avaliaram a eficácia da vacina para crianças saudáveis e uma revisão sistemática¹³ analisou o impacto da vacinação para pessoas que tenham contato com crianças em casa ou na comunidade.

A primeira meta-análise⁹, publicada em 2005, avaliou a eficácia da vacina na redução de casos de síndrome gripal e de casos confirmados por sorologia e cultura. A busca foi limitada ao idioma inglês. Foram considerados os resultados para vacinas inativadas. Tais vacinas reduziram os casos de síndrome gripal em 33% [RR 0,67 (IC 95% 0,58-0,78); RRA 8,28%; NNV 12, estudos heterogêneos], os confirmados por sorologia em 66% [RR 0,34 (0,27-0,43); RRA 17,72%; NNV 5, sem heterogeneidade] e os confirmados por cultura em 66% [RR 0,34 (0,25-0,46); RRA 9,5%; NNV 10, sem heterogeneidade].

Em outra meta-análise¹⁰, de 2007, que também avaliou vacinas inativadas de uso injetável, houve redução de 45% nos casos de síndrome gripal [RR 0,55 (0,45-0,67); I² 70,5%] e de 62% nos confirmados por laboratório [RR 0,38 (0,25-0,55); I² 74,1%]. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de otite média aguda. Os autores estranham a escassez de dados em crianças

¹² próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos; próximo a 25%, baixa heterogeneidade; próximo a 50%, heterogeneidade moderada; e, próximo a 75%, alta heterogeneidade. Fonte: Santos E, Cunha M. Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas. *Millennium* 2013; 44: 85-98.

menores de dois anos, visto que esta faixa etária tem sido alvo de campanhas de vacinação ao redor do mundo. Dos três ensaios que avaliaram crianças nesta idade, um mostrou benefício da vacina na redução de casos de síndrome gripal, enquanto nos outros dois não houve benefício na incidência de casos confirmados por laboratório.

Meta-análise⁸ de 2012 avaliou somente a eficácia da vacina na incidência de casos de Influenza confirmados laboratorialmente, dividindo as análises de acordo com a similaridade entre as cepas circulantes e as vacinais. A busca foi limitada aos idiomas francês, inglês, espanhol e russo. Na análise independente da semelhança entre as cepas virais, as vacinas inativadas reduziram o risco de influenza em 48% [RR 0,52 (0,39-0,69); I² 0%; RRA 2,52%; NNV 39]. Estas vacinas diminuíram o risco em 43% para cepas similares [RR 0,57 (0,37-0,86); RRA 1,91%; NNV 52; somente um ensaio clínico] e não houve diferença estatística para cepas não similares (apenas um ensaio clínico, com pequeno número de eventos – seis em cada grupo). Os autores também realizaram meta-análises de acordo com o percentual de similaridade entre as cepas circulantes e vacinais, classificando como similaridade boa quando a correspondência entre as cepas foi maior ou igual a 75% e pobre quando a correspondência foi menor ou igual a 25%. Para similaridade boa, as vacinas inativadas reduziram casos de influenza em 48% [RR 0,52 (0,32-0,85); I² 41%; RRA 2,89%; NNV 34] e para similaridade pobre o efeito foi marginal com diminuição de 49% [RR 0,51 (0,27-0,97); RRA 4,29%; NNV 23; somente um ensaio clínico].

Outra meta-análise de 2012¹¹ avaliou a eficácia da vacina nas crianças em geral e em diferentes faixas etárias (menores de 2 anos, menores de 6 anos e com mais de 6 anos). Em ensaios clínicos de baixa qualidade, as vacinas inativadas, comparadas a placebo ou a nenhuma intervenção, reduziram a incidência de Influenza confirmada por laboratório nas crianças em geral em 59% [RR 0,41 (0,29-0,59); I² 36%; RRA 18,43%; NNV 5], mas quando avaliadas dentro das diferentes faixas etárias, só houve benefício nas crianças com mais de 6 anos [redução de 69%; RR

0,31 (0,22-0,45); I² 2%; RRA 25,5%; NNV 3]. Para crianças abaixo de 2 anos e abaixo de 6 anos não houve diferença estatisticamente significativa. Em estudos de coorte houve redução de 58% dos casos confirmados por laboratório em crianças em geral [RR 0,42 (0,25-0,73); I² 50%; RRA 10,07%; NNV 9] e de 66% nas menores de 6 anos [RR 0,34 (0,13-0,89); RRA 11,21%; NNV 8; um estudo de coorte]. Não houve diferença em relação ao placebo nas crianças menores de 2 anos e com mais de 6 anos. Os estudos de coorte foram avaliados como tendo alto risco de viés.

Para ensaios clínicos que avaliaram casos de síndrome gripal, as vacinas inativadas reduziram a incidência em 36% nas crianças em geral [RR 0,64 (0,54-0,76); I² 67%; RRA 8,96%; NNV 11], em 28% nas com mais de 6 anos [RR 0,72 (0,66-0,78); I² 34%; RRA 8,67%; NNV 11] e em 61% nas menores de 6 anos [RR 0,39 (0,21-0,69); I² 20%; RRA 19,74%; NNV 5]. A eficácia em crianças com menos de 6 anos torna-se não significativa se os ensaios com alto risco de viés são excluídos da análise. Não havia ensaio clínico avaliando este desfecho especificamente em crianças com menos de 2 anos. Em estudos de coorte, houve diminuição de 47% nos casos clínicos nas crianças em geral [RR 0,53 (0,42-0,67); I² 91%; RRA 15,13%; NNV 6], de 56% nas com mais de 6 anos [RR 0,44 (0,29-0,68); I² 73%; RRA 2,35%; NNV 42], de 26% nas menores de 6 anos [RR 0,74 (0,59-0,93); I² 89%; RRA 3,94%; NNV 25] e de 53% nas com menos de 2 anos [RR 0,47 (0,23-0,93); apenas um ensaio clínico com n=23]. Contudo, estes estudos de coorte foram considerados com alto risco de viés.

Não houve evidência, de ensaio clínico, para redução de casos secundários, doenças do trato respiratório inferior, casos e complicações de otite média aguda e hospitalização por otite média aguda, mas estes dados derivam de poucos ensaios clínicos, muitas vezes de estudos isolados. Um ensaio mostrou diminuição nos dias de escola perdidos [diferença média -4,23 (-6,81 a -1,65)], mas não houve benefício em outros dois estudos.

Outra meta-análise, publicada em 2013¹², também demonstrou eficácia das vacinas inativadas para casos de Influenza confirmados por laboratório e casos de síndrome gripal combinando resultados de ensaios clínicos e de estudos de coorte. Entretanto, demonstrou somente os dados de risco relativo, mas não os números absolutos para permitir a estimativa da diferença de risco absoluto e do número necessário vacinar (NNV). Também combinou nas análises estudos com avaliação por protocolo e por intenção de tratar. Um estudo de coorte mostrou redução de hospitalização por Influenza A de 71% em crianças de 6 meses a 6 anos de idade e de 72% por Influenza B. Porém, não foi relatado o intervalo de confiança e a qualidade da evidência foi considerada baixa. A qualidade do estudo foi classificada como baixa, segundo o GRADE* (avaliado pelos autores).

Revisão sistemática¹³ avaliou o impacto da vacinação de crianças para pessoas que tenham contato com elas em casa ou na comunidade. Seis ensaios clínicos limitados avaliaram a redução de casos de síndrome gripal ou de Influenza confirmados por cultura ou sorologia. Não houve benefício para casos confirmados por laboratório e os resultados foram contraditórios quanto aos casos clínicos. De modo geral, os estudos tiveram importantes limitações metodológicas, como randomização incerta, ausência de cegamento dos avaliadores, medida como desfecho secundário sem análise de poder estatístico e vacinação de parte dos contatos domiciliares. Dois estudos observacionais avaliaram o impacto na comunidade. Um deles mostrou benefício na comparação entre duas cidades, uma submetida à vacinação e outra como controle. No entanto, os critérios de seleção e de definição de casos foram diferentes nas duas cidades e não foi realizada análise estatística para a incidência de casos de gripe observados nos dois contextos. Outro estudo comparou diferentes cidades, a partir de uma amostra de pessoas de um plano de saúde específico. Porém, não descreveu se havia diferenças entre a população do plano e a população geral

das cidades, e a cobertura vacinal foi baixa. Um estudo ecológico conduzido no Japão, de 1949 a 1999, mostrou redução na mortalidade por pneumonia e influenza na população a partir de 1957, quando foi instituído um programa de vacinação para crianças escolares que atingiu cerca de 80% de cobertura. O tipo de estudo não permite estabelecer causalidade e descartar fatores confundidores, como o envelhecimento populacional e o rápido crescimento econômico do Japão. O período de inverno utilizado para coleta dos dados também foi maior do que o período usual de aparecimento de casos de influenza. De qualquer forma, houve uma reversão na redução da mortalidade depois que a vacinação deixou de ser obrigatória em 1987, com coberturas caindo para próximo de zero, a qual não pôde ser explicada pelos fatores confundidores.

Os relatos de efeitos adversos nos estudos com crianças foram escassos e o uso de diferentes definições e formas de reportá-los, principalmente quanto aos efeitos locais, impediram sua combinação numa meta-análise¹¹. Ensaios clínicos sobre vacinas inativadas limitaram-se a descrever sua incidência sem estabelecer uma correlação estatística entre grupos vacinados e controle. Num estudo de coorte não ocorreu diferença estatística, quanto às reações adversas sistêmicas, entre a vacina e o placebo. Outro estudo de coorte avaliou efeitos adversos de longo-prazo para doenças cardiovasculares, do trato respiratório superior, do estômago e intestino, cutâneas, alérgicas e infecciosas. As incidências foram raras e não houve diferença entre o grupo vacina e o controle. Também não houve diferença entre vacina e placebo para aumento de temperatura, reações locais, cefaleia e secreção na nasofaringe numa outra coorte, não havendo relatos de reações locais ou sistêmicas graves.

Adultos

Foram encontradas quatro meta-análises^{7,8,14,15} e uma revisão sistemática¹⁶ que avaliaram a vacina contra Influenza na população adulta saudável.

* GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Uma das meta-análises¹⁴ incluiu ensaios clínicos (randomizados e quase-randomizados) em que 75% ou mais da amostra tivessem entre 14 e 60 anos. A vacina inativada aplicada por via injetável apresentou uma redução nos casos de síndrome gripal [RR 0,71 (0,58-0,88)], com uma diferença de risco absoluto de 5% (2%-8%), NNV 20 (12,5-50) e significativa heterogeneidade (dados não apresentados pelos autores). Houve também diminuição dos casos de Influenza confirmados por sorologia [RR 0,35 (0,21-0,56)], mas não foram apresentados os números absolutos. Os resultados foram semelhantes na avaliação de estudos cujas vacinas seguiam as recomendações da OMS ou de governos locais. Não houve diferença estatística quanto aos dias de ausência ao trabalho, admissões hospitalares e complicações. Com relação às reações adversas, as vacinas inativadas causaram mais dor e sensibilidade no local da aplicação do que placebo [RR 2,1 (1,4-3,4)]. Não houve diferença estatística quanto à incidência de eritema e endurecimento local, e de efeitos adversos sistêmicos.

Em outro estudo¹⁵, realizou-se meta-análise de ensaios clínicos comparando a vacinação contra Influenza com placebo ou outras vacinas em que pelo menos 70% dos participantes tivessem entre 15 e 65 anos. A busca foi limitada ao idioma inglês. As vacinas inativadas injetáveis reduziram o risco de síndrome gripal em 23% [RR 0,77 (0,7-0,85); sem heterogeneidade significativa] e de Influenza confirmada por laboratório em 67% [RR 0,33 (0,24-0,45); com heterogeneidade entre os ensaios]. A qualidade dos estudos primários, avaliada pelas escalas de Chalmers e Jadad, e pelos componentes de Schulz, influenciou as medidas de efeito, aproximando a estimativa de casos de síndrome gripal da insignificância estatística, principalmente para o componente de Schulz de geração da randomização, em que os ensaios considerados adequados tiveram IC 95% de 0,83-0,99.

Outra meta-análise⁹ avaliou a eficácia da vacina em reduzir a incidência de casos de Influenza confirmados laboratorialmente, dividindo as análises de acordo com a si-

milaridade entre as cepas circulantes e as vacinais. A busca foi limitada aos idiomas francês, inglês, espanhol e russo. Na análise independente da correspondência entre as cepas virais, as vacinas inativadas reduziram o risco de influenza em 59% [RR 0,41 (0,34-0,50); I² 30%; RRA 1,68%; NNV 59]. Nas avaliações para cepas similares e não similares, estas vacinas diminuíram o risco de influenza em 70% [RR 0,3 (0,2-0,45); I² 65%; RRA 1,11%; NNV 90] e 55% [RR 0,45 (0,35-0,58); I² 0%; RRA 0,48%; NNV 208], respectivamente. Os autores também realizaram meta-análises de acordo com o percentual de similaridade entre as cepas circulantes e vacinais, classificando como similaridade boa quando a correspondência entre as cepas foi maior ou igual a 75% e pobre quando a correspondência foi menor ou igual a 25%. Para similaridade boa as vacinas inativadas reduziram casos de influenza em 57% [RR 0,43 (0,32-0,57); I² 28%; RRA 1,31%; NNV 76] e para similaridade pobre, em 50% [RR 0,5 (0,32-0,78); I² 31%; RRA 1,77%; NNV 56].

Estudos que utilizaram infecção por Influenza confirmada por PCR ou cultura foram analisados em outra meta-análise⁸, já que a confirmação sorológica pode superestimar o efeito da vacina. Entretanto, a busca foi limitada ao Medline e ao idioma inglês e apenas um autor fez a avaliação inicial quanto à potencial elegibilidade dos estudos. Em adultos saudáveis, de 18 a 64 anos, ensaios clínicos demonstraram que a vacina triviral inativada reduziu o risco em 59% [RR 0,41 (0,33-0,49); RRA 1,56%; NNV 64]. Ressalta-se que a incidência de Influenza confirmada por PCR ou cultura em adultos no grupo controle foi de apenas 2,73%.

A revisão sistemática¹⁶ limitou a busca ao Medline, ao registro de ensaios clínicos da Cochrane, e aos idiomas francês e inglês. Concluiu que a maioria dos ensaios apontou para um efeito favorável da vacinação sobre a incidência de influenza, mas a redução de risco relativo em adultos saudáveis variou entre os estudos de 0% a 91% e não houve evidência de redução de hospitalização ou de complicações da doença.

Idosos

Três meta-análises sobre idosos foram selecionadas¹⁷⁻¹⁹.

A primeira delas¹⁷, publicada em 1995, realizou busca somente na base de dados Medline e restrita ao idioma inglês. Resultou em 20 estudos de coorte que foram combinados, mostrando que em pacientes vacinados houve redução de 44% [OR 0,56 (0,39-0,68)] do risco de doença do trato respiratório superior, de 47% [OR 0,53 (0,35-0,66)] para pneumonia, de 50% [OR 0,5 (0,28-0,65)] para hospitalização, e 32% [OR 0,68 (0,56-0,76)] para mortalidade. Heterogeneidade foi encontrada na análise de doença respiratória e pneumonia. Esta revisão ainda descreveu três estudos de caso-controle e um ensaio clínico randomizado (ECR). Destes, somente um estudo de caso-controle não foi incluído em revisões sistemáticas melhor estruturadas.

O impacto da vacinação em população de indivíduos com mais de 65 anos também foi avaliado por meta-análise¹⁸ de estudos observacionais (coorte e caso-controle) que tiveram como desfechos, principalmente, hospitalização e/ou óbito e, em alguns casos, consultas e eventos cardiovasculares. Os autores identificaram que, de acordo com os estudos de coorte, houve redução de 26% no risco de hospitalização por pneumonia ou influenza em pessoas vacinadas em relação às não-vacinadas [RR 0,74 (0,68-0,81); I² 72,3%; RRA 1,34%; NNV 74]. Na análise combinada de apenas dois estudos de coorte não ocorreu diferença na mortalidade por alguma complicação relacionada à influenza. Em relação aos estudos de caso-controle, os resultados utilizaram como desfecho, principalmente, hospitalização por pneumonia ou influenza, tendo sido encontrada uma redução de 41% [OR 0,59 (0,49-0,68)].

A colaboração Cochrane também realizou uma meta-análise¹⁹ acerca da utilização de vacinas para prevenir influenza em idosos. Foram buscados estudos até outubro de 2009 e incluíram-se ensaios clínicos randomizados e quase randomizados, estudos de coorte e caso-controle (75 estudos incluídos, 68 avaliaram eficácia/efetividade e 8 segurança). Os autores procuraram dividir a

análise de acordo com o tipo do estudo, cenário (ILPI ou comunidade), períodos de alta ou baixa circulação viral e similaridade entre as cepas de vírus vacinais e as circulantes.

Foram identificados cinco ECR. Não foi possível chegar a uma conclusão importante na análise destes estudos, devido à heterogeneidade (diferentes vacinas, cenários, tempo de seguimento e definições de desfecho). Com base nos resultados de dois estudos que puderam ser agrupados em meta-análise, a vacina foi melhor que placebo contra casos de síndrome gripal em idosos vivendo na comunidade [RR 0,59 (0,47-0,73); I² 0%; RRA 4,35%; NNV 22]. A combinação de três estudos realizados em diferentes cenários (comunidade, hospital psiquiátrico e ILPI) mostrou redução do risco de Influenza confirmada por laboratório [RR 0,42 (0,27-0,66); I² 0%; RRA 3,35%; NNV 29].

Trinta estudos de coorte em ILPI contribuíram com informações. Durante períodos de alta circulação viral, a vacina teve efetividade de 23% [RR 0,77 (0,64-0,94); I² 68%; RRA 8,98%; NNV 11], em relação ao não uso da vacina, na redução de casos de síndrome gripal quando as cepas vacinais eram semelhantes às circulantes. Não houve diferença estatística quando a similaridade não era adequada ou era desconhecida. A heterogeneidade destes dados foi considerada alta, mesmo entre dados da mesma ILPI, quando alas diferentes eram avaliadas. A vacina não foi eficaz contra Influenza confirmada por laboratório, tanto no cenário onde havia similaridade entre as cepas virais, como quando esta era ausente ou desconhecida. Ainda em períodos de alta circulação viral, a eficácia da vacina em prevenir pneumonia foi de 46% [RR 0,54 (0,42-0,7); I² 0%; RRA 3,59%; NNV 27] quando havia semelhança entre as cepas circulantes e as das vacinas. No entanto, ela foi ineficaz quando não havia similaridade ou esta era desconhecida. A vacina teve efetividade de 45% [RR 0,55 (0,36-0,84); I² 0%; RRA 3,06%; NNV 32] em evitar hospitalização por casos de síndrome gripal ou pneumonia, nos casos onde havia similaridade adequada. Onde esta era inexistente ou desconhecida, dois estudos reportaram efeito não significativo.

Quando considerados períodos de baixa circulação viral em ILPI, a vacina diminuiu de forma marginal [RR 0,67 (0,46-0,98); I² 57%] os casos de síndrome gripal e não teve efeito sobre Influenza confirmada por laboratório. Vacinas preveniram internação por pneumonia ou influenza em 68% [RR 0,32 (0,14-0,76); I² 63%] baseado somente em dois estudos, um deles com alto risco de viés. Todas estas comparações foram realizadas com vacinas similares às cepas circulantes.

Os estudos de coorte envolvendo idosos em ILPI ainda demonstraram que a vacinação teve um efeito significativo em prevenir mortes devido à influenza ou pneumonia [RR 0,46 (0,33-0,63); I² 11%; RRA 0,4%; NNV 250]. Tal desfecho ocorreu em somente 1,14% do grupo controle. A redução na mortalidade geral foi avaliada em apenas um pequeno estudo [n=305; RR 0,40 (0,21-0,77); RRA 10,56%; NNV 9].

Foram incluídos 21 estudos de coorte em idosos da comunidade. Neste grupo de pacientes, a vacina não foi efetiva para prevenir casos de síndrome gripal, Influenza confirmada por laboratório ou pneumonia. Não foi possível avaliar adequadamente todos os desfechos de acordo com circulação viral ou similaridade entre as cepas vacinais e as circulantes, devido à pequena quantidade de estudos em cada um destes cenários. Mortalidade por doença respiratória não foi significativamente afetada pela vacinação. A vacina reduziu a hospitalização por influenza ou pneumonia [RR 0,74 (0,62-0,88); I² 91%; RRA 0,8%; NNV 125] e a mortalidade geral [RR 0,59 (0,5-0,7); I² 74%; RRA 0,73%; NNV 136] quando similar às cepas circulantes durante epidemia. A hospitalização por estas causas e a mortalidade geral no grupo controle ocorreram em somente 1,69% e 1,91%, respectivamente. Os autores destacam o inusitado destes achados, imputando-os possivelmente ao viés de seleção e confundimento dos estudos observacionais.

A revisão analisou também os dados advindos de estudos de coorte em idosos da comunidade com risco de complicações por influenza. Pacientes com qualquer condição clínica como doença pulmonar, cardiopatia, insuficiência renal, diabetes ou outras do-

enças endócrinas, imunodeficientes ou com doenças imunossupressoras, câncer, demência, acidente vascular encefálico, vasculite ou doença reumática foram considerados neste grupo. Seis estudos aportaram informações. O único desfecho com diferença estatística foi a mortalidade geral, mas com efeito marginal [RR 0,39 (0,16-0,97)] e alta heterogeneidade (I² 94,1%). Em idosos sem os problemas clínicos acima, o único desfecho relevante foi redução de admissão hospitalar por influenza ou pneumonia [RR 0,50 (0,40-0,63)]. Esta informação adveio da análise de apenas um estudo. Não houve diferença em favor da vacina com relação à incidência de influenza, hospitalização por qualquer doença respiratória ou por cardiopatia, mortes por doença respiratória ou mortalidade geral. Sete estudos de coorte em idosos da comunidade realizaram ajustes para fatores de confusão como idade, sexo, tabagismo e comorbidades, e os seguintes desfechos aferidos foram significativos em favor da vacina: hospitalização por influenza ou pneumonia [OR 0,73 (0,67-0,79); I² 24%], hospitalização por doença respiratória [OR 0,78 (0,72-0,85); I² 65%], hospitalização por doença cardíaca [OR 0,76 (0,70-0,82); I² 0%] e mortalidade geral [OR 0,53 (0,46-0,61); I² 85%].

Quando analisados os 12 estudos de caso-controle incluídos na meta-análise, concluiu-se, antes de realizar ajustes para fatores de confusão, que a vacinação não teve benefício para internação por doenças respiratórias em geral, admissão hospitalar por pneumonia ou influenza em idosos da comunidade, hospitalizações por casos de síndrome gripal ou mortalidade por influenza ou pneumonia. Após ajustes, mostrou-se que a vacina reduziu o risco de morte por influenza ou pneumonia [OR 0,74 (0,60-0,92); I² 0%] e evitou internação por influenza e pneumonia [OR 0,59 (0,47-0,74); I² 44%], assim como por doenças respiratórias em geral [OR 0,71 (0,56-0,90); I² 61%].

Em termos de segurança da vacina, observou-se, após análise de 4 ECR, que não há diferença entre vacina e placebo na ocorrência de efeitos adversos sistêmicos (mal-estar geral, febre, náusea, cefaleia).

Efeitos adversos locais, como sensibilidade ou dor no braço, foram significativamente mais frequentes com a vacinação [RR 3,56 (2,61-4,87); I² 0%; ARA 9,78%; NND 10].

Os autores concluem que, de acordo com a evidência disponível, a efetividade da vacina em idosos é modesta, independente do local (em especial em idosos da comunidade),

desfecho, população, desenho da pesquisa, e ressalta a heterogeneidade dos estudos analisados. Eles destacam preocupação com a baixa qualidade da evidência existente, a escassez de ensaios clínicos sobre o tema e a permissividade de variações nas interpretações de resultados gerados por evidência não submetida a randomização e muito mais suscetível a viés.

Tabela 1. Conclusões sobre a eficácia da vacina contra Influenza em diferentes subgrupos de indivíduos

População Avaliada	Conclusões
Crianças	Há evidência de redução de casos de síndrome gripal e de Influenza confirmada por laboratório. Os dados são escassos para outros desfechos (complicações, hospitalização e ausência dos pais ao trabalho ou das crianças à escola) e para menores de 2 anos, não permitindo conclusões definitivas. Também não há comprovação clara de benefício da vacinação de crianças para pessoas que tenham contato com elas em casa ou na comunidade.
Adultos jovens	Há evidência de redução de casos clínicos de gripe e de Influenza confirmada por laboratório, mas a diferença de risco absoluto para casos de confirmação laboratorial foi inferior a 2% em todas as análises que permitiram esta estimativa. Não há comprovação de diminuição de dias de ausência ao trabalho, hospitalização e complicações.
Idosos	Os principais resultados, descritos abaixo, derivam de estudos de coorte, visto que cinco ECR não permitiram conclusões importantes devido à heterogeneidade (diferentes vacinas, cenários, tempo de seguimento e definições de desfecho). - ILPI Em períodos de alta circulação viral e semelhança entre as cepas vacinais e circulantes, houve redução de casos de síndrome gripal, pneumonia, hospitalização por síndrome gripal ou pneumonia. Quando não havia semelhança entre as cepas ou esta era desconhecida, o único destes desfechos com efeito benéfico foi a diminuição de casos de pneumonia. Em período de baixa circulação viral, a redução de síndrome gripal beirou a insignificância estatística, e a diminuição de internação por pneumonia ou influenza baseou-se somente em dois estudos com grande heterogeneidade e risco de viés. A vacinação não impactou nos casos de Influenza confirmada por laboratório, independentemente da existência ou não de similaridade entre as cepas virais e da circulação viral. Houve diminuição das mortes por influenza ou pneumonia, mas a diferença de risco foi de apenas 0,4%, sendo que tal desfecho ocorreu somente em 1,14% do grupo controle. A redução na mortalidade geral foi observada em apenas um pequeno estudo. - Comunidade A vacina não reduziu síndrome gripal, casos de Influenza confirmados por laboratório, pneumonia e mortalidade por doenças respiratórias em geral. Houve benefício para hospitalização por influenza ou pneumonia e mortalidade geral, mas a diferença de risco foi pequena (0,8% e 0,73%, respectivamente) e ocorreram poucos eventos, mesmo no grupo controle. Dada à ausência de benefício para os outros desfechos, tais resultados são questionáveis.

ECR= ensaio clínico randomizado; ILPI = instituição de longa permanência para idosos

Na próxima edição, serão discutidos os resultados de acordo com a presença de comorbidades que possam representar fator de risco para complicações da influenza e outras situações específicas

(proteção cruzada, campanhas de vacinação no Brasil). Por fim, serão apresentados estudos que contribuíram com dados adicionais sobre efeitos adversos.

4 Referências bibliográficas

1. Pappas DE, Hendley JO. The common cold in children: Clinical features and diagnosis. UpToDate Online. 2014.
2. Infecção por Influenza. BMJ Best Practice (online). 2014.
3. World Health Organization. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). [Internet]. [cited in 06.05.2014]. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
4. Saúde Md, (DATASUS) DIdS. Informações de saúde (TABNET): epidemiológicas e morbidade.
5. Saúde Md, (DATASUS) DIdS. Informações de saúde (TABNET): estatísticas vitais.
6. Saúde Md, (SI-PNI) SIdPNdI. Campanha nacional de vacinação contra gripe 2013.
7. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal Influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. 2012;31(1):49-57. Epub 2012/11/13.
8. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of Influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(1):36-44. Epub 2011/10/29.
9. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*. 2005;23(22):2851-61. Epub 2005/03/23.
10. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of Influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(2):97-106. Epub 2007/01/30.
11. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing Influenza in healthy children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;8:CD004879. Epub 2012/08/17.
12. Luksic I, Clay S, Falconer R, Pulanic D, Rudan I, Campbell H, et al. Effectiveness of seasonal Influenza vaccines in children -- a systematic review and meta-analysis. *Croatian medical journal*. 2013;54(2):135-45. Epub 2013/05/01.
13. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, et al. Universal vaccination of children against Influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine*. 2006;24(8):1047-62. Epub 2005/11/22.
14. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of Influenza in healthy adults. *Vaccine*. 2000;18(11-12):957-1030. Epub 1999/12/11.
15. Villari P, Manzoli L, Boccia A. Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of Influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis. *Vaccine*. 2004;22(25-26):3475-86. Epub 2004/08/17.
16. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of Influenza in the general population. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2004;171(10):1213-22. Epub 2004/11/10.
17. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of Influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Annals of internal medicine*. 1995;123(7):518-27. Epub 1995/10/01.
18. Moreno J, De la Hoz F, Rico A, Cotes K, Porras A. [Flu vaccine effectiveness: a metaanalysis]. *Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud*. 2009;29(1):87-97. Epub 2009/09/17. Efectividad de la vacuna contra Influenza: metanálisis de literatura.
19. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing Influenza in the elderly. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(2):CD004876. Epub 2010/02/19.

Segurança da benzilpenicilina benzatina na atenção básica em saúde^a

Taís Freire Galvão

Farmacêutica do Hospital Universitário Getúlio Vargas, da Universidade Federal do Amazonas
Mestre em Efetividade em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP
Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília

1 Introdução

As penicilinas constituem uma importante classe de antibacterianos, sendo medicamento de escolha para tratar várias doenças até os dias atuais¹. A benzilpenicilina (penicilina G) tem a maior atividade antimicrobiana entre as penicilinas e é a única penicilina natural usada na clínica. Para prolongar sua liberação, preparações de depósito, como a benzilpenicilina benzatina, são comumente empregadas, o que possibilita concentrações sanguíneas baixas e prolongadas, com redução da frequência de injeções¹.

A benzilpenicilina benzatina é indicada no tratamento de infecções leves a moderadas do trato respiratório superior, causadas por estreptococos suscetíveis e infecções por treponemas, como a sífilis. É o medicamento de escolha para faringite, causada por estreptococos do Grupo A, e profilaxia primária e secundária da febre reumática². Essas propriedades terapêuticas fazem com que a benzilpenicilina benzatina seja um medicamento muito usado na atenção básica em saúde, caracterizada por ser a porta de entrada da assistência, sendo o primeiro contato do paciente com os serviços de saúde³. Apesar de as penicilinas estarem disponíveis desde 1940, são medicamentos que constantemente têm sua segurança questionada,

principalmente devido à ocorrência de reações alérgicas. Entretanto, a frequência com que tais reações ocorrem é ponto controverso na literatura. Estima-se que cerca de 90% dos indivíduos que se dizem hipersensíveis à penicilina não são alérgicos⁴. Devido a isso, há preocupação especial com a segurança dos medicamentos usados na atenção básica, considerando sua limitação em atender eventuais emergências de maior gravidade. No Brasil, tais rumores repercutiram na orientação de práticas na atenção básica. O exemplo mais claro desse fenômeno foi a publicação da Portaria nº 156/GM/MS, de 19 de janeiro de 2006, que fazia exigências relativas à disponibilidade de medicamentos e instrumental mínimo para tratar eventuais reações adversas de anafilaxia, e, só assim, permitir a aplicação da penicilina em unidades de saúde⁵. Essas exigências aumentaram a preocupação dos profissionais da saúde quanto à aplicação do medicamento, resultando muitas vezes na recusa do tratamento. Posteriormente, essa portaria foi revogada, sendo determinada a aplicação de penicilina em qualquer unidade básica de saúde, sem necessidade de estarem disponíveis medicamentos e equipamentos de emergência⁶. O receio de se usar benzilpenicilina benzatina na atenção básica permane-

^a: Artigo adaptado, pela própria autora principal, de: Galvão TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, et al. (2013) Safety of Benzathine Penicillin for Preventing Congenital Syphilis: A Systematic Review. PLoS ONE 8(2): e56463. doi:10.1371/journal.pone.0056463. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0056463>

ce em muitos profissionais e pacientes, fazendo-se necessárias informações corretas e atualizadas sobre os riscos dessa administração.

O presente artigo é um resumo de uma revisão sistemática, que teve como objetivo avaliar a segurança da benzilpenicilina benzatina no tratamento da sífilis em gestantes, uma condição comum na atenção básica em saúde, e na qual o risco de eventos adversos deve ser mínimo ou inexistente⁷.

2 Métodos

Critério de elegibilidade

A revisão considerou elegíveis ensaios clínicos randomizados ou estudos de coorte, que avaliaram a incidência de reações adversas graves à penicilina benzatina na prevenção de sífilis congênita em mulheres grávidas. Como evidências indiretas para a população-alvo considerada nesta revisão sistemática, foram também incluídos estudos que avaliaram a segurança da penicilina no tratamento de qualquer paciente.

Fontes de informação, seleção dos artigos e extração dos dados

As pesquisas foram realizadas em diversas bases de dados na área da saúde, para localizar ensaios clínicos ou estudos de coorte que investigaram o tema. A última busca foi realizada em dezembro de 2012.

Foi empregado o método de seleção e extração duplicada, feito por dois autores da revisão, e as discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

Avaliação da qualidade da evidência e análise dos dados

Foi avaliada a qualidade metodológica de cada artigo, de acordo com o seu delineamento, e as evidências foram então classificadas segundo o método GRADE⁸. De acordo com este método, a qualidade da evidência é classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa.

O risco absoluto de cada estudo foi recalculado e apresentado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A partir dos intervalos de confiança resultantes, foram elaboradas

das meta-análises usando modelo de efeitos randômicos. Os testes Chi², I² e Tau² foram calculados para estimar a heterogeneidade entre os resultados dos estudos.

3 Resultados

Incidência de reações adversas graves e morte

Foram incluídos 13 estudos dentre os mais de 2,7 mil identificados. Não foram relatadas reações adversas graves ou morte nas 1.244 gestantes avaliadas, em cinco estudos de coorte. Na população geral, foram observados 54 casos de anafilaxia (reação alérgica grave de início rápido e potencialmente fatal) em 2.028.982 pacientes tratados. O risco absoluto agrupado entre os estudos foi de 0,002% (0% - 0,003%); I² 12%. Baseado nessas estimativas pode-se esperar de 0 a 3 casos de anafilaxia para cada 100 mil pessoas tratadas.

Nessa população, foram observadas quatro mortes devido à reação adversa à penicilina, e o risco de morte calculado por meio da meta-análise dos resultados desses estudos foi zero (I² 0%).

Incidência de qualquer reação adversa

Dentre as 1.244 gestantes avaliadas, houve apenas um caso de reação adversa leve (*rash* cutâneo). Devido ao grande número de eventos nulos, não foi possível obter uma meta-análise para este desfecho.

Foram observados 6.377 casos de reações adversas entre 3.465.322 pacientes tratados, levando a um risco absoluto de 0,169% (0,073% - 0,265%); I² 97%; ou seja, 73 a 265 casos de reações adversas a cada 10.000 pessoas tratadas com penicilina. As reações mais comumente reportadas foram alergias, incluindo urticária, náuseas e vômitos. Os resultados desta meta-análise foram de elevada heterogeneidade. Isto nos leva a interpretar que os estudos incluídos apresentavam diferenças importantes de delineamento, enfraquecendo, portanto, a generalização dos achados.

A qualidade da evidência para todos os desfechos foi considerada muito baixa, seguindo o método GRADE. Podemos esperar que

estudos futuros confirmem ou mudem as estimativas, uma vez que a evidência atual pode ser considerada inconclusiva.

Reação de Jarisch-Herxheimer

Existem manifestações da própria doença que podem ser confundidas com reação adversa ao medicamento. A reação de Jarisch-Herxheimer, por exemplo, é uma reação febril aguda, que geralmente ocorre de 12 a 24 horas do início do tratamento antimicrobiano de infecções por espiroquetas. Possui alta incidência (cerca de 80%), sendo geralmente acompanhada de cefaleia, mialgia, rigidez, sudorese, hipotensão e exantema (*rash*) progressivo⁹. O mecanismo fisiopatológico da reação de Jarisch-Herxheimer não está completamente elucidado, embora se saiba que está ligado a reações às lipoproteínas da bactéria, e não ao fármaco em si⁹. Na revisão sistemática que originou o presente artigo, essa reação não foi considerada como reação adversa.

4 Conclusão

A incidência de reações adversas graves relatadas nos estudos utilizados para a elaboração desta meta-análise foi muito baixa. A terapia à base de penicilina é conduta de escolha para importantes doenças prevalentes na atenção básica em saúde, o que sugere que os possíveis riscos não ultrapassam seus benefícios. Porém, são necessários estudos de melhor qualidade

a fim de que possa ser conferida maior robustez às evidências e maior confiança às estimativas obtidas.

5 Referências bibliográficas

1. Petri WA. Penicillins, Cephalosporins, and Other β -Lactam Antibiotics. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12 ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
2. Penicillin G Benzathine. DRUGDEX® Evaluation. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2013.
3. Starfield B. Atenção primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. Brasília: UNESCO, Ministério da Saúde; 2002 [cited 2013 Oct 03]; Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001308/130805por.pdf>.
4. Solensky R. Allergy to penicillins. In: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham: UpToDate; 2013.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM nº 156, de 19 de janeiro de 2006. Dispõe sobre o uso da penicilina na atenção básica à saúde e nas demais unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Seção 1, nº 15, 20 de janeiro de 2006. Brasília, DF: Poder Executivo; 2006.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM nº 3.161, de 27 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a administração da penicilina nas unidades de Atenção Básica à Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Poder Executivo, Brasília, DF, 2011 dez. 27.
7. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, Pereira MG, et al. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. PLoS One. 2013;8(2):e56463.
8. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6.
9. Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. J Clin Pharm Ther. 2005;30(3):291-5.

O que há de novo?

Fampridina para pacientes com esclerose múltipla

Esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica inflamatória, caracterizada por destruição autoimune das bainhas de mielina e axônios no sistema nervoso central^{1,2}. Suas manifestações podem variar desde alterações benignas (20% dos casos) a quadro progressivo e incapacitante³. A exposição dos canais de potássio e o efluxo desse íon pela membrana axonal parecem relacionar-se ao prejuízo na condução dos impulsos elétricos, característico da doença⁴.

No Brasil, estima-se a prevalência de 15 indivíduos por 100.000 habitantes¹.

Neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, disfunções cognitivo-comportamentais¹, fadiga, fraqueza muscular, dor e disfunção da bexiga são as manifestações mais comumente associadas à EM⁴. Cerca de 80% dos pacientes apresentam limitação funcional, e 33% a 50% precisam de auxílio para deambulação, quinze anos após o diagnóstico³.

A terapia farmacológica de pacientes com EM visa a melhorar a qualidade de vida, retardando a progressão da doença e reduzindo recidivas^{1,5,6}. Segundo o Ministério da Saúde, betainterferona e glatirâmer são as opções de primeira linha para controlar recidivas¹. Os corticosteroides, em pulsoterapia, podem ser utilizados nos surtos ou ataques agudos¹. Terapias não farmacológicas, incluindo fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional e psicoterapia, podem ser utilizadas em substituição ou associação à farmacoterapia, para promover melhora sintomática e controle dos aspectos emocionais e sociais da doença⁵.

Atualmente, fampridina é o único bloqueador dos canais de potássio que aumenta a

condução nos axônios desmielinizados⁷ e, dessa forma, melhora sintomas na deambulação de pacientes com EM. A fampridina controla sintomas sem interferir na progressão da doença e é utilizada isoladamente ou em associação a outros tratamentos^{6,7}.

O tempo necessário para que o indivíduo percorra uma distância de 7,6 metros (25 pés - T25FW) é um desfecho usualmente empregado em estudos para avaliar melhora na deambulação de pacientes com EM. Sugere-se que uma melhora de pelo menos 20% no T25FW seja clinicamente relevante⁴, embora esta medida não seja usual na prática clínica e não esteja diretamente relacionada com a habilidade dos pacientes para a realização de atividades de rotina¹⁰. A escala MSWS-12, que capta as perspectivas dos pacientes sobre sua incapacidade de deambulação, e a impressão global do sujeito (SGI), podem ser instrumentos mais relevantes para os pacientes com EM¹⁰.

Dois ensaios clínicos randomizados duplos-cegos fase III, MS-F203 (n = 301; 14 semanas)⁸ e MS-F204 (n = 239; 9 semanas)⁹, avaliaram a segurança e a eficácia da fampridina de liberação prolongada (10 mg, 2 vezes ao dia, por via oral), *versus* placebo. Em ambos os estudos, a melhora no T25FW foi empregada como desfecho primário. O MSWS-12 e o SGI foram considerados desfechos secundários. Ambos os estudos foram patrocinados pela companhia farmacêutica Acorda Therapeutics Inc.

Nos dois estudos, a proporção de pacientes que alcançou o desfecho primário foi maior no grupo tratado com fampridina do que no submetido ao placebo, com mudança média na velocidade de caminhada de 25,2%

versus 4,7% (MS-F203) e 24,7% versus 7,7% (MS-F204), respectivamente⁸⁻¹⁰.

Segundo avaliação independente de agência canadense¹⁰, em ambos os estudos houve pouca diferença estatisticamente significativa ou clinicamente relevante entre fampridina e placebo para os desfechos MSWS-12 e o SGI, até porque estes ensaios clínicos não foram desenhados para detectar diferenças relevantes para os mesmos. Além disso, o número de pacientes que abandonou o tratamento foi superior com o uso da fampridina do que do placebo nos dois estudos^{9,10}. Os efeitos adversos relatados com maior frequência foram insônia, fadiga, desequilíbrio, dor nas costas, tontura, cefaleia, astenia, náusea e infecção do trato urinário^{8,9}.

São necessários estudos de longo prazo que avaliem desfechos associados à melhora da qualidade de vida para se obter informações mais conclusivas sobre a eficácia e segurança da fampridina em pacientes com esclerose múltipla.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria N° 1.323, de 25 de novembro de 2013. Ementa: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.
2. Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2000; 4(9).
3. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison: Medicina Interna*. 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008.
4. Acorda Therapeutics, Inc. Fampridine - SR Advisory Committee Briefing Document, NDA 22-250. Fampridine-SR Tablets For Improvement in Walking Ability in Patients with Multiple Sclerosis. Peripheral & Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting 2009. [acesso em 19 Dez 2013] Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM185664.pdf>
5. U.K. National Institute for Health Research. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Fampridine-PR for multiple sclerosis: impaired mobility - first line. University of Birmingham 2010. [acesso em 19 Dez 2013] Disponível em: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/fampridine-pr-for-multiple-sclerosis-impaired-mobi/>
6. Miravalle AA. Guidelines and Best Practices for Appropriate use of Dalfampridine in Managed Care Populations. *Am J Manag Care* 2011;17:154-160. [acesso em 19 Dez 2013] Disponível em: http://www.ajmc.com/publications/supplement/2011/A344_may11/Guidelines-and-Best-Practices-for-Appropriate-Use-of-Dalfampridine-in-Managed-Care-Populations/
7. Anônimo. New Drugs: Fampridine. *Australian Prescriber* 2011;34(4):119-123. [acesso em 19 Dez 2013]. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/4/article/1209.pdf>.
8. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Marinucci LN, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2009; 373:732-38.
9. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A Phase 3 Trial of Extended Release Oral Dalfampridine in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68:494-502.
10. Canada. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee (CDEC). CDEC Final Recommendation. Fampridine (Fampyra - Biogen Idec Canada Inc.) Indication: Multiple Sclerosis - Improve Walking Disability. *Common Drug Review* 2012. [acesso em 19 Dez 2013] Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fampyra_Nov-30-12.pdf.

Dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2

Diabetes melito é um grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo. O envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis, o sedentarismo, dieta inadequada e obesidade são os grandes responsáveis pelo aumento mundial de sua incidência e prevalência¹.

O DM mais frequente é o do tipo 2, representando cerca de 90% do total de casos¹. Este se caracteriza por diferentes graus de resistência à insulina, secreção reduzida deste hormônio e produção aumentada de glicose².

A história natural do DM é marcada por complicações crônicas microvasculares e macrovasculares, responsáveis por expressiva morbimortalidade, com significantes taxas de mortalidade cardiovascular e renal, cegueira, amputação de membros e perda de função, além de piora da qualidade de vida¹. No período de abril de 2012 a março de 2013, o DM foi responsável por 6.111 óbitos no Brasil, com uma taxa de mortalidade de 4,54%³. O principal teste laboratorial para monitoramento de terapia instituída é a hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), o qual possibilita avaliar o controle glicêmico a médio prazo¹. Todavia, sabe-se que a HbA_{1c} sofre interferência de diversos fatores, incluindo anemia, anormalidades da hemoglobina, gravidez, uremia, e picos de hipo e hiperglicemia. Níveis de HbA_{1c} acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações tardias².

As terapias não-farmacológicas iniciais do DM tipo 2 consistem, primariamente, em dieta e atividade física. Estas são indispensáveis em todos os casos, mesmo quando se requer o uso de medicamento⁴. O tratamento

farmacológico deve ser iniciado quando as medidas não-farmacológicas forem insuficientes para controlar a glicemia em pacientes aderentes, mesmo sem queixas e com boa qualidade de vida⁴.

Atualmente, existem oito classes distintas de antidiabéticos orais comercializadas no Brasil. A classe mais recente é a dos inibidores do SGLT2 (cotransportador sódio-glicose 2). O SGLT2, presente nos rins, é o mediador primário de reabsorção da glicose. Sua inibição previne a reabsorção do carboidrato com conseqüente aumento da glicosúria⁵.

Dapagliflozina é um hipoglicemiante oral, inibidor do SGLT2, cuja eficácia depende da função renal⁶.

Em um ensaio clínico randomizado (N = 801), a combinação de dapagliflozina + metformina foi comparada com a combinação glipizida + metformina, em pacientes com DM tipo 2, durante 52 semanas⁷.

Não houve diferença significativa entre os tratamentos com relação ao alcance de resposta terapêutica (HbA_{1c} < 7%). Por outro lado, maior proporção de pacientes tratados com a combinação glipizida + metformina apresentou pelo menos um episódio de hipoglicemia (40,8% *versus* 3,5%, p < 0,0001)⁷.

O uso do novo hipoglicemiante está associado a uma modesta perda de peso; por outro lado, aumenta o risco de infecções urogenitais⁶.

Nos estudos que avaliaram a segurança da dapagliflozina, os eventos adversos que mais levaram à descontinuação dos pacientes tratados com doses de 10 mg foram: aumento da creatinina sérica (0,4%), infecção do trato urinário (0,3%), náusea (0,2%), zumbido (0,2%) e exantema (0,2%)⁸.

A dapagliflozina é indicada para terapia combinada com metformina ou sulfonilureia, em pacientes que não tenham alcançado controle glicêmico adequado com estes fármacos, isolados ou em combinação. Quando a dapagliflozina é associada a uma sulfonilureia, há maior risco de eventos hipoglicêmicos⁶.

Até o momento, não se dispõe de dados de longo prazo relativos aos efeitos da dapagliflozina sobre a incidência de doença macrovascular, complicações da DM e mortalidade⁶, e seu uso é contraindicado em pessoas com comprometimento moderado ou grave da função renal (depuração de creatinina < 60 mL/min)⁶.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica: Diabetes *mellitus*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 16 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2009.
3. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Disponível em: www.datasus.gov.br. Acesso em: 13.12.2013.
4. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica Fundamentos da Terapêutica Racional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
5. U.K. National Institute for Health Research. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Dapagliflozin and metformin fixed-dose combination for type 2 diabetes, May 2011. University of Birmingham 2011. [acesso em 13 Jan 2014] Disponível em: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/dapagliflozin-and-metformin-fixed-dose-combination/>
6. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Full Review: Dapagliflozin (Forxiga) and canagliflozin (Invokana). NPS RADAR, Dec 2013. [acesso em 13 Jan 2014] Disponível em: http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0008/238445/Dapagliflozin-and-canagliflozin.pdf
7. Nauck MA et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-2022.
8. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Commissioning Support: Dapagliflozin (Forxiga®) For treatment of type 2 diabetes, February 2013. [acesso em 13 Jan 2014] Disponível em: <http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/summary/Dapagliflozin%20sum%20final.pdf>

Segurança de Medicamentos

Food and Drug Administration (FDA) restringe o uso de cetoconazol oral devido ao risco de ocasionar dano potencialmente fatal ao fígado, interações farmacológicas e problemas na glândula adrenal

A agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) está tomando várias medidas em relação ao uso do cetoconazol por via oral, em comprimido, incluindo a restrição do seu uso. A instituição alerta que este medicamento pode causar graves danos ao fígado, problemas na glândula adrenal e que ele pode induzir interações prejudiciais com outros medicamentos. A FDA aprovou mudanças na bula do produto e elaborou um novo guia para solucionar esses problemas relacionados à segurança do seu uso. Como resultado, o cetoconazol em comprimido por via oral não deve ser tratamento de primeira escolha para qualquer infecção fúngica. O medicamento deve ser usado para algumas infecções específicas, conhecidas como micoses endêmicas, porém, somente quando tratamentos antifúngicos alternativos não estiverem disponíveis ou não forem tolerados pelo paciente¹.

As formulações de cetoconazol para uso tópico não estão associadas com danos ao fígado, problemas adrenais ou interações com outros medicamentos. Estas formulações incluem cremes, xampus, espumas e géis aplicados na pele¹.

Hepatotoxicidade

A FDA revisou as advertências e adicionou forte recomendação contra o uso de cetoconazol em pacientes com doença hepática e incluiu nova recomendação para auxiliar e monitorar sua toxicidade sobre o fígado¹.

Grave dano hepático tem ocorrido em pacientes recebendo altas doses de cetoconazol durante curtos períodos de tempo, bem como naqueles que receberam baixas doses por longos períodos. Alguns desses pacientes não apresentavam fatores de risco óbvios para doença hepática. Por vezes, o dano hepático é reversível após a interrupção do uso do medicamento, mas isto nem sempre ocorre¹.

Por vezes, o dano hepático é reversível após a interrupção do uso do medicamento, mas isto nem sempre ocorre¹.

Problemas na glândula adrenal (insuficiência adrenal)

Cetoconazol em comprimido pode causar insuficiência adrenal pela diminuição da produção corporal de hormônios chamados corticosteroides. Os corticosteroides, produzidos pelas glândulas adrenais, afetam o balanço hidroeletrolítico corporal. Profissionais da saúde devem monitorar a função da glândula adrenal em pacientes que estejam utilizando cetoconazol na forma de comprimido. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com problemas na glândula adrenal, àqueles que estejam sob prolongado período de estresse, que tenham passado por recente cirurgia de grande porte ou que estejam sob cuidado hospitalar intensivo¹.

Interações farmacológicas

O cetoconazol comprimido pode interagir com outros medicamentos, resultando em desfechos graves e potencialmente fatais, como problemas no ritmo cardíaco. Todos os medicamentos que o paciente estiver utilizando devem ser investigados sobre possíveis interações com cetoconazol comprimido¹.

Em resumo, a bula do medicamento cetoconazol comprimido, nos EUA, foi atualizada, com a adequação das seguintes informações:

- Limitação no uso de cetoconazol comprimido, pela remoção de indicações para as quais o risco supera os benefícios. O uso de cetoconazol comprimido em infecções por *Candida* e por dermatófitos já não é

indicado. Cetoconazol comprimido deve ser utilizado somente quando outros antifúngicos não estiverem disponíveis ou não forem tolerados pelo paciente (*nas seções: quadro de advertência, advertências, precauções e indicações de uso*);

- Cetoconazol comprimido é indicado apenas para o tratamento de blastomicose, coccidiomicose, histoplasmose, cromomicose e paracoccidiomicose, em pacientes intolerantes ou que não respondam a outros tratamentos (*na seção indicações de uso*);
- Cetoconazol comprimido não está indicado para o tratamento de infecções fúngicas na pele ou em unha;
- Uma nova contraindicação determina que cetoconazol comprimido não deve ser utilizado em pacientes com doença hepática aguda ou crônica (*seção contraindicações*);
- Atualização da informação sobre o risco de dano ao fígado ou hepatotoxicidade, com novas recomendações de monitoramento (*na caixa de advertências e nas seções advertências e precauções*).
- Uma advertência a respeito da insuficiência adrenal com recomendações para monitoramento de populações de risco (*na seção advertências*).

Na revisão da bula americana, indicações para tratamento de infecções por dermatófitos e *Candida* foram removidas e aquelas para tratamento por blastomicose, coccidiomicoses, histoplasmose, cromomicoses e paracoccidiomicoses foram mantidas apenas para pacientes nos quais outros antifúngicos não tenham produzido resposta terapêutica positiva ou não tenham sido tolerados¹.

Em 26 de julho de 2013, a Comissão para Medicamentos para Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) da Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*) anunciou o balanço negativo entre risco e benefício do uso de medicamentos por via oral contendo cetoconazol no tratamento de infecções causadas por dermatófitos e leveduras, e recomendou suspensão da comercialização deste medicamento na União Europeia (*European Union - EU*). A recomendação da EMA foi publicada em documento disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf

No Brasil, o cetoconazol está registrado

como medicamento de referência² sob o nome comercial Nizoral[®], fabricado por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. A bula³ do medicamento Nizoral[®], no Brasil, foi atualizada em relação aos alertas sobre hepatotoxicidade, problemas na glândula adrenal e interações farmacológicas (cetoconazol pode inibir a biotransformação hepática de fármacos por interferência sobre a isoenzima CYP3A4); todavia, ainda constam as indicações para tratamento de dermatófitos e *Candida*, as quais foram abolidas nos EUA; na União Europeia, cetoconazol comprimido para via oral teve seu uso suspenso.

Já em 2006, parecer da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (*Comare*)⁴ informava que, em estudo de Coorte com seguimento de 211 pacientes com onicomicose para avaliação de danos hepáticos, foram observadas elevação assintomática de alanina transferase e hepatite manifesta em, respectivamente, 17,5% e 2,9% dos pacientes que haviam recebido cetoconazol, e que, portanto, cetoconazol sistêmico se tornara tratamento de segunda linha para a maioria das infecções fúngicas, razões pelas quais não manteve a forma oral de cetoconazol na Rename.

Referências bibliográficas

1. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems [Internet]. [citado 28 de fevereiro de 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm>
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Genéricos [Internet]. 2012. [citado 28 de fevereiro de 2014]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
3. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. NIZORAL[®] (cetoconazol) [Internet]. 2013. [citado 28 de fevereiro de 2014]. Disponível em: http://www.janssen-cilag.com.br/sites/default/files/Nizoral_Bula_Profissional_0.pdf
4. Ministério da Saúde. Relação Nacional de medicamentos Essenciais [Internet]. 2006. [citado 28 de fevereiro de 2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/renome/renome_2006_5ed.pdf

Dia-a-dia

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

Pergunta

Um paciente que faz uso concomitante de sertralina e risperidona pode apresentar como efeitos adversos disfunção erétil e dificuldade de ejaculação? Em geral, em quanto tempo de uso dos referidos medicamentos surgem tais reações?

Resposta

O tempo entre o início do uso de um medicamento e o surgimento de efeitos adversos a ele associados depende da formulação, da dose utilizada, de aspectos farmacocinéticos, de características individuais de cada paciente, de comorbidades, do uso de outros medicamentos, entre outros.

O uso concomitante de risperidona e sertralina pode induzir aumento da concentração plasmática de sertralina, com possível ocorrência de síndrome serotoninérgica (alteração na consciência, irritabilidade, aumento do tônus muscular e mioclônus). Sangramento nasal também pode ocorrer^{1,2}. Recomenda-se especial monitoramento do paciente em uso concomitante de sertralina e risperidona, sobretudo quando a sertralina é empregada em dose diária acima de 100 mg. A dose de risperidona deve ser ajustada conforme necessidade e, se ocorrer sangramento nasal, deve ser considerado um tratamento alternativo para um dos fármacos¹.

A seguir, são apresentadas informações sobre disfunções sexuais associadas ao uso de risperidona e sertralina.

Risperidona

Risperidona é um antipsicótico atípico indicado quando há resistência ou intolerância aos antipsicóticos típicos (ex. clorpromazina, haloperidol). Apresenta menos efeitos seda-

tivos e extrapiramidais quando utilizada em doses baixas, mas há descrição de síndrome neuroléptica maligna, ganho de peso³, além de disfunção sexual e ejaculatória⁴.

Em um caso relatado na literatura, paciente com 21 anos de idade, com transtorno bipolar esquizoafetivo, desenvolveu ausência de ejaculação, com orgasmo normal, três semanas após o início do uso de risperidona⁴.

Em outro caso, um homem com 37 anos de idade, com esquizofrenia paranoica, apresentou dificuldade ejaculatória durante intercursos sexuais, compatível com ejaculação retrógrada, uma a duas semanas após iniciar o uso de risperidona. O paciente relatou completa falha para a emissão do sêmen, mas com desejo, ereção e sensação de orgasmo normais. Foi observado sêmen na urina pós-coital. A dose de risperidona foi reduzida para 3 mg/dia e a ejaculação anterógrada foi parcialmente restaurada⁴.

A ausência de ejaculação foi relatada em dois homens tratados com risperidona. Em um deles, a disfunção ejaculatória desapareceu espontaneamente, após quatro semanas de tratamento com risperidona; no outro, a ausência de ejaculação permaneceu por oito semanas, após o início do tratamento com risperidona⁵.

Um homem com 38 anos de idade apresentou disfunção ejaculatória e disúria, uma semana após iniciar tratamento com risperidona. No décimo segundo dia de tratamento, a risperidona foi descontinuada, com resolução dos sinais e sintomas em dois dias, tendo os mesmos retornados ao reiniciar o tratamento com este medicamento⁵.

A risperidona apresenta elevada afinidade pelos receptores alfa-1 adrenérgicos, e o bloqueio dos mesmos leva à dilatação arteriolar direta, que resulta em aumento do influxo de

sangue e redução da saída de sangue secundária à obliteração, e subsequente obstrução das veias emissárias. Por isso, a ocorrência de ereção prolongada também pode estar associada ao uso de risperidona. Há um relato de caso no qual um paciente, com 19 anos de idade, apresentou priapismo com o uso de 2 mg/dia de risperidona por quatro dias⁴. Ejaculação anormal e disfunção erétil estão associadas ao uso de risperidona. Ejaculação retrógrada também é relatada. O risco de disfunção ejaculatória está associado à dose empregada⁵.

Evidência de amplo estudo observacional prospectivo mostrou que 46% dos pacientes que fizeram uso de risperidona relataram disfunção erétil ou disfunção sexual. Em um estudo transversal, 32,1% dos homens relataram disfunção erétil e 32,6% relataram distúrbio ejaculatório⁶.

Sertralina

Sertralina é antidepressivo do grupo dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). O uso de sertralina também está associado à incidência de transtornos sexuais. Frequências elevadas desses efeitos adversos foram relatadas em estudos nos quais foram usadas altas doses do medicamento⁴. Em ensaio clínico duplo-cego, a sertralina foi comparada a placebo e à amitriptilina, em pacientes com depressão maior, por um período de oito semanas. À sertralina associou-se a maior incidência de disfunção sexual masculina (21%), principalmente distúrbio ejaculatório, em comparação a ambos os controles^{4,7}. Outros estudos apresentam incidência de 15% de disfunção sexual, em pacientes tratados com sertralina⁴.

Anormalidade ejaculatória está associada ao uso de sertralina, com incidência de 7% a 19%, em pacientes tratados com 50 a 200 mg/dia do antidepressivo. Falha na ejaculação causou descontinuação do tratamento em 1% a 2% dos pacientes tratados com sertralina em ensaios clínicos⁵. O uso de sertralina também está associado à redução da libido, com incidência de até 11%, em doses de 50 a 200 mg/dia⁵.

Por outro lado, ocasionalmente, a sertralina também pode induzir priapismo. Em um relato de caso, um homem com 47 anos de idade apresentou priapismo e dor peniana moderada, com duração de quatro dias. Mui-

tos episódios breves, mas similares, haviam ocorrido no mês anterior. O paciente tinha história de depressão e usava sertralina (200 mg/dia) e dexanfetamina (10 mg/dia). Foi necessário tratamento com epinefrina intrapeniana e anastomose cavernosa; contudo, a detumescência foi incompleta. Após várias semanas, o priapismo foi resolvido sem produzir impotência (risco significativo em casos de priapismo prolongado). Todavia, a dose usada de sertralina neste caso foi alta e o uso de dexanfetamina combinada também pode ter sido relevante⁴.

Conclusão

A risperidona e a sertralina podem estar relacionadas à incidência de distúrbios sexuais, incluindo anormalidade e ausência de ejaculação, redução da libido, além de poder causar priapismo. O tempo entre o início do tratamento e o surgimento de tais efeitos pode variar, podendo ocorrer nas primeiras semanas de uso dos medicamentos, com possibilidade de normalização após interrupção. Além disso, há possibilidade de ocorrer interação farmacológica com aumento do risco de síndrome serotoninérgica.

Referências bibliográficas

1. Tatro DS. Drug Interaction Facts. Saint Louis: Wolter Kluwer Health, Facts & Comparisons, 2013.
2. Baxter K, Preston CL (editors). Stockley's Drug Interactions. Tenth edition. London: Pharmaceutical Press, 2013.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a.edição. Brasília: Ministério daSaúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf.
4. Aronson JK, Duker MNG (Ed.). Meyler's Side Effects of Drugs. 15 ed. Amsterdam: Elsevier, 2006. Vol. 5; 3994 p.
5. Truven Health Analytics: Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado em: 15.08.2013]. Disponível em:<http://www.micromedexsolutions.com>.
6. Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction and Its Management. World J Mens Health 2012 December; 30(3): 153-159. <http://dx.doi.org/10.5534/wjmh.2012.30.3.153>
7. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, Cole JO, Itil TM, LaPierre YD, et al. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry. 1990 Dec; 51 Suppl B:18-27.

Novas Publicações

Farmacêutico hospitalar: conhecimentos, habilidades e atitudes

Carvalho FD, Capucho HC, Bisson MP. Farmacêutico Hospitalar: conhecimentos, habilidades e atitudes. Barueri: Manole, 2014. 332 p.

Esta obra contou com a participação de mais de quarenta profissionais, grandes nomes de várias gerações da farmácia hospitalar brasileira, e busca contribuir com a qualificação do farmacêutico hospitalar e, conseqüentemente, com o fortalecimento desta categoria, considerando o cenário atual do mercado de trabalho.

Destina-se a estudantes e farmacêuticos que desejam atuar ou já atuam em farmácias hospitalares e demais serviços de saúde. Os capítulos ainda trazem em seu conteúdo orientações a respeito das competências: de ensino, capacitação pro-

fissional e pesquisa clínica; técnicas de gestão em farmácia; administrativas; de gerenciamento organizacional; políticas institucionais; práticas de relacionamento com o paciente e com outros profissionais da saúde.

Portanto, preenche uma lacuna na literatura profissional, essencial para profissionais e estudantes de Farmácia.

O prefácio desta obra foi escrito por Tarcísio José Palhano, pioneiro da Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica no Brasil.

Pode ser adquirido em livrarias ou no sítio da própria editora: <http://www.manole.com.br/>

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